ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

УКРАЇНА **(19) UA** **(11) 111250** **(13) U**

(51) МПК
A61K 35/407 (2015.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 03417**
(22) Дата подання заявки: **04.04.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.11.2016**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.11.2016, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):
Семенчук Світлана Анатоліївна (UA),
Яковлева Ольга Олександрівна (UA),
Стоцька Тамара Василівна (UA)
(73) Власник(и):
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)

(54) СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ

(57) Реферат:

Спосіб оптимізації функції печінки у хворих з постінфарктним кардіосклерозом передбачає базисне терапевтичне лікування ішемічної хвороби серця. Додатково послідовно призначають "Глутаргін" в добовій дозі 4 г внутрішньовенно крапельно протягом 7 днів, з переходом на таблетовану форму по 0,75 г тричі на добу перорально протягом 4 тижнів.

UA 111250 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до способу лікування хворих з постінфарктним кардіосклерозом. Може бути використана для підвищення ефективності терапії.

Хвороби системи кровообігу цілком за своєю поширеністю можуть бути прирівняні до епідемії. В Україні, тільки за 2014 рік кількість хворих на серцево-судинну патологію зросла на 60332 людини. Проблема коморбідності ішемічної хвороби серця з хронічною патологією печінки представляє значний інтерес. У цьому випадку можливі запуск патогенетичних механізмів, виникнення та прогресування кожної патології, їх взаємний обтяжуючий вплив на клінічну динаміку один одного.

Відомо, що ключовими ланками патогенезу ІХС та хронічної патології печінки є хронічне системне запалення та атерогенна дисліпідемія. Найчастішим варіантом атерогенної дисліпідемії є ліпідна тріада: гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину високої щільності та підвищення фракції холестерину ліпопротеїдів низької щільності. Пусковим моментом хронічного системного запалення є перекисне окиснення високоатерогенних ліпідів (ПОЛ), яке призводить як до ендотеліальної дисфункції, так і до некрозу гепатоцитів [Frostegård J Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease/ Johan Frostegård // BMC Medicine. - 2013. - vol. 11. - P. 117-121]. Тому вивчення стану ендогенного антиоксидантного захисту і пошук препаратів, що володіють даними механізмами, залишається актуальним.

Таким препаратом є вітчизняний препарат Глутаргін [Бабак О.Я. Глутаргин - фармакологическое действие и клиническое применение: Монография. - Харьков - Луганск: Элтон-2, 2005. - 456 с.] (ТОВ, Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна), діюча речовина якого - L-аргінін - L-глутамат. Завдяки наявності цих двох амінокислот, препарат має прицільно впливає на патогенез атеросклерозу. З одного боку, глютамінова кислота, як попередник глутатіонпероксидази і глутатіонтрансферази, ферментів здатних утилізувати синглетний кисень, відіграє провідну роль у регуляції процесів ПОЛ в організмі. Атерогенні ЛПНЩ вельми схильні до перекисного окиснення, тоді як антиатерогенні ЛПВЩ не тільки резистентні до окиснення, але і здатні пригнічувати перекисне окиснення ЛПНЩ [Бабак О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения / О.Я. Бабак // Здоров'я України. - 2015. - № 1, берез.: Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія. - С. 22-23]. З іншого боку, L-аргінін, який є єдиним джерелом для синтезу оксиду азоту, має здатність відновлювати ендотелійзалежну вазодилятацію при атеросклерозі; зменшує адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію; зменшує агрегацію тромбоцитів; інгібує синтез ендотеліну-І, який є потужним вазоконстрикторів і стимулятором проліферації і міграції гладком'язових клітин судинної стінки; пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи, таким чином, утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок [Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова // Кардиология. - 2002. - № 4. - С. 57-67]. Глутаргін зареєстрований в Україні як лікарський препарат (реєстраційне посвідчення № UA/4022/01/01) і дозволений до медичного застосування (Наказ МОЗ України № 34 від 18.01.2013 р.).

Відомі способи лікування хворих з постінфарктним кардіосклерозом:

1) Пат. UA 63320A, МПК A61K 31/00 Спосіб оптимізації лікування хворих з раннім постінфарктним кардіосклерозом / Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Солейко Л.П., Солєйко О.В. (Україна).

2) Пат. UA 71824, МПК A61K 31/195, A61K 9/20. Спосіб оптимізації гіполіпідемічної терапії у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом / Шевелев А.І., Шевелев І.А., Коваленко В.М. (Україна).

Діагностичним прототипом, що пропонується, є застосування у хворих з наявністю постінфарктного кардіосклерозу в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом фосфогліву на фоні базисної терапії [Пат. UA 89844 U, МПК A61B 5/02 Спосіб лікування хворих на постінфарктний кардіосклероз в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом / Колчин Ю.М., Андросов Є.Д]. Автори вказують на потужний гепатозахисний, протишемічний, мембраностабілізуючий, антиоксидантний та імуномодулюючий ефекти препарату, при прийомі усередину по 2 капсули (200 мг) 2-3 рази на добу протягом 3 місяців.

Недоліки цього способу пов'язані з тим, що гліциризинова кислота, яка входить до складу фосфогліву, володіє кортикостероїдними ефектами. Тому її застосування в дозах, що перевищують терапевтичні, призводить до серйозних побічних ефектів. Не можна не враховувати, що тривалий прийом гліцирату (більше 6 тижнів), може викликати симптоми інтоксикації: головний біль, летаргію, підвищений тиск, набряки, виведення калію з організму і навіть зупинку серця. Ці побічні ефекти обумовлені тим, що гліцират перешкоджає розпаду в організмі природних стероїдів наднирників. [Молоковский Д.С. Хронический гепатит С: принципы и перспективы фитотерапии // Инфекционные болезни. - 2006. - № 7. - С. 320].

В основу запропонованої нами корисної моделі "Спосіб оптимізації функції печінки у хворих з постінфарктним кардіосклерозом" поставлена задача шляхом застосування глутаргіну на тлі базисної терапії ішемічної хвороби серця забезпечити більшу ефективність фармакотерапії та покращення прогнозу поєднаної патології з урахуванням впливу на різні патогенетичні ланки. Поставлена задача здійснюється способом, який передбачає традиційну терапію постінфарктного кардіосклерозу, на фоні якої, згідно з корисною моделлю, додатково призначають глутаргін в добовій дозі 4 г внутрішньовенно крапельно протягом 7 днів, з переходом на таблетовану форму по 0,75 г тричі на добу перорально протягом 4 тижнів. Раніше глутаргін для лікування хворих з постінфарктним кардіосклерозом не використовувався.

Застосування глутаргіну в комплексній терапії впливає на ключові ланки патогенезу ІХС та хронічної патології печінки, що включають хронічне системне запалення та атерогенну дисліпідемію. Препарат безпосередньо впливає на "ліпідну тріаду", основний варіант атерогенної дисліпідемії, знижуючи рівень тригліцеридів (ТГ), рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та підвищуючи рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). З іншого боку, вливає на перекисне окиснення високоатерогенних ліпідів (ПОЛ), ключовий фактор хронічного системного запалення, що приводить як до ендотеліальної дисфункції, шляхом зниження синтезу оксиду азоту та гіперпродукції вазоконструкторів і проагрегантів, так і до некрозу гепатоцитів.

Спосіб здійснюється наступним чином. Хворим з постінфарктним кардіосклерозом на фоні базисної терапії призначається глутаргін поетапно: внутрішньовенно крапельно по 4 г з подальшим переходом на таблетовану форму протягом 4 тижнів по 0,75 г тричі на добу перорально.

Суть запропонованого способу представлена наступним клінічним прикладом.

Приклад:

Хворий Х., 48 р., знаходився на лікуванні у відділенні реабілітації постінфарктних хворих Клінічного санаторію "Хмільник" Вінницької області з діагнозом: ІХС. Прогресуюча стенокардія навантаження. Постінфарктний (2014 р.) і атеросклеротичний кардіосклероз. СН2А ФК ІІІ. Хворому були проведені загальноприйняті клінічні, інструментальні й лабораторні методи дослідження, які включали оцінку скарг, даних анамнезу, об'єктивного обстеження, визначення вмісту загального холестерину, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, загального білірубіну, загального білка, активності АСТ, АЛТ, ЛФ. Хворому було призначено лікування запропонованим способом "оптимізації функції печінки у постінфарктних хворих": на фоні базисної терапії ІХС відповідно до Наказу МОЗ України від 23 листопада 2011 року № 816 хворий додатково приймав глутаргін в добовій дозі 4 г внутрішньовенно крапельно протягом 7 днів з переходом на таблетовану фому по 0,75 г тричі на добу перорально протягом 4 тижнів.

До початку лікування хворий скаржився на тривалий біль в ділянці серця з іррадіацією в ліву руку, частіше після фізичної або емоційної напруги, відчуття нестачі повітря, набряки стоп. Серед суб'єктивних ознак хронічної патології печінки домінували тяжкість в правому підребер'ї тупого характеру помірної інтенсивності, диспепсичні прояви у вигляді зниження апетиту, гіркоти в роті, прояви астеновегетативного синдрому: підвищена втомлюваність, слабкість, мінливість настрою, розлади сну.

Об'єктивно: акроціаноз; ЧД=24 на 1 хв. Над легенями перкуторно-легеневий звук, в нижньобазальних відділах справа - притуплення легеневого звуку; аускультативно на тлі жорсткого дихання в нижньобазальних відділах обох легень - поодинокі вологі дрібнопухирчасті хрипи. Пульс - 98 на 1 хв., ритмічний. АТ=145/90 мм рт. ст. Перкуторно розширення верхньої і лівої границі відносної серцевої тупості. 1-й тон на верхівці серця ослаблений, акцент другого тону над легеневою артерією, на верхівці серця вислуховується систолічний шум. Печінка виступає на 3 см з-під краю реберної дуги, її край гладенький, помірно щільний, чутливий при пальпації. Набряки стоп. За даними ехокардіографії: фракція викиду лівого шлуночка (ФВ) - 45 %, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) - 104 мл, систолодіастолічне покоротшання малої осі лівого шлуночка (% DS) - 20 %, швидкість скорочення циркулярних волокон міокарда (Vcf) - 0,71 с-1, відношення швидкості раннього та пізнього наповнення лівого шлуночка (Е/А) - 1,58, час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) - 102 мс, фракція передсердного наповнення (ФІШ) - 37 %. Аналіз крові - Hb-135г/л; лейкоцити - 6,3×10 %; е - 2 %; п - 2 %; с - 64 %; л - 29 %; м - 3 %; ШОЕ - 13 мм/год. Коагулограма: протромбін плазми крові - 74 %, фібриноген А - 2,7 г/л; фібриноген В - негативно. Загальний холестерин - 6,2 ммоль/л; β- ЛП -57 ОД; ТГ - 4,5 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 0,74 ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 3,42 ммоль/л, АСТ-0,54 мкмоль г/л; АЛТ - 0,66 мкмоль/л; сечовина - 5,7 ммоль/л; креатинін - 0,07 ммолъ/л, ЛФ - 1,37 мкмоль/л, загальний білірубін - 20,6 ммоль/л, загальний білок - 63,4 г/л.

Після лікування хворого турбує незначна задишка під час інтенсивного фізичного навантаження. Настрій та сон покращився, зменшилась слабкість та втомлюваність, зникла гіркота у роті та важкість в правому підребер'ї, покращився апетит. Об'єктивно: ЧД - 19 на 1 хв. Над легенями - везикулярне дихання з жорстким відтінком. Пульс - 73 на 1 хв., ритмічний. АТ=125/80 мм рт. ст. 1-й тон на верхівці серця ослаблений, акцент другого тону над ЛА, на верхівці вислуховується систолічний шум. Печінка виступає на 1 см з під краю реберної дуги. Периферичних набряків немає. За даними УЗД серця: ФВ - 49 %, КДО - 93 мл, % DS-25 %, Vcf-0,74 с-1, E/A - 1,06, IVRT-115 мс, ФПН - 44 %. Ан. крові: Hb-130 г/л; лейкоцити - 5,8×10 %; е - 1 %; п - 2 %; с - 66 %; л - 27 %; М - 4 %; ШОЕ - 9 мм/год. Коагулограма: протромбін плазми крові - 75 %, фібриноген А - 2,9 г/л; фібриноген В - негативно; загальний холестерин - 5,5 ммоль/л; β - ЛП - 52 ОД; ТГ - 3,7 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 0,96 ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 2,86 ммоль/л, АСТ-0,29 мкмоль г/л; АЛТ - 0,25 мкмоль/л; сечовина - 5,1 ммоль/л; креатинін - 0,07 ммоль/л, ЛФ - 1,15 мкмоль/л, загальний білірубін - 17,2 ммоль/л, загальний білок - 65,4 г/л.

Даний спосіб оптимізації фармакотерапії хворих з постінфарктним кардіосклерозом випробуваний при лікування 50 хворих за період 2015-2016 рр. Позитивний ефект від етапної метаболічної терапії глутаргіном досягнутий у всіх 50 хворих.

З огляду на отримані дані, можна вважати патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним і перспективним включення метаболічно активного препарату "Глутаргін" в схему лікування хворих з постінфарктним кардіосклерозом.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оптимізації функції печінки у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, що передбачає базисне терапевтичне лікування ішемічної хвороби серця, який **відрізняється** тим, що додатково послідовно призначають "Глутаргін" в добовій дозі 4 г внутрішньовенно крапельно протягом 7 днів, з переходом на таблетовану форму по 0,75 г тричі на добу перорально протягом 4 тижнів.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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

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