



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59716 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 31/00  
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

ОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЇ З РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, У ЖІНОК

1

2

(21) u201013533

(22) 15.11.2010

(24) 25.05.2011

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ЄФИМЕНКО ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ, КА-  
ТЕРЕНЧУК ІВАН ПЕТРОВИЧ

(73) ЄФИМЕНКО ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ, КА-  
ТЕРЕНЧУК ІВАН ПЕТРОВИЧ

(57) Спосіб лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією, у жінок, що включає призначення гіполіпідемічних препаратів, який відрізняється тим, що як гіполіпідемічний препарат призначають аторвакор в дозі 10 мг на добу ввечері і додатково комплексний кардіометаболічний препарат кардонат в дозі 1 капсула 3 рази на добу, протягом часу, достатнього для одержання позитивного ефекту.

Запропонований спосіб належить до галузі медицини, а саме - до внутрішніх хвороб і може бути використаний при амбулаторному лікуванні і спостереженні за хворими, а також у стаціонарних умовах для комбінованої медикаментозної корекції гіперліпідемії у жінок хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією.

Одним з основних напрямків лікування ішемічної хвороби серця в наш час є гіполіпідемічна терапія, з метою корекції ліпідного профілю хворих, який за останніми даними відрізняється у жінок та в чоловіків. Провідне місце серед ліпідзнижуючих середників займають статини, але на фоні їх застосування майже у 75% хворих все ж таки розвиваються серцево-судинні події.

У відомому дослідженні MERCURY I (The Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I, 2005) (Pedersen T. R., Faergeman O., Kastelein J. J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial // JAMA. - 2005. - Vol. 294. - P. 2437-2445) проведено порівняння ефектів статинів (розувастатину, аторвастатину, симвастатину та правастатину) на динаміку показників ліпідного профілю у пацієнтів з гіперхолестеринемією та метаболічним синдромом. Дослідження показало, що у пацієнтів із гіперхолестеринемією та артеріальною гіпертензією артеріальний тиск та рівні загального холестерину повинні контролюватися для попередження

коронарних подій та інсульту, а міотоксична дія статинів залежить від концентрації препарату у крові та пов'язана з такими факторами як похилий вік, частіше у жінок, та наявність ниркової чи печінкової недостатності. Застосування агресивних доз статинів призводило до появи симптомів міопатії (біль у м'язах, рівень креатинфосфокінази більший ніж в 10 разів за норму, до розвитку ниркової недостатності). В іншому дослідженні - IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering, 2005) (Stender S., Schuster H., Barter P. et al. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial // Diabetes Obes. Metab. - 2005. - Vol. 7. - P. 430-438) на фоні прийому високих доз статинів частіше розвивались побічні ефекти: збільшення рівня печінкових трансаміназ більш ніж в 3 рази за норму, збільшення рівнів креатинфосфокінази в 10 разів за норму та ризику рабдоміолізу, що потребувало негайного припинення прийому статинів.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб медикаментозної корекції комбінованої гіперліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом II типу (Васютина В. И, Метельская В. А., Ахмеджанов Н. М., Разживин В. А., Оганов Р. Г. Сравнительное изучение гиполлипидемического эффекта и влияние на агрегацию тромбоцитов аторвастатина и симвастатина у бо-

(19) UA (11) 59716 (13) U

льних ішемічної болєзнью серця с сахарным диабетом II типа и комбинированной гиперлипидемией. // - Кардиология, - 2003, - №1, - С. 30-35), обраний нами за найближчий аналог.

Суть даного способу полягає у призначенні гіполіпідемічного лікарського препарату (симвостатину або аторвастатину) на тлі стандартної терапії під контролем біохімічних показників до та в динаміці лікування. У якості контрольних біохімічних показників у сироватці крові визначають рівень ЗХС, ХС ЛПНГ та ХС ЛПВГ, з терміном спостереження - 3 місяці. У способі здійснювали попередню рандомізацію хворих у 3 групи: 1 група - пацієнти, які у комплексі зі стандартною терапією отримували симвостатин (зокор, "MSD") в початковій дозі 20 мг/добу, 2 група - пацієнти, які отримували аторвостатин (ліпримар, "Pfizer") в початковій дозі 10 мг/добу, 3 група - плацебо. Через 1 місяць визначали рівень ліпідів крові, і якщо значення рівня ХС ЛПНЩ було більш, ніж 100 мг/дл, дозу симвостатину збільшували до 40 мг/добу, аторвостатину - до 20 мг/добу.

Ключовим недоліком способу є те, що у деяких хворих після проведення 3-х місячного лікування статинами на тлі стандартної терапії значення показників ліпідного обміну не досягли цільових значень. Це зумовлено тим, що статини ефективно знижують рівні ЗХ, ХС ЛПНГ, але не в повній мірі впливають на рівні тригліцеридів та ХС ЛПВГ, що вважаються найбільш значимими факторами ризику ішемічної хвороби серця у жінок, тим самим при монотерапії достатньо не впливають на ризик серцево-судинних ускладнень та смертність. Іншим недоліком способу найближчого аналога є те, що в динаміці лікування передбачається збільшення дози аторвостатину та симвостатину, що може бути пов'язано з ризиком розвитку побічних ефектів, а саме рабдоміолізу, гіперферментемії, диспепсії, розвитку ниркової недостатності, що особливо актуально при ренопаренхіматозній артеріальній гіпертензії.

В основу корисної моделі поставлено завдання розробити спосіб лікування ішемічної хвороби серця у жінок з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією, шляхом удосконалення відомого, досягти підбору лікувальних засобів з широким спектром дії та з мінімальною побічною дією, забезпечити підвищення ступеня ефективності лікування.

Поставлене завдання вирішують створенням способу лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок, що включає призначення гіполіпідемічних препаратів, який, згідно з корисною моделлю, відрізняється тим, що в якості гіполіпідемічного препарату призначають аторвакор в дозі 10 мг на добу ввечері і додатково комплексний кардіометаболічний препарат кардонат в дозі 1 капсула 3 рази на добу, протягом часу, достатнього для одержання позитивного ефекту.

Аторвакор - аторвостатин компанії "Фармак", основними ефектами якого є зниження рівня загального холестерину, рівня ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, та в деякій мірі підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності.

Кардонат - комплексний кардіометаболічний препарат виробництва СП "Сперко Україна", у складі препарату - вітаміни, амінокислоти та їхні похідні: L-карнітина хлорид - 100 мг, лізин гідрохлорид - 50 мг, коензим В1 (кокарбоксилаза) - 50 мг, коензим В6 (пиридоксаль-5-фосфат) - 50 мг, коензим В12 (кобамамід) - 1 мг. Для кардонату характерні гіполіпідемічна, метаболічна й антиоксидантна активність, нейро-, гепато- та кардіопротекторна дія, він сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню постінфарктної зони, нормалізує рівень гомоцистеїну, здійснює позитивний вплив на дистрофічні зміни судин, у хворих з інфарктом міокарда перешкоджає розвитку дилатації лівого шлуночка.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином: жінкам, хворим на ішемічну хворобу серця, поєднану з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією призначається комплексна гіполіпідемічна терапія: аторвакор в дозі 10 мг/добу ввечері та кардонат в дозі 1 капсула 3 рази на добу, протягом часу, достатнього для одержання позитивного ефекту.

Приклад: Хвора Л., 64 роки, лікувалась в кардіологічному відділенні з діагнозом: ІХС: Нестабільна прогресуюча стенокардія (з 4.08.2009р.), Стабільна стенокардія напруги III функціональний клас (з 12.08.2009р.). Кардіосклероз післяінфарктний (2008 рік, рубці ЗСЛШ). Серцева недостатність I ступеня, ФК II. СКХ. Хронічний пієлонефрит, фаза загоєння. Хронічна ниркова недостатність I ступеня. Ренопаренхіматозна артеріальна гіпертензія; та в подальшому в динаміці обстежена через 3 та через 6 місяців. В схему до стандартного лікування з аторвакором в дозі 10 мг/добу ввечері додатково включили препарат кардонат в дозі 1 капсула 3 рази на добу. Показники ліпідного обміну при поступленні: холестерин - 6,60 ммоль/л, ЛПНГ - 4,69 ммоль/л, ТГ - 2,2 ммоль/л, ЛПВГ - 0,92 ммоль/л; через 3 місяці лікування: холестерин - 5,31 ммоль/л, ЛПНГ - 3,34 ммоль/л, ТГ - 1,88 ммоль/л, ЛПВГ - 1,12; та через 6 місяців лікування: холестерин - 4,58 ммоль/л, ЛПНГ - 2,7 ммоль/л, ТГ - 1,42 ммоль/л, ЛПВГ - 1,24; та спостерігалась позитивна динаміка клінічного перебігу: зменшилась кількість нападів ангінозних болей та спостерігався приріст толерантності до фізичного навантаження.

В проведеному нами дослідженні під спостереженням в умовах кардіологічного відділення знаходилось 112 жінок, що хворіли на ішемічну хворобу серця, поєднану з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією. Пацієнти першої групи - контрольної (48 осіб) отримували стандартну терапію (інгібітори-АПФ, кардіоселективні β-адреноблокатори, нітрати, антиагреганти, антагоністи кальцію та аторвакор в дозі 10 мг/добу ввечері). Пацієнтам другої групи (64 особи) в схему лікування додатково включали препарат кардонат в дозі 1 капсула 3 рази на добу. Через 3 та 6 місяців проводили визначення ліпідного спектру плазми крові в динаміці (загальний холестерин, ТГ, ХС ЛПВГ та ХС ЛПНГ) на фоні загально-клінічних обстежень та оцінювали клінічний перебіг захворювання. З метою оцінки безпечності гіполіпідемічної

терапії проводилась оцінка показників функціонального стану печінки (загальний білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, КФК, тимолова проба).

В проведеному дослідженні було встановлено позитивний вплив комбінованої терапії: у всіх хворих, що приймали кардонат, відзначали покращення клінічного стану, зникнення або значне зниження частоти виникнення нападів стенокардії, підвищення толерантності до фізичного навантаження, суб'єктивне покращення самопочуття. На фоні стандартного лікування у пацієнтів першої (контрольної) групи відмічено позитивну динаміку показників ліпідного спектру крові. Через 3 та 6 місяців лікування відзначили нормалізацію показників ліпідного обміну: зниження рівня загального

ХС відповідно на 19,7% та 28,5%, ХС ЛПНГ на 23,2% та 30,4%, ТГ на 10,3% та 15,6%, а також підвищення ХС ЛПВГ на 8,1% та 10,4% відповідно (таблиця 1). Включення кардонату в комплекс лікування у пацієнтів другої групи сприяло зменшенню загального ХС через 3 та 6 місяців на 28,1% та 37,6%, ХС ЛПНГ на 29,7% та 38,4%, ТГ на 28,6% та 37,3%, а також підвищення ХС ЛПВГ на 22,1% та 28,4% відповідно (таблиця 1).

Протягом усього терміну лікування здійснювався моніторинг показників функціонального стану печінки, які не відхилялись від норми (рівень трансаміназ та креатінфосфокінази), що свідчить про безпечність запропонованої терапії.

Таблиця 1

## Моніторинг динаміки показників ліпідного профілю, в %

Групи хворих	Термін лікування	Рівні показників ліпідного профілю			
		ХС	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ТГ
1 група (контрольна)	через 3 місяці	знизився на 19,7%	знизився на 23,2%	підвищився на 8,1%	знизився на 10,3%
	через 6 місяців	знизився на 28,5%	знизився на 30,4%	підвищився на 10,4%	знизився на 15,6%
2 група	через 3 місяці	знизився на 28,1%	знизився на 29,7%	підвищився на 22,1%	знизився на 28,6%
	через 6 місяців	знизився на 37,6%	знизився на 38,4%	підвищився на 28,4%	знизився на 37,3%

Таким чином, використання корисної моделі в медичній практиці дозволить здійснити більш ефективну і безпечну корекцію порушень ліпідного обміну за рахунок додаткового гіполіпідемічного

ефекту кардонату, та дозволить знизити загальний сумарний ризик розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань, пов'язаних з атеросклерозом.