



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120513** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**A61K 45/00**  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

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

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2017 03672</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>14.04.2017</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.11.2017</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.11.2017, Бюл.№ 21</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Скрипник Ігор Миколайович (UA), Маслова Ганна Сергіївна (UA), Весніна Людмила Едуардівна (UA), Мамонтова Тетяна Василівна (UA), Щербак Ольга Василівна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)</b></p>
--	--

**(54) СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

**(57) Реферат:**

Спосіб оптимізації лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця, при якому використовують препарат урсодезоксихолевої кислоти в дозі 15 мг/кг/добу в два прийоми на фоні базисної терапії ішемічної хвороби серця. Додатково призначають левокарнітин у розчині для орального застосування по 1 г (10 мл) 2 рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі впродовж 2-х місяців.

UA 120513 U



Запропонована корисна модель належить до галузі медицини, а саме терапії, гастроентерології, кардіології, і може бути застосована для оптимізації лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця.

5 При лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця на фоні базисної терапії ішемічної хвороби серця застосовують есенціальні фосфоліпіди,  $\alpha$ -ліпоєву кислоту, адеметіонін, флавоноїди, урсодезоксихолеву кислоту, вітамін Е (Махов В.М., Соколова А.А. Жировая дистрофия печени и стеатогепатит: возможность смешанного варианта //Здоров'я України. - 2011. - № 10 (263). - С. 1-3). Слід зазначити, що кожен з них має суттєвий вплив на патогенетичні ланки виникнення неалкогольного стеатогепатиту, проте не враховується роль зниження рівня L-карнітину в розвитку неалкогольного стеатогепатиту та ішемічної хвороби серця.

15 Відомий спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту з використанням есенціальних фосфоліпідів, які сприяють зниженню прозапальних медіаторів, здатні зменшувати активність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), сприяти інактивації агресивних форм кисню, відтворюють мембранопротекторну дію. Проте, для отримання позитивного ефекту на показники цитолізу і ліпідного профілю необхідно довготривале призначення препаратів есенціальних фосфоліпідів у терапевтичній дозі (1800 мг/добу) впродовж 4-6 місяців (Палій І.Г. Есенціальні фосфоліпіди: реалії та перспективи застосування //Укр. мед. часопис. - 2009. - № 2 (70). - С. 43-46; Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Ягмур В.Б., Кленіна І.А. Есенціальні фосфоліпіди в терапії неалкогольної жирової хвороби печінки //Гастроентерологія. - 2015. - Т. 58, № 4. – С. 69-73). Що є не завжди комплаєнтним для хворих.

20 При лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця застосовують силімаринвімісні препарати, які здатні зменшити активність синдрому цитолізу, покращити відновлення мембранних структур гепатоцитів (Шульпекова Ю.О. Таргетная терапия заболеваний печени //Consilium medicum. - 2012. - Т. 6, № 7. - С. 1-4). Проте, недоліком цього способу лікування є низька біодоступність препарату при пероральному прийомі, що не дозволяє досягти нормалізації показників цитолізу у хворих при стандартному дозуванні (Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М. Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств: ключ к рациональному применению //Сучасна гастроентерологія. - 2013. - № 4 (72). - С. 35-41).

25 Також широко використовують для лікування неалкогольного стеатогепатиту бетаїн, який сприяє зменшенню рівня трансаміназ, проявів стеатозу, знижує концентрацію гомоцистеїну в крові, сприяє підвищенню рівня S-аденозилметіоніну (Харченко В.В. Вплив L-аргініну та бетаїну на структурно-функціональний стан еритроцитів, вміст ліпідів та гомоцистеїну в крові хворих на неалкогольний стеатогепатит //Сучасна гастроентерологія. - 2016. - № 4 (90). - С. 69-73). Проте, даний спосіб лікування хворих не забезпечує досягнення тривалої ремісії неалкогольного стеатогепатиту.

30 Отже, відомі способи лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця, які широко застосовуються у клінічній практиці, переважно впливають на зниження процесів перекисного окислення ліпідів, рівня прозапальних цитокинів в сироватці крові, відтворюють позитивний вплив на мембрану гепатоцитів, проте не впливають на процес перенесення довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для  $\beta$ -окислення вільних жирних кислот.

35 Найбільш близьким до запропонованого є спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця з використанням урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) в дозі 13-14 мг/кг/добу на фоні базисної терапії ішемічної хвороби серця (Долженко М.Н., Базилевич А.Я. Особенности гипополипдемической терапии у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом //Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 2 (52). - С. 65-67; Долженко М.Н., Базилевич А.Я. Новые аспекты применения урсодезоксихолевої кислоти: взгляд кардиолога //Здоров'я України. - 2015. - № 2. - С. 56-58).

40 Проте, відомий спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця має недостатній ступінь ефективності, який зумовлений тим, що відсутній вплив на L-карнітинову недостатність, з котрою пов'язують не лише розвиток ішемічної хвороби серця, а і формування стеатозу печінки.

55 В основу корисної моделі поставлена задача - розробити спосіб оптимізації лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця шляхом удосконалення відомого, досягти отримання цільових показників синдрому цитолізу (АлАТ, АсАТ), ГГТП та ліпідограми за рахунок підбору лікувальних засобів з широким спектром дії у фізіологічно збалансованих співвідношеннях, прийом яких забезпечив би комплексну дію на ключові

патогенетичні механізми формування неалкогольного стеатогепатиту і ішемічної хвороби серця та сприяв би підвищенню ефективності лікування синдропа.

Поставлена задача вирішується створенням способу оптимізації лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця, що включає використання препарату

5 урсодезоксихолевої кислоти в дозі 15 мг/кг/добу в два прийоми на фоні базисної терапії ішемічної хвороби серця, який відрізняється тим, що додатково призначають левокарнітин у розчині для орального застосування по 1 г (10 мл) 2 рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі впродовж 2-х місяців.

Загальна характеристика препаратів, що використовують у запропонованій корисній моделі.

10 Урсодезоксихолева кислота - гідрофільна жовчна кислота, яка не володіє цитотоксичними властивостями. Урсодезоксихолева кислота - гепатопротектор, який володіє антихолестатичним (пригнічення секреції токсичних жовчних кислот та виведення їх з організму), цитопротекторним (покрощує фосфоліпідний бішар мембрани гепатоцитів, захищає клітину від ушкодження та сприяє відновленню структури клітини), літолітичним (збільшує холато-холестериновий індекс,

15 зменшує літогенність жовчі та сприяє розчиненню холестеринових каменів), імуномодулюючим (знижує синтез імуноглобулінів IgM, IgG, IgA), антиапоптичним (зниження концентрації іонізованого  $Ca^{2+}$  в клітинах, що призводить до блокування виходу цитохрому С із мітохондрій та перешкоджає активації каспаз), гіполіпідемічним ефектами. Гіполіпідемічний ефект УДХК обумовлений зниженням синтезу холестерину в печінці, зменшенням абсорбції в кишківнику та

20 концентрації в жовчі, а також володіє інгібіторним впливом на GMG-CoA. Застосування урсодезоксихолевої кислоти у хворих з неалкогольним стеатогепатитом ефективно знижує прояви цитолітичного та холестатичного синдромів (Долженко М.Н., Базилевич А.Я. Новые аспекты применения урсодезоксихолевой кислоты: взгляд кардиолога //Здоров'я України. - 2015. - С. 56-58.; Шульпекова Ю.О. Таргетная терапия заболеваний печени //Consilium medicum. - 2012. - Т. 6, № 7. - С. 1-4).

25 Левокарнітин - L-3-гідрокси-4-N-(триметил-амоній) масляна кислота. Амінокислота та її похідні необхідні для енергетичного обміну. Левокарнітин полегшує надходження довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії клітин, тим самим надаючи субстрат для окиснення і утворення енергії. Левокарнітин нормалізує білковий і жировий обмін, виявляючи

30 властивості часткового антагоністу тироксину має антитиреоїдну дію, відновлює лужний резерв крові, пригнічує утворення кетокислот і гліколіз, зменшує ступінь лактоацидозу, збільшує рухову активність і підвищує переносимість фізичних навантажень. При цьому левокарнітин сприяє економному витрачання глікогену і збільшенню його запасів у печінці і м'язах, має анаболічну дію, стимулює секрецію шлункового соку, уповільнює розпад білкових і вуглеводних молекул,

35 знижує надмірну масу тіла і зменшує вміст жиру в м'язах. Левокарнітин надає нейротрофічну дію, гальмує розвиток апоптозу, обмежує зону ураження і відновлює структуру нервової тканини. Левокарнітин володіє антигіпоксичною дією, покращує провідність кардіоміоцитів, збільшує скоротливу здатність міокарда, сприяє нормалізації мікроциркуляції в зоні ішемії, а також відтворює антисклеротичну дію (Губергриц Н.Б., Клочков А.Е., Лукашевич Г.М., Беляева Н.В., Агибалов А.Н. "Стеатель": от научных фактов к клинической практике //Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 2 (76). - С. 116-119; Яковлева Л.В., Безчаснюк Е.М., Улесов А.В. L-карнитин: свойства, препараты, медицинское применение //Укр. журн. клін. та лаб. мед. - 2011. - Т. 6, № 2. - С. 17-24; Malaguarnera M., Gargante M.P., Russo C. et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis-a randomized and

40 controlled clinical trial //Am. J. Gastroenterol. - 2010. - Vol. 105, № 6. - P. 1738-1744).

45 Запропонований спосіб лікування здійснюється наступним чином.

Після проведення клінічного, лабораторного, інструментального обстеження хворим із встановленим діагнозом неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ішемічною хворобою серця (стабільної стенокардії напруги II функціонального класу) на фоні прийому базисної терапії

50 ішемічної хвороби серця (іzosорбід динітрат 20 мг 2 рази на добу, клопідогрель 75 мг 1 раз на добу, бісопролол 2,5 мг 1 раз на добу, розувастатин 10 мг на добу) призначають левокарнітин (Стеатель) 1 г (10мл) 2 рази на добу перорально вранці та ввечері за 30 хвилин до їжі впродовж 2-х місяців у комбінації з урсодезоксихолевою кислотою 15 мг/кг/добу в 2 прийоми за 1 годину до їжі (вранці та ввечері), запиваючи 1 стаканом води впродовж 2 місяців.

55 Клінічне випробування було проведено на базі кардіологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського на 29 хворих з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ішемічною хворобою серця (стабільної стенокардії напруги II функціонального класу). В залежності від призначених лікувальних схем хворих розподілили на групи: I група (основна група) - 15 хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з

60 ішемічною хворобою серця лікувалась запропонованим способом із включенням левокарнітину

(Стеатель) та урсодезоксихолевої кислоти, II група (контрольна група) - 14 хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ішемічною хворобою серця отримувала базисну терапію та урсодезоксихолеву кислоту.

В порівнянні з контрольною групою запропонований спосіб оптимізації лікування у пацієнтів основної групи показав більш ефективну дію, яка виявлялась у покращенні суб'єктивних, об'єктивних, а також лабораторно-інструментальних показників на відміну від хворих контрольної групи. Поліпшення загального стану хворих, зменшення проявів больового абдомінального та диспепсичного синдромів відмічались на 5-й і 8-й дні у хворих основної групи та на 7-й і 12-й дні у хворих в групі контролю відповідно. На 21-й день лікування у хворих основної групи спостерігалась статистично значуща позитивна динаміка зниження АлАТ в 1,4 разу ( $56,43 \pm 6,3$  проти  $80,15 \pm 7,8$  Од/л;  $p < 0,05$ ), АсАТ - в 1,3 разу ( $39,89 \pm 4,1$  проти  $53,8 \pm 4,6$  Од/л;  $p < 0,05$ ), ГГТП - в 1,3 разу ( $55,01 \pm 5,9$  проти  $73,44 \pm 6,1$  Од/л;  $p < 0,05$ ), в той час як у пацієнтів контрольної групи відмічалась лише тенденція до зниження АлАТ в 1,2 разу ( $64,4 \pm 8,4$  проти  $79,8 \pm 7,9$  Од/л;  $p > 0,05$ ), АсАТ - в 1,1 разу ( $46,04 \pm 5,8$  проти  $50,9 \pm 4,9$  Од/л;  $p > 0,05$ ), ГГТП - в 1,1 разу ( $67,4 \pm 6,9$  проти  $71,9 \pm 7,5$  Од/л;  $p > 0,05$ ).

У пацієнтів основної групи через 2 місяці комплексного лікування з включенням левокарнітину спостерігалось зменшення проявів атерогенної дисліпідемії: зниження рівня загального холестерину в 1,4 разу ( $5,2 \pm 0,5$  проти  $7,26 \pm 0,8$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності в 1,9 разу ( $2,47 \pm 0,6$  проти  $4,65 \pm 0,7$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), тригліцеридів в 2 рази ( $1,84 \pm 0,36$  проти  $3,69 \pm 0,76$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою, у хворих якої на 60-й день лікування рівень загального холестерину зменшився в 1,4 разу ( $5,16 \pm 0,6$  проти  $7,27 \pm 0,7$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), ліпопротеїдів низької щільності - в 1,6 разу ( $2,85 \pm 0,5$  проти  $4,70 \pm 0,6$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), тригліцеридів - в 1,7 разу ( $2,14 \pm 0,27$  проти  $3,67 \pm 0,65$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) порівняно із показниками до лікування.

При лікуванні запропонованим способом був досягнутий позитивний ефект, який характеризувався зниженням проявів цитолітичного синдрому та зменшенням проявів атерогенної дисліпідемії, а також відмічалось зменшення проявів больового абдомінального та диспепсичного синдромів порівняно з контрольною групою.

Таким чином, запропонований спосіб оптимізації лікування неалкогольного стеатогепатиту у поєднанні з ішемічною хворобою серця дозволяє ефективно усунути цитолітичний синдром, підвищити детоксикаційну функцію печінки, скорегувати прояви атерогенної дисліпідемії.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оптимізації лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ішемічну хворобу серця, при якому використовують препарат урсодезоксихолевої кислоти в дозі 15 мг/кг/добу в два прийоми на фоні базисної терапії ішемічної хвороби серця, який **відрізняється** тим, що додатково призначають левокарнітин у розчині для орального застосування по 1 г (10 мл) 2 рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі впродовж 2-х місяців.

40

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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