



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126490** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
A61K 31/00
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 00054	(72) Винахідник(и): Кузьміна Наталія Віталіївна (UA), Грібенюк Олена Вікторівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 02.01.2018	(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2018	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2018, Бюл.№ 12	

(54) СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧІНКИ

(57) Реферат:

Спосіб оптимізації лікування хворих із коморбідною патологією: гіпертонічною хворобою та неалкогольним стеатозом печінки, що включає призначення хворим мельдонію в дозі 500 мг на добу, в 2 прийоми, по 1 капсулі (250 мг) два рази на день після їжі.

UA 126490 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і стосується оптимізації лікування хворих із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби (ГХ) та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), а саме неалкогольного стеатогепатозу (НАСП).

В медичній практиці доволі часто доводиться зустрічатись із поєднанням артеріальної гіпертензії (АГ), ожиріння та патології печінки. Коморбідність даних станів найчастіше зустрічається в рамках метаболічного синдрому (МС), ключовими факторами якого є інсулінорезистентність (ІР) і компенсаторна гіперінсулінемія, що, в свою чергу, визнаються провідними механізмами в патогенезі НАЖХП [John E. Hall, Jussara M. do Carmo, Alexandre A. da Silva, Zhen Wang, Michael E. Hall (2015). Obesity-Induced Hypertension Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ Res*, 116 (6), 991-1006]. Водночас привертає увагу роль метаболічного дисбалансу, як можливого патогенетичного механізму розвитку НАЖХП, зокрема, зростання активності неспецифічного системного запалення та зниження рівня адипонектину [Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Дубров К.Ю. (2011). Неалкогольный стеатогепатоз - "акорд" метаболіческих нарушений. *Український терапевтичний журнал*, 1, 5-11]. Встановлені достовірні ($p < 0,001$) кореляційні зв'язки: негативний - між концентрацією адипонектину і рівнями фактору некрозу пухлин α (TNF α), інсуліну та тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові та позитивний - між рівнем адипонектину і концентрацією холестерину (ХС) в ліпопротеїнах високої щільності (ЛПВЩ) [Balsan G.A., Da Costa Vieira J.L., De Oliveira A.M., Portal V.L. (2015). Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras*, 61(1), 72-80]. Сама ж НАЖХП останнім часом все частіше розглядається як додатковий незалежний фактор ризику (ФР) серцево-судинних (СС) захворювань і предиктора розвитку кардіоваскулярних ускладнень [Lim S., T.J. Oh, Koh K.K. (2015). Mech-anistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders. *International Journal of Cardiology*, 201, 404-414].

При наявності у одного хворого супутніх ГХ та НАЖХП, завдяки різноманітності та існуючої певної спільності патогенетичних механізмів, може відбуватись більш важчий перебіг захворювань, швидке прогресування з розвитком різних, в першу чергу, СС ускладнень.

Курація коморбідних пацієнтів є важким та важливим питанням практичної кардіології. На жаль, на сьогодні немає чіткого уявлення про тактику ведення таких хворих, поки що не існує жодних рекомендацій по лікуванню. Саме тому, розробка методик патогенетичного лікування пацієнтів із поєднаним перебігом ГХ та НАЖХП, з метою підвищення її ефективності, безпечності та запобігання поліпрагмазії, потребує подальших досліджень та відпрацювання. Препарати, які застосовуються у таких хворих, мають позитивно впливати на перебіг супутніх захворювань, бажано на рівні патогенетичних механізмів їх розвитку та прогресування.

Найближчий аналог даної корисної моделі не знайдено.

В основу корисної моделі "Спосіб оптимізації лікування хворих із коморбідною патологією: гіпертонічною хворобою та неалкогольним стеатозом печінки" поставлена задача нормалізувати показники ліпідного та вуглеводного обмінів, усунути або зменшити дисбаланс між підвищенням концентрації маркерів неспецифічного системного запалення та зниженням рівнем адипонектину сироватки крові шляхом додаткового призначення препарату мельдонію (Вазонат®, OlainFarm, Латвія) у складі комплексної терапії хворих на ГХ II ст. з коморбідним НАСП.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб, що передбачає призначення хворим на ГХ II ст., поєднану із НАСП, разом із стандартною терапією мельдонію (Вазонат®, OlainFarm, Латвія) в дозі 500 мг на добу, в 2 прийоми, по 1 капсулі (250 мг) два рази на день після їжі.

Спосіб здійснюється таким чином: відповідно до сучасних протоколів ведення пацієнтів із ГХ (Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія", розроблений на основі адаптованої клінічної настанови "Артеріальна гіпертензія", 2012 р.) хворим призначають базисну терапію, яка складається із адекватної антигіпертензивної терапії (інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів ангіотензину II, бетаадреноблокаторів, антагоністів кальцію, діуретиків) та статинів (розувастатин (5-10 мг) або аторвастатин (10-20 мг)) в індивідуально підібраних дозах. З метою оптимізації базисної терапії для додаткового мембраностабілізуючого, антиоксидантного, антигіпоксичного та протективного ефекту був вибраний препарат мельдонію Вазонат® (виробництва OlainFarm, Латвія) з декількох причин: 1) виробництво його відбувається згідно з вимогами і правилами Good Manufacturing Practice (GMP); 2) Вазонат® на сьогодні єдиний з генеричних форм препарату мельдонію, який пройшов дослідження з біоеквівалентності брендовому препарату мельдонію Мілдронат® (Grindex, Латвія) та довів свою повну ідентичність. Отже, з точки зору доказової медицини і фармації, препарати Вазонат® і Мілдронат® мають однакову ефективність та переносимість [Зупанец І.А. (2009). Изучение

биоэквивалентности: основа доказательной медицины и фармации. Еженедельник Аптека, 22 (693), 1-4].

Всім обстеженим проводились загально-клінічні та додаткові біохімічні дослідження, які дозволяють більш повно оцінити стан ліпідного обміну (визначення показників ліпідного спектра сироватки крові), активність неспецифічного системного запалення (визначення рівнів високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP) та TNF α сироватки крові), активність жирової тканини (рівень адипонектину сироватки крові) та показники вуглеводного обміну (рівень інсуліну із наступним розрахунком індексу Homeostasis Model Assessment (HOMA)).

Рівень загального ХС (З ХС), ХС в ЛПВЩ та ТГ визначали спектрофотометричним методом за допомогою стандартних наборів реагентів "Холестерин-Ф", "Тригліцериди-Ф", "HDL-холестерин" виробництва "Філісіт-Діагностика" (Україна). Рівень ХС в ліпопротеїнах дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за формулою W. Friedwald. Індекс атерогенності (ІА) розраховували, як співвідношення кількості холестерину в проатерогенних ліпопротеїнах до ХС ЛПВЩ. Рівень hsCRP, TNF α , інсуліну та адипонектину визначали методом "сендвіч" - варіанту твердофазного ІФА за допомогою наборів реактивів "СРБ-ИФА-БЕСТ(высокочувствительный)" (А-9002; ЗАТ "Вектор-Бест", Росія), "Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ" (А-8756; ЗАТ "Вектор-Бест", Росія), "Insulin ELISA" ("DRG", Germany), "Human Adiponectin" ("Mediagnost", Germany) відповідно, на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Оцінку ефективності лікування проводили на підставі динаміки АТ, а також за результатами тесту САН (самопочуття, активність, настрої) та визначення симптомів ВД [Огнев А.С., Гончаров Ю.Н. (2000). Рабочая книга организационного психолога: Учебное пособие. Воронеж: Издательство Фонда "Центр духовного возрождения Черноземного края". Вейн А.М. (2003). Вегетативные расстройства. Москва: Медицинское информационное агентство].

Клінічний приклад

Хвора Ш., 56 років, історія хвороби № 898, перебувала на стаціонарному лікуванні в умовах кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова з 16.01.2015 р. по 29.01.2015 р. з діагнозом: гіпертонічна хвороба ІІ ст., артеріальна гіпертензія 2 ст., гіпертензивне серце (ГЛШ), гіпертонічна ангіопатія судин сітківки обох очей, СС ризик (SCORE) помірний, СН 0 (М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко), ФК І (NYHA).

Основними скаргами пацієнтки були головний біль, відчуття дискомфорту у грудній клітці при підвищенні цифр АТ (максимальні значення 170/90 мм рт. ст.) Тривалість АГ - більше 4 років.

Об'єктивно. Загальний стан хворої задовільний. Свідомість ясна. Пульс - 76/хв, ритмічний; АТ-172/95 мм рт. ст.; Серце: перкуторно - ліва межа зміщена вліво на 1 см від 1. medioclavicularis sinistra в V міжребер'ї; судинний пучок розширений вправо за рахунок аорти; аускультативно - І тон ослаблений на верхівці, акцент ІІ тону над аортою. Над легенями - везикулярне дихання; хрипів не вислуховується. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка не виступає з-під нижнього краю правої реберної дуги. Набряків нижніх кінцівок немає.

На ЕКГ ритм синусовий, правильний із середньою ЧСС 72/хв; відхилення ЕВС вліво; ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). Висновок ехо-кардіографії: концентрична гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція лівого шлуночка ІІ тип, систолічна функція його задовільна (ФВ 68 %).

Дані анкетування за М. Вейном (до лікування) - 24 бали; за опитувальником САН (до лікування): самопочуття - 3 бали; активність - 3 бали; настрої - 4 бали.

Висновок добового моніторингу артеріального тиску до лікування: добовий профіль відповідає систоло-діастолічній АГ ІІ ступеня; ступінь зниження САТ у нічний час - 8,2 % (nondipper).

Результати додаткового біохімічного обстеження сироватки крові до лікування: показники ліпідного спектра: З ХС - 5,60 мМ/л; ТГ - 2,72 мМ/л; ХС в ЛПНЩ - 3,32 мМ/л; ХС в ЛПДНЩ - 1,23 мМ/л; ХС в ЛПВЩ - 1,05 мМ/л; ІА - 4,33 Од; Ln(a) - 404,76 мкг/мл; hsCRP-10,2 мг/мл; TNF α - 4,98 пг/мл; адипонектин - 6,91 мкг/мл; інсулін сироватки крові - 30,9 мкОД/мл; індекс HOMA - 6,8 Од.

Дані анкетування за М. Вейном (після лікування) - 14 бали; за опитувальником САН (до лікування): самопочуття - 5 балів; активність - 5 балів; настрої - 6 балів.

Висновок добового моніторингу артеріального тиску після лікування: добовий профіль відповідає нормотонічному; ступінь зниження САТ у нічний час - 11 % (dipper). ЕхоКГ - без динаміки.

Результати додаткового біохімічного обстеження сироватки крові після лікування. Показники ліпідного спектра: З ХС - 4,82 мМ/л; ТГ - 1,62 мМ/л; ХС в ЛПНЩ - 2,43 мМ/л; ХС в ЛПДНЩ - 0,72 мМ/л; ХС в ЛПВЩ - 1,17 мМ/л; ІА - 3,11 Од. Ln(a) - 395,65 мкг/мл; hsCRP-6,1 мг/мл; TNF α - 1,17

пг/мл; адипонектин - 10,97 мкг/мл; інсулін сироватки крові - 10,72 мкОД/мл; індекс НОМА - 2,14 Од.

Спосіб оптимізації лікування хворих із коморбідною патологією: ГХ та НАСП апробовано на 38 хворих на ГХ II ст. із супутнім НАСП (16 (42 %) чоловіках та 22 жінках (58 %)), віком від 35 до 69 років, середній вік 49,1±1,2 р. із тривалістю АГ - 9,1±1,4 р.

Додавання до комплексної терапії хворих на ГХ II ст. з коморбідним НАСП препарату мельдонію Вазонат® сприяло нормалізації не тільки абсолютних величин АТ та більшості показників ДМАТ, а і зменшенню його варіабельності та відновленню нормального добового профілю *diurnal*. Прийом препарату мельдонію Вазонат® хворими з коморбідністю АГ та неалкогольного стеатозугепатозу характеризувався добрим сприйняттям лікування, зменшенням клінічних проявів вегетативної дисфункції, покращенням самопочуття, підвищенням активності і нормалізацією настрою. Застосування препарату мельдонію Вазонат® при поєднанні ГХ II ст. та НАЖХП позитивно впливало на показники метаболічного статусу організму: сприяло нормалізації ліпідного спектру сироватки крові, суттєвому зменшенню активності неспецифічного системного запалення, підвищенню рівня адипонектину сироватки крові та зниженню індексу НОМА без негативного впливу на показники функціонального стану печінки, що свідчить про його ефективність та безпечність.

Таким чином, даний спосіб оптимізації лікування хворих із коморбідною патологією: гіпертонічною хворобою та неалкогольним стеатозом печінки, що полягає у додатковому призначенні препарату мельдонію (Вазонат®, OlainFarm, Латвія) у складі комплексної терапії хворих на ГХ II ст. з коморбідним НАСП забезпечує не тільки ефективну нормалізацію цифр АТ протягом доби, усуває вегетативний дисбаланс, сприяє покращенню самопочуття, а також позитивно впливає на більшість показників метаболічного статусу.

Метод простий, доступний, ефективний і наведені дані дають нам підстави рекомендувати введення мельдонію до комплексу лікувальних заходів при коморбідному перебігу ГХ та НАЖХП для нормалізації вегетативного балансу, покращення самопочуття, зменшення темпів прогресування захворювань і покращення прогнозу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оптимізації лікування хворих із коморбідною патологією: гіпертонічною хворобою та неалкогольним стеатозом печінки, що включає базисне лікування лікарськими засобами, який **відрізняється** тим, що додатково хворим призначають мельдоній в дозі 500 мг на добу, в 2 прийоми, по 1 капсулі (250 мг) два рази на день після їжі.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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