



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71824** (13) **U**  
(51) МПК

**A61K 31/195** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2012 01051</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>01.02.2012</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.07.2012</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.07.2012, Бюл.№ 14</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Скрипник Ігор Миколайович (UA), Дубровінська Тетяна Володимирівна (UA), Люлька Надія Олександрівна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>Скрипник Ігор Миколайович, вул. Сінна, 9, кв. 3, м. Полтава, 36039 (UA), Дубровінська Тетяна Володимирівна, вул. Гагаріна, 5, кв. 2, м. Полтава, 36000 (UA), Люлька Надія Олександрівна, вул. Гагаріна, 5, кв. 2, м. Полтава, 36000 (UA)</b></p>
--	---

**(54) СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб оптимізації гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом включає використання лікарського засобу розувастатину на фоні базисної терапії. Залежно від рівнів показників ліпідограми, призначають препарат урсодезоксихолевої кислоти перорально.

UA 71824 U



Запропонована корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії та кардіології, і може бути застосована для оптимізації гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом.

5 Інфаркт міокарда - крайній прояв ішемічної хвороби серця, зумовлений розвитком одного або кількох вогнищ ішемічного некрозу в серцевому м'язі внаслідок абсолютної недостатності коронарного кровообігу.

Часто у хворих на інфаркт міокарда з дисліпідемією виявляється ураження паренхіми печінки внаслідок метаболічних порушень, до яких відноситься неалкогольний стеатогепатит - поліетіологічний, дифузний, запальний та дисметаболічний процес, який характеризується інфільтрацією печінкових часток, жировою дистрофією гепатоцитів (більше 10 % маси печінки) та їх фіброзом із збереженням архітекτονіки печінки.

Негативна тенденція пов'язана із зростанням рівня захворюваності, непрацездатності, інвалідизації та передчасної смертності населення від інфаркту міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом, а також збільшення строків госпіталізації та високі витрати на лікування поєднаної патології зумовлює медичні, соціальні та економічні аспекти даної проблеми та спонукає до розробки нових стратегій лікування синтропії.

Відомі способи гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом із застосуванням статинів (симвастатину та аторвастатину) у середній добовій дозі 40 мг (Силивончик Н.Н. Статины и печень: профиль безопасности // Лечебное дело.-2009. - №3. - С. 43-54; Anfossi G., Massucco P., Bonomo K., Trovati M. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.-2004. - Vol. 14. - P. 215-224), що призводить до зниження смертності та частоти серцево-судинних ускладнень на 30-40 % (за даними багатоцентрових досліджень 4S, CARE, LIPID), а також зменшення ризику розвитку повторних інфарктів міокарда (Thompson P.L., Meredith I., et al., 2004; Liem A., van Boven A.J., et al., 2000; Schuster H., Barter P.J., et al., 2004).

Проте, відомі способи гіполіпідемічної терапії не враховують високий ризик розвитку побічних ефектів симвастатину та аторвастатину, зокрема, на гепатобіліарну систему, у хворих на поєднану патологію - інфаркт міокарда та неалкогольний стеатогепатит, на фоні довготривалого прийому даних препаратів, особливо в аспекті міжлікарської взаємодії.

Відомо, що симвастатин та аторвастатин метаболізуються через систему цитохрому P<sub>450</sub>, як і більшість лікарських засобів, що застосовуються для лікування ішемічної хвороби серця, зокрема, інфаркту міокарда, а саме клопідогрель, антагоністи кальцію, аміодарон, варфарин, дігосин та інші, що, у свою чергу, сприяє підвищенню біодоступності даних статинів при їх одночасному застосуванні з вищепереліченими лікарськими засобами, та стимулює розвиток їх побічних ефектів, зокрема, гепатотоксичності, обмежуючи їх застосування у даних лікарських комплексах, особливо у хворих на неалкогольний стеатогепатит (Амосова К.М. Статины - от эффективности к безопасности: фокус на розувастатин // Серце і судини.-2008.-№1.-С. 94-103).

Найбільш близьким до запропонованого за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутий, є спосіб оптимізації гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда, що включає застосування розувастатину у середніх дозах - 10 мг/добу на фоні базисної терапії (Ильина Е.В. Раннее применение розувастатина у больных инфарктом миокарда: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.06 "Кардіологія" / Ильина Е.В. - Москва, 2008.-14 с;

Пархоменко О.М. Применение статинов у больных высокого риска: путь от ожидания к клинической практике // Український медичний часопис.-2010.-№5(79).-С. 34-38).

Розувастатин на відміну від інших статинів метаболізується за участю двох ізоферментів цитохрому P<sub>450</sub>- 2C9 та 2C19, що зменшує ризик розвитку негативної міжлікарської взаємодії на фоні статинотерапії та позиціонує препарат як найбезпечніший статин для лікування хворих на поєднану патологію, а саме, інфаркт міокарда та неалкогольний стеатогепатит на фоні базисної терапії.

На сьогодні доведено, що зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) хоча б на 1 ммоль/л протягом 5-ти років забезпечує зниження частоти серцево-судинних ускладнень більше ніж на 20 % (Рудик Ю.С. Безопасность статинотерапии: существует ли проблема? // Здоров'я України.-2010. - №5. - С. 34-36), тому існує тенденція до більш агресивної та довготривалої статинотерапії, яка б забезпечувала досягнення низьких рівнів ХС ЛПНЩ (нижче 1,8 ммоль/л) згідно рекомендацій Американської Асоціації кардіологів (2007).

Однак відомий спосіб гіполіпідемічної терапії має недостатній ступінь ефективності, який зумовлений тим, що застосування розувастатину у середніх дозах (10 мг/добу) не завжди забезпечує досягнення цільових рівнів ліпідограмаи.

У свою чергу, довготривале застосування розувастатину у більш агресивних субмаксимальних (20 мг/добу) та максимальних дозах (40 мг/добу) супроводжується підвищенням ризику виникнення його небажаних побічних ефектів, зокрема, гепатотоксичності.

5 В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб оптимізації гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом шляхом удосконалення відомого, досягти отримання цільових рівнів показників ліпідограми за рахунок підбору лікувальних засобів з широким спектром дії у фізіологічно збалансованих співвідношеннях, прийом яких забезпечив би комплексну дію на ключові ланцюги патогенетичних механізмів формування зазначеної синдроми, не призвів би до збільшення ризику виникнення побічних ефектів, зокрема, з боку гепатобіліарної системи та сприяв підвищенню ефективності лікування.

10 Поставлену задачу вирішують створенням способу оптимізації гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом, що включає використання лікарського засобу розувастатину у дозі 10 мг/добу на фоні базисної терапії (тромболітична терапія, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, фондапарінукс,  $\beta$ -адреноблокатори, нітрати, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ)), який, згідно корисної моделі, відрізняється тим, що додатково, в залежності від рівнів показників ліпідограми, призначають препарат урсодезоксихолевої кислоти за схемою: розувастатин приймають перорально по 10 мг після вживання їжі увечері, урсодезоксихолеву кислоту призначають перорально у дозі 15 мг/кг/добу у 2 прийоми протягом 6 місяців.

20 Загальна характеристика препаратів, що використовують у запропонованій корисній моделі:

Розувастатин - повністю синтетичний гідрофільний інгібітор ГМГ-КоА редуктази. Як синтетичний статин, він надходить до організму вже в активній формі у вигляді кальцієвої солі, тому володіє підвищеною інгібуючою активністю по відношенню до ферменту ГМГ-КоА редуктази, ключового ферменту біосинтезу холестерину (ХС) людини. Дія цього препарату проявляється переважно в печінці - головному органі ендogenous синтезу холестерину людини. Розувастатин, як і інші статини, підвищує кількість функціонуючих рецепторів на поверхні печінки, підсилюючи, таким чином, захват і катаболізм ХС ЛПНЩ з плазми крові. Абсолютна біодоступність розувастатину складає приблизно 20 %, найвища концентрація його у плазмі крові досягається приблизно через 5 годин після перорального прийому.

30 Урсодезоксихолева кислота - жовчна кислота, гепатопротектор. Має наступними механізмами дії: холеретичний, цитопротективний, антиапоптичний, імуномодулюючий (за рахунок зниження рівня прозапальних цитокінів), гіпохолестеринемічний (сприяє зменшенню всмоктування холестерину у кишечнику, гальмує синтез холестерину в печінці, знижує екскрецію холестерину у жовч), літолітичний. Зменшує вміст холестерину у жовчі переважно шляхом дисперсії холестерину та формування рідкокристалічної фази. Впливає на ентерогепатичну циркуляцію жовчних солей, зменшуючи реабсорбцію в кишечнику ендogenous більш гідрофобних і потенційно токсичних сполук. Урсодезоксихолева кислота знижує літогенний індекс жовчі, збільшуючи вміст у ній жовчних кислот. Сприяє частковому або повному розчиненню холестеринових жовчних каменів при пероральному застосуванні (Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium medicum.-2005. - №6. - Т.7. - С. 28-34).

40 Запропонований спосіб лікування здійснюється наступним чином.

Після проведення всебічного обстеження (визначення загального стану хворого; проведення загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові з визначенням загального білірубину, активності гама-глутамілтранспептидази (ГГТП), аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартамінотрансферази (АсАТ), рівня загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ); визначення рівня тропоніну I, С-реактивного протеїну (СРП), активності аргінази, орнітиндекарбоксилази (ОДК); вивчення даних електрокардіограми (ЕКГ), ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, хворим встановлюють діагноз інфаркту міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом та призначають на фоні базисної терапії (тромболітична терапія, кишковорозчинний аспірин, клопідогрель, фондапарінукс, (3-адреноблокатори, нітрати, інгібітори АПФ) розувастатин у дозі 10 мг/добу перорально на ніч після вживання їжі, та в динаміці лікування додатково, в залежності від рівнів показників ліпідограми, додають урсодезоксихолеву кислоту перорально у дозі 15 мг/кг/добу у 2 прийоми протягом 6 місяців.

55 Приклад конкретного виконання.

60 Хворий М., 62 роки, поступив до палати інтенсивної терапії спеціалізованого кардіологічного відділення для інфарктних хворих Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру із скаргами на інтенсивний пекучий біль за грудниною з іррадіацією у ліве плече та

міжлопатковий простір, тривалістю понад 1 годину, що не купіювався застосуванням 3-х таблеток нітрогліцерину, супроводжувалися різкою загальною слабкістю, посиленням потовиділенням.

5 Анамнез: близько 10 років хворіє на гіпертонічну хворобу з максимальними цифрами артеріального тиску до 180/100 мм рт. ст., лікувався амбулаторно. Близько року тому почав відмічати короточасні напади стискуючого за грудничного болю при фізичному навантаженні, який проходив самостійно у спокої, за лікарською допомогою не звертався. Стан хворого різко погіршав за 3 години до поступлення, коли виникли вищеперелічені скарги. Алкоголем не зловживає. Вірусні захворювання печінки заперечує. Близько 5 років тому встановлений діагноз неалкогольного стеатогепатиту.

10 Діагноз при госпіталізації - гострий інфаркт міокарда, неалкогольний стеатогепатит.

На підставі отриманих результатів обстеження встановлено: лейкоцитоз -  $12,6 \times 10^9$ /л; зсув лейкоцитарної формули вліво (паличкоядерні лейкоцити - 12 %); позитивний тест на тропонін I; загальний білірубін - 16 мкмоль/л; ГГТП - 50 МО/л; АлАТ - 34 МО/л; АсАТ - 94 МО/л; загальний ХС - 5,7 ммоль/л; ТГ - 1,05 ммоль/л; ХС ЛПНЩ - 4,3 ммоль/л; ХС ЛПВЩ - 0,93 ммоль/л; СРП - 9,2 мг/л; аргіназа - 0,16 нмоль/мл/хв.; ОДК - 0,58 нмоль/мл/хв.; за даними ЕКГ - ритм синусовий правильний, ЧСС - 78 уд./хв., ознаки гострого проникаючого розповсюдженого заднього інфаркту міокарда лівого шлуночка.

20 Діагноз за результатами проведеного обстеження: ІХС: Гострий проникаючий розповсюджений задній інфаркт міокарда лівого шлуночка. СН 0. Гіпертонічна хвороба III ст. Неалкогольний стеатогепатит.

Хворому було призначено лікування запропонованим способом оптимізації гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом: на фоні базисної терапії (тромболітична терапія (стрептокіназа 1,5 млн. ОД), кишковорозчинний аспірин 300 мг одноразово, потім - 75 мг постійно; клопідогрель 300 мг одноразово, потім - 75 мг протягом 12 місяців; фондапарінукс 2,5 мг/добу, 7 діб; бісопролол 5 мг постійно; ізодінітрат 10 мл протягом 2 діб; раміприл 2,5 мг під контролем артеріального тиску) призначено розувастатин перорально у дозі 10 мг/добу на ніч після вживання їжі під контролем рівня показників ліпідограми.

30 В динаміці лікування вже через 6 діб відзначено стабілізацію та покращення клінічного перебігу інфаркту міокарда, що характеризувалося відсутністю повторних ангінозних нападів, покращенням загального стану хворого, а також нормалізацією кількості лейкоцитів -  $7,6 \times 10^9$  %, позитивною динамікою ЕКГ. Хворий підлягав розширенню рухового режиму.

35 При повторному обстеженні в динаміці лікування через 21 добу: в гемограмі - лейкоцити -  $4,3 \times 10^9$ /л; ШОЕ - 12 мм/год.; загальний білірубін - 12 мкмоль/л; ГГТП - 52 МО/л; АлАТ - 30 МО/л; АсАТ - 25 МО/л; загальний ХС - 4,8 ммоль/л; ТГ - 1,0 ммоль/л; ХС ЛПНЩ - 2,8 ммоль/л; ХС ЛПВЩ - 1,05 ммоль/л; СРП - 4,0 мг/л; аргіназа - 0,2 нмоль/мл/хв.; ОДК - 0,35 нмоль/мл/хв.; за даними ЕКГ - ритм синусовий правильний, ЧСС - 78 уд./хв., позитивна динаміка проникаючого розповсюдженого заднього інфаркту міокарда лівого шлуночка; за даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) - ультрасонографічні ознаки неалкогольного стеатогепатиту.

45 За даними ліпідограми наявна позитивна тенденція в динаміці лікування, але цільові рівні показників не досягнуті, тому додатково до зазначеного лікування призначається урсодезоксихолева кислота (перорально у дозі 15 мг/кг/добу у 2 прийоми протягом 6 місяців).

45 При обстеженні в динаміці лікування через 3 місяці: в гемограмі - рівень лейкоцитів -  $3,8 \times 10^9$ /л; ШОЕ - 6 мм/год.; загальний білірубін - 8 мкмоль/л; ГГТП - 30 МО/л; АлАТ - 24 МО/л; АсАТ - 20 МО/л; загальний ХС - 3,2 ммоль/л; ТГ - 0,87 ммоль/л; ХС ЛПНЩ - 1,43 ммоль/л; ХС ЛПВЩ - 1,46 ммоль/л; СРП - 0,5 мг/л; аргіназа - 0,28 нмоль/мл/хв.; ОДК - 0,30 нмоль/мл/хв.; за даними ЕКГ - ритм синусовий правильний, ЧСС - 65 уд./хв., рубцеві зміни задньої стінки лівого шлуночка; за даними УЗД ОЧП - ультрасонографічні ознаки неалкогольного стеатогепатиту.

50 Протягом 6 місяців спостереження за хворим ангінозних нападів не відмічалось, рівень білірубину, активність трансаміназ, аргінази, ОДК залишалися в межах норми, збережені цільові показники ліпідограми, нормальний рівень С-реактивного протеїну.

55 Запропонованим способом оптимізації гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом на базі спеціалізованого кардіологічного відділення для інфарктних хворих Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру було проліковано 18 хворих з інфарктом міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом.

60 При лікуванні запропонованим способом оптимізації гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом було досягнуто цільових рівнів

ліпідограми при стабільно нормальних показниках активності печінкових ферментів без необхідності підвищення дози розувастатину. Навіть при довготривалому застосуванні препарату не виявлено жодного випадку гепатотоксичного впливу. Крім того, за короткий строк було досягнуто зниження та стабілізація рівня СРП - важливого прогностичного фактору ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

5 Таким чином, запропонований спосіб оптимізації гіполіпідемічної терапії дозволяє ефективно знизити ризик виникнення серцево-судинних ускладнень шляхом досягнення цільових рівнів ліпідограми та С-реактивного протеїну при застосуванні безпечних середніх доз розувастатину та запобігає виникненню побічних ефектів даного препарату, зокрема, на гепатобіліарну систему, навіть при довготривалому прийомі у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб оптимізації гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом, що включає використання лікарського засобу розувастатину у дозі 10 мг/добу на фоні базисної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково, залежно від рівнів показників ліпідограми, призначають препарат урсодезоксихолевої кислоти перорально у дозі 15 мг/кг/добу у 2 прийоми протягом 6 місяців.

20

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601