



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88974** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61P 19/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2013 11990</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>14.10.2013</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.04.2014</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2014, Бюл.№ 7</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Катеренчук Іван Петрович (UA), Тесленко Юрій Віталійович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>Катеренчук Іван Петрович, бул. Б. Хмельницького, 9/7, кв. 119, м. Полтава, 36004 (UA), Тесленко Юрій Віталійович, вул. Комсомольська, 7, кв. 13, м. Полтава, 36020 (UA)</b></p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## (54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ НАПРУЖЕННЯ, ПОЄДНАНУ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ

### (57) Реферат:

Спосіб комплексного лікування хворих на стабільну стенокардію напруження, поєднану з остеоартрозом та ожирінням, що включає стандартну терапію ішемічної хвороби серця в поєднанні з антидіабетичним препаратом групи бігуанідів "Сіофор 500" (метформін 500 мг), крім того додатково призначають пероральне використання комбінованого хондропротективного препарату "Остеаль" (глюкозаміну сульфат 562,5 мг та хондроїтину сульфат 350 мг), за схемою "Остеаль" приймають по 1 таблетці 3 рази на добу 3 тижні лікування, в подальшому "Остеаль" приймають по 1 таблетці 2 рази на добу, протягом усього курсу лікування.

UA 88974 U



Запропонована корисна модель належить до галузі медицини, а саме до кардіології, ревматології та ендокринології.

Захворювання серцево-судинної системи досить часто поєднуються з ураженням опорно-рухового апарату. При цьому одне з головних місць належить остеоартрозу. Остеоартроз, в свою чергу, призводить до збільшення індексу маси тіла (ІМТ), що включає метаболічні порушення, призводить до ожиріння, які в сукупності індукують розвиток кардіоваскулярних хвороб.

Патогенетичним субстратом ішемічної хвороби серця, що включає стабільну стенокардію напруження є атеросклероз вінцевих артерій. В патогенезі атеросклерозу та його ускладнень важливу роль становить порушення функціонального стану ендотелію. Ендотеліальна дисфункція вважається однією з основних причин розвитку серцево-судинних захворювань. Важливою характеристикою дисфункції ендотелію є порушення балансу між вазодилатацією та вазоконстрикцією, а також підвищення адгезивності ендотеліального шару судин, що пов'язано з пошкодженням в системі синтезу і/або метаболізму оксиду азоту (NO).

Важливу роль в патогенезі як атеросклерозу, так і остеоартрозу, відіграє накопичення глікозильованих продуктів колагену. В даний час жирову тканину розглядають як ендокринний орган, що продукує і кумулює низку прозапальних цитокинів і протромботичних чинників, що дає підставу розцінювати ожиріння як слабовиражений запальний стан. Це об'єднує ожиріння з остеоартрозом і атеросклерозом: при цих захворюваннях визначаються високі рівні біомаркерів запалення - ІЛ-6, ЧНП- $\alpha$ , рецепторів до цього чинника sTNFR1 і sTNFR2, С-реактивного білка. При вивченні метаболічного синдрому було встановлено, що компоненти, які виробляються адипокинами, беруть участь в прогресуванні атеросклерозу, підвищуючи ризик розвитку інфаркту міокарда і інсульту.

Враховуючи особливості патогенетичних механізмів розвитку ішемічної хвороби серця, що включає стабільну стенокардію напруження у хворих з супутнім остеоартрозом та ожирінням, актуальним постає питання розробки ефективних способів лікування, які б забезпечували максимальний лікувальний ефект на тлі мінімальних побічних ефектів.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб лікування метаболічного синдрому у хворих з деформуючим остеоартрозом, що включає додатково до загальноприйнятої терапії нестероїдними протизапальними препаратами та засобами антигіпертензивної терапії призначення лікарського засобу артрофоону гомеопатичного препарату, що являє собою очищені антитіла до людського фактору некрозу пухлини альфа (артрофоон виробник компанія "Матеріа Медика") по 1 таблетці 4 рази на добу сублінгвально в поєднанні з метформіном антидіабетичним препаратом групи бігуанідів (метформін (сіофор 500 виробник компанія "BERUN-CHEMIE Menarini Group")) в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 12 місяців [Пат. 2363460, Российская Федерация, МПК А61К31/175, А61К39/395, А61Р5/50, А61Р19/02. Способ коррекции метаболического синдрома у больных деформирующим остеоартрозом / Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (RU), Васильева Л.В., Лахин Д.И. (Ru). - № 2007148718/14; заявл. 24.12.2007; опубл. 10.08.2009].

Відомий спосіб лікування забезпечує ефективну корекцію метаболічних та суглобових порушень за рахунок синергічної дії артрофоону та сіофору, що вводяться в заявлених дозах та режимах, проте має не значну ефективність відносно клінічного перебігу ішемічної хвороби серця, що включає стабільну стенокардію напруження.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб комплексного лікування хворих на стабільну стенокардію напруження, поєднану з остеоартрозом та ожирінням, шляхом удосконалення відомого, досягти підбору лікувальних засобів з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку стабільної стенокардії напруження, поєднаної з остеоартрозом та ожирінням з широким спектром дії та з мінімальною побічною дією і забезпечити підвищення ступеня його ефективності.

Поставлену задачу вирішують створенням способу комплексного лікування хворих на стабільну стенокардію напруження, поєднану з остеоартрозом та ожирінням, що включає стандартну терапію згідно з "Протоколами надання медичної допомоги хворим із ІХС: стабільною стенокардією напруження I-II, III-IV ФК" та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів в поєднанні з антидіабетичним препаратом групи бігуанідів "Сіофор 500" по 500 мг 2 рази на добу, згідно з корисною моделлю, відрізняється тим, що додатково призначають пероральний комбінований хондропротективний засіб "Остеаль" (хондроїтину сульфат та глюкозаміну сульфат), за схемою "Остеаль" приймають по 1 таблетці 3 рази на добу

3 тижні лікування, в подальшому "Остеаль" приймають по 1 таблетці 2 рази на добу, протягом усього курсу лікування.

Остеаль (глюкозаміну сульфат 562,5 мг та хондроїтину сульфат 350 мг) - комплексний хондропротектор для лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта, при первинному та вторинному остеоартрозі, хворобі Бехтерева, плечелопатковому періартриті. Сукупність дії компонентів препарату уповільнює руйнування хряща, допомагає в утворенні нової хрящової тканини, зменшує спазм судин, що в цілому сприятливо впливає на суглобовий апарат, знімає больовий ефект та скованість.

Глюкозамін - аміносахарид, що виступає як переважний субстрат при біосинтезі глюкозамін гліканових ланцюгів, виробленні агрекану та інших протеогліканів хряща [Setnikar I., Cereda R., Racine M.A. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneimittelforschung* 1991; 41:778-99]. *In vitro* глюкозамін сприяє зниженню експресії протостандина E2, порушенню зв'язування NF- $\kappa$ B з ДНК в хондроцитах та синовіоцитах, чим і обумовлена його протизапальна дія. Він також пригнічує експресію генів хрящової тканини, при цьому таку дію має як сульфатна, так і гідрохлоридна його сіль [Altman R.D., Abramson S., Bryere O. et al. Commentary: osteoarthritis of the knee and glucosamine. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14:963-6].

Другий структурний аналог хряща - хондроїтину сульфат-сульфатований мукополісахарид, що входить до складу протеогліканових комплексів матрикса хряща. Завдяки наявності карбоксильної та сульфатної груп хондроїтину сульфат має виражену гідрофобність, що сприяє нормальному функціонуванню хряща та збереженню його еластичних властивостей. Він має тропність до гіалінового хряща та при пероральному прийомі в високих концентраціях накопичується в синовіальній рідині. Механізм дії хондроїтину сульфату є різноплановим: протизапальна та антиоксидантна активність, збільшення синтезу протеогліканів та гіалуронової кислоти, зниження апоптозу хондроцитів, моделювання протеолітичної активності, крім того, він є структурним модифікатором субхондральної кістки [Henrotin Y. Advances in the treatment of osteoarthritis and role of chondroitin sulphate - a review. *Eur Muscul Rev* 2010; 5(2):11-7].

Метформін ("Сіофор 500") - препарат, що належить до групи бігуанідів та знижує інсулінорезистентність, традиційно застосовувався для лікування цукрового діабету. Проте, на сьогоднішній день накопичені дані дозволяють розширити його клінічну значимість: так, було встановлено, що препарат має гіполіпідемічну та антиатерогенну дію [Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334 (9), p. 574-579. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome. *Angiology*. 2004, 55 (6), p. 589-612. Mamputu J.C., Wiernsperger N.F., Renier G.A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. *Diabetes Metab.* 2003, 29 (4 Pt 2), p. 6S71-76), знижує ризик утворення тромбів (Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334 (9), p. 574-579. Kirpichnicov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update. *Ann. Intern. Med.* 2002, 137 (1), p. 25-33]. На фоні терапії метформіном зменшується вазоконстрикція, збільшується активність натрієвого насоса та продукція оксиду азоту (NO), що супроводжується зниженням вмісту внутрішньоклітинного кальцію [Збровский А.Б., Стажаров М.Ю., Мартемьянов В.Ф. Ферменты пуринового метаболизма в диагностике и дифференциальной диагностике остеоартроза и подагрического артрита. *Тер. архив*, 2000, 4, с. 21-24. Chen X.L., Panec K., Rembold C.M. Metformin relaxes rat tail artery by repolarization and resultant decreases in Ca<sup>2+</sup>-influx and intracellular [Ca<sup>2+</sup>]. *J. Hypertens.* 1997, 15 (3), p. 269-274. Kim Y.W., Park S.Y., Kim J.Y., Huh J.Y. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high fat-fed obese rats. *J. Androl.* 2007, 26 (3), p. 34-38]. Препарат має властивість інгібувати вивільнення ІЛ-1 та ІЛ-6 [Isoda K., Young J.L., Zirlik A. et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- $\kappa$ B in human vascular wall cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, 26 (3), p. 611-617], покращувати ендотеліальну ділятацію [Kim Y.W., Park S.Y., Kim J.Y., Huh J.Y. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high fat-fed obese rats. *J. Androl.* 2007, 26 (3), p. 34-38].

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином.

Після проведення всебічного обстеження: оцінка загального стану, що включало в себе ретельне вивчення скарг, особливостей больового, суглобового синдромів та вісцеральних проявів, особливостей розвитку захворювання, вивчення особливостей змін об'єктивних критеріїв хвороби, антропометричні методи дослідження, що включали вимірювання зросту (см), маси тіла (кг), окружності стегон та талії (см) з наступним розрахунком індексу маси тіла (кг/м<sup>2</sup>) та індексів абдомінального ожиріння, лабораторне обстеження хворих, що включало загальні аналізи крові та сечі, визначення рівня цукру крові, коагулограму, біохімічний аналіз крові, ліпідограму (загальні ліпіди (ЗЛ), загальний холестерин (ЗХ), холестерин ліпопротеїдів високої (ХСЛПНЩ) та низької щільності (ХСЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА)), а також рівень С-реактивного протеїну та глюкозо толерантний тест, інструментальне

обстеження, що включало проведення електрокардіографії, ехокардіоскопії, Холтеровського моніторингу ЕКГ, добового моніторингу артеріального тиску, рентгенографічне та ультразвукове дослідження суглобів, оцінка тяжкості суглобового синдрому у хворих з остеоартрозом проводилась згідно з інтенсивністю болю за візуально аналоговою шкалою (ВАШ) (мм) та розрахунку індексів Lequesne та WOMAC, визначення якості життя за допомогою опитувальника SF-36, призначають стандартну терапію згідно з "Протоколами надання медичної допомоги хворим із ІХС: стабільною стенокардією напруження I-II, III-IV ФК" та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів в поєднанні з антидіабетичним препаратом групи бігуанідів "Сіофор 500" по 500 мг 2 рази на добу та додатково пероральне використання лікувального засобу: "Остеаль" приймають по 1 таблетці 3 рази на добу 3 тижні лікування, в подальшому "Остеаль" приймають по 1 таблетці 2 рази на добу, протягом усього курсу лікування.

Приклад:

Хворий М., 58 років, був прийнятий до кардіологічного відділення Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру 29.03.2012 року зі скаргами на стискаючий, загрудинний біль після фізичного навантаження (ходьба до 300 метрів), тривалістю нападів до 10 хвилин, що купуються прийомом нітрогліцерину, підвищення артеріального тиску до 150/100 мм рт. ст. загальну слабкість, головний біль. Також хворий відмічав біль в кульшових суглобах, пов'язану з фізичним навантаженням (ходьбою), болісність, обмеження рухомості в суглобах, ранкову скутість до 20 хвилин вранці після сну та протягом дня після положення сидячи чи лежачи. Хворіє на ішемічну хворобу серця близько 8 років. В 2008 переніс гострий інфаркт міокарду. Болі в кульшових суглобах турбують близько 8 років. Лікувався амбулаторно та стаціонарно. Запропонована госпіталізація для планового лікування, обстеження та корекції лікування.

Діагноз при госпіталізації: Основний: ІХС: Стабільна стенокардія напруження III ФК (третій). Кардіосклероз післяінфарктний (2008 рік.) СН I ФК II. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ступінь, ризик високий. Метаболічний синдром: ожиріння II ступеню. Супутній: Остеоартроз, поліостеоартроз (коксартроз), помірне прогресування, клініко-рентгенологічна стадія II, ФНС III.

Об'єктивно: загальний стан хворого відносно задовільний. Шкіра блідо-рожевого кольору. В легенях везикулярне дихання. Артеріальний тиск 150/90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 86 ударів за хвилину. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка не збільшена. Спостерігається болісність в кульшових суглобах при пальпації, обмеження рухомості, зниження об'єму активних та пасивних рухів та крепітація в суглобах при рухах.

Були проведені всебічні клініко-діагностичні обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, розгорнутий біохімічний аналіз крові, коагулограма, електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукова діагностика серця), консультація ревматолога, ендокринолога.

Діагноз після проведення всебічних обстежень: Основний: ІХС: Стабільна стенокардія напруження III ФК (третій). Кардіосклероз післяінфарктний (2008 рік.) СН I зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (УЗД ФВ=50 %) ФК II. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ступінь, ризик високий. Метаболічний синдром: ожиріння II ступеня. Супутній: Остеоартроз, поліостеоартроз (коксартроз), помірне прогресування, клініко-рентгенологічна стадія II, ФНС III.

Хворому було призначене лікування запропонованим способом комплексного лікування: стандартна терапія згідно з "Протоколами надання медичної допомоги хворим із ІХС: стабільною стенокардією напруження I-II, III-IV ФК" та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, що включала призначення антитромбоцитарної терапії, гіполіпідемічні засоби, антиангінальні засоби, блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), "Сіофор 500" по 500 мг 2 рази на добу та додатково "Остеаль" по 1 таблетці 3 рази на добу 3 тижні лікування, в подальшому "Остеаль" приймають по 1 таблетці 2 рази на добу, протягом усього курсу лікування. На 7-й день від початку лікування зменшилась кількість нападів стенокардії та число прийнятих таблеток нітрогліцерину за добу; на 12-й день лікування зменшився головний біль, знизився артеріальний тиск, покращився загальний стан, настрій, зменшилась слабкість. Також відмічалось зменшення інтенсивності болю в суглобах та ранкової скутості на фоні додаткової терапії. Пацієнт був виписаний зі стаціонару на 14 день в задовільному стані та гарному настрої з рекомендаціями по подальшому лікуванню та амбулаторним наглядом у віддалені терміни через 3, 6, 9 та 12 місяців.

Запропонованим способом комплексного лікування хворих на стабільну стенокардію напруження, поєднану з остеоартрозом та ожирінням проліковано 37 пацієнтів, віком від 42 до 72 років, середній вік становив  $60,7 \pm 1,54$  роки. Чоловіків було 12, жінок 25. Хворих з гонартрозом було 26, з коксартрозом - 11. Відповідно індексу маси тіла у 20 хворих було ожиріння II ступеня, у 17 - ожиріння III ступеня. Комбінація препарату "Остеаль" з стандартною

терапією згідно з "Протоколами надання медичної допомоги хворим із ІХС: стабільною стенокардією напруження I-II, III-IV ФК" та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та "Сіофором 500" добре переноситься, має позитивний вплив на перебіг остеоартрозу, зниження маси тіла та покращення вуглеводного обміну у хворих з ожирінням, що в свою чергу потенціює ефективність стандартної терапії стабільної стенокардії напруження та покращує прогноз.

Аналіз результатів лікування свідчить про ефективність запропонованого способу. Так, оцінюючи клінічний перебіг стабільної стенокардії напруження у хворих, що лікувались за запропонованою методикою (дослідна група - ДГ) на фоні зниження маси тіла та індексів абдомінального ожиріння відмічалось статистично достовірне ( $p < 0,01$ ) зменшення тривалості ангінозних нападів після завершення лікування  $3,54 \pm 0,29$  порівняно з  $5,97 \pm 0,20$  в контрольній групі (КГ) ( $t=6,886$ ); зменшення частоти нападів  $3,05 \pm 0,34$  в ДГ порівняно з  $5,68 \pm 0,17$  в КГ ( $t=6,897$ ); зменшення кількості вжитих таблеток нітрогліцерину протягом тижня відповідно  $4,08 \pm 0,35$  в ДГ та  $6,02 \pm 0,13$  в КГ ( $t=5,181$ ); підвищення толерантності до фізичного навантаження у хворих ДГ  $371,62 \pm 11,55$  порівняно з  $314,87 \pm 6,09$  в КГ ( $t=4,348$ ). Вищезгадані зміни свідчать про значне покращення клінічного перебігу ІХС у хворих ДГ відповідно до зниження маси тіла. Свідченням ефективності прийому препарату "Сіофор 500" є статистично достовірне ( $p < 0,01$ ) зниження рівня глюкози натще  $4,79 \pm 0,05$  ммоль/л та через 2 години після навантаження глюкозою  $7,48 \pm 0,06$  ммоль/л у хворих ДГ порівняно з КГ відповідно  $5,75 \pm 0,08$  ( $t=10,472$ ) та  $8,57 \pm 0,08$  ( $t=10,935$ ) при проведенні тесту толерантності до глюкози.

Враховуючи зміни показників вуглеводного обміну у хворих ДГ спостерігалась тенденція до статистично достовірного ( $p < 0,01$ ) покращення показників ліпідного обміну після лікування (ЗЛ, ЗХ, ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ, КА) порівняно з КГ, що свідчило про більшу ефективність інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) у хворих ДГ на фоні супутньої терапії за запропонованою методикою. При незначному зниженні середнього значення різниця між рівнем ТГ у хворих ДГ порівняно з КГ була статистично не значимою ( $p > 0,05$ ). Позитивна динаміка змін показників ліпідограми у хворих ДГ свідчить про достовірний сприятливий вплив на перебіг і прогноз ІХС та уповільнення прогресування атеросклеротичних змін у хворих ДГ порівняно з КГ.

Про ефективність застосування препарату "Остеаль" свідчать показники ВАШ з метою оцінки больового синдрому протягом лікування відмічалось статистично достовірне ( $p < 0,01$ ) позитивна динаміка у хворих ДГ порівняно з КГ. Так середнє значення ВАШ у хворих ДГ після лікування склало  $44,60 \pm 1,47$  мм порівняно з  $74,19 \pm 1,32$  мм в КГ ( $t=14,985$ ). Слід відмітити, що показники ВАШ у хворих КГ мали тенденцію до зростання, яке свідчило про прогресування остеоартрозу.

Спостерігалось статистично достовірне ( $p < 0,01$ ) зменшення показників індексу WOMAC, що свідчило про сприятливий перебіг остеоартрозу та позитивний ефект від запропонованого лікування у хворих ДГ, порівняно з КГ, де зафіксовано зростання середніх значень протягом лікування.

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що спосіб комплексного лікування хворих на стабільну стенокардію напруження, поєднану з остеоартрозом та ожирінням, відповідає поставленому завданню та забезпечує одержання позитивного ефекту за рахунок підбору лікувальних засобів з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку ішемічної хвороби серця, що включає стабільну стенокардію напруження в поєднанні з остеоартрозом та ожирінням з широким спектром дії та з мінімальною побічною дією, не викликає побічних ефектів та підвищує ступінь ефективності лікування основного захворювання.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб комплексного лікування хворих на стабільну стенокардію напруження, поєднану з остеоартрозом та ожирінням, що включає стандартну терапію ішемічної хвороби серця в поєднанні з антидіабетичним препаратом групи бігуанідів "Сіофор 500" (метформін 500 мг), який **відрізняється** тим, що додатково призначають пероральне використання комбінованого хондропротективного препарату "Остеаль" (глюкозаміну сульфат 562,5 мг та хондроїтину сульфат 350 мг), за схемою "Остеаль" приймають по 1 таблетці 3 рази на добу 3 тижні лікування, в подальшому "Остеаль" приймають по 1 таблетці 2 рази на добу, протягом усього курсу лікування.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

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