



УКРАЇНА

(19) UA (11) 3712 (13) U
(51) 7 A61K31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

1

2

(21) 2004021218

(22) 19.02.2004

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Савченко Наталя Петрівна, Яковлева Ольга
Олександрівна(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.ПИРОГОВА

(57) Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з ішемічною хворобою серця, що передбачає введення лікарських засобів, який **відрізняється**, тим, що хворим призначають метапролол - в дозі 25-100 мг/добу, ловастатин - в дозі 20 мг/добу, тіотриазолін - 2,5% 2,0 по два рази на добу внутрішньом'язево протягом 10 днів, потім 0,3 г/добу протягом 20 днів.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології, і може бути використаний при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця на фоні порушення ендотеліальної дисфункції з підвищеним рівнем ліпідів крові.

Відомий спосіб лікування гіперліпідемії включає групу фармакологічних засобів - препарати, що інгібують синтез холестерину до утворення мевалонової кислоти, -статини. Ці препарати викликають зниження рівня загального холестерину (ЗХС) крові та агресивних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (Ардаматский НА., Абакумова Ю.В. Настоящее и будущее профилактики атеросклероза // Международный меджурн.-1999.-№ 3-4.-С. 149-152; Поляков А.Е., Прокопова Т.Н. Липиды, липопротеиды, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца // Укр. кардиол. журн.-1998.-№9.-С.5-10)

Тривале застосування статинів може призвести до порушення ліпідно-перекисного балансу: зменшення синтезу мевалонової кислоти, за механізмами їх дій, призводить до блокування синтезу інших метаболітів, що утворюються при подальших перетвореннях мевалонової кислоти, а саме - до зниження синтезу убихінону Q₁₀, важливого ендогенного антиоксиданту (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Каминная В.И. и соавт. Идентификация in vivo свободнорадикального окисления липопротеидов низкой плотности в плазме крови больных ИБС при терапии ингибитором ГОМК-редуктазы правастатином и подавление липопероксидации убихиноном Q₁₀ // Бюл. Экспер. Биол. И мед.- 2000.- Т. 129, № 2.- С. 176-179).

Прототипом корисної моделі є винахід (Яковлева О.О., Савченко Н.П.. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця.-Декларативний патент на винахід № 60572 А від 15.10.03. Бюл. № 10). В основу корисної моделі покладено розробку корекції ендотеліальної дисфункції шляхом комбінації метапрололу та тіотриазоліну, завдяки чому немає такого різкого падіння нітросполук;

за рахунок сумачії ефекту досягається можливість зниження дози кожного з цих препаратів. У хворих на ішемічну хворобу серця з порушенням ліпідним метаболізмом встановлено, що в коронарних артеріях людини співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ виявляє ступінь ендотеліальної дисфункції, що свідчить про вплив протекторних властивостей ЛПВЩ на функціональний стан ендотелію. Таким чином, порушення ліпідного обміну сприяє прогресуванню ендотеліальної дисфункції, що проявляється в дисбалансі між ендотеліальними вазоконстрикторами та вазодилаторами. (Малая Л.Т., Корж А.Н., Балкова Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы.-Х.: Торсинг, 2000.- 276 с).

В основу корисної моделі "Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця." Поставлене завдання шляхом застосування комбінованої терапії досягти оптимальної корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця з підвищеним рівнем холестерину. Комбінована терапія вирішується способом, що передбачає введення лікарських засобів, в якому згідно з корисною моделлю хворим призначають метапролол в дозі 25-100 мг/добу в залежності від важкості перебігу ішемічної хвороби серця; ловастатин - в дозі 20 мг./добу; тіотриазолін - 2,5% 2,0 по два рази на добу внутрішньом'язево протягом 10 днів, потім 0,3 г/добу протягом 20 днів.

Поставлене завдання досягти оптимальної корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця з підвищеним рівнем холестерину. Комбінована терапія вирішується способом, що передбачає введення лікарських засобів, в якому згідно з корисною моделлю хворим призначають метапролол в дозі 25-100 мг/добу в залежності від важкості перебігу ішемічної хвороби серця; ловастатин - в дозі 20 мг./добу; тіотриазолін - 2,5% 2,0 по два рази на добу внутрішньом'язево протягом 10 днів, потім 0,3 г/добу протягом 20 днів.

(13) U
(11) 3712
(19) UA

рішном'язево на протязі 10 днів, потім 0,3 г./добу на протязі 20 днів.

Це здійснюється способом, що включає прийом пацієнтами метапрололу, згідно з корисною моделлю призначаються медикаменти з групи статинів - ловастатин та вводять, препарат з групи антиоксидантів - тіотриазолін. Спосіб здійснюється наступним чином.

Проводять клінічне обстеження хворих з ознаками атеросклерозу для підтвердження діагнозу ішемічна хвороба серця, використовують загальні методи-, дослідження (ЕКГ, ЕхоКГ, психологічні анкети). У хворих з підтвердженим діагнозом поглиблюють дослідження за рахунок визначення продуктів метаболізму оксидів азоту

- нітратів та нітритів в сироватці крові кожні 10 днів на протязі місяця, обстеження здійснюється на базі біохімічної лабораторії науково-дослідного інституту. Хворим призначають комбіновану терапію за схемою:

Метапролол - в дозі 25-100 мг./добу.

Ловастатин - в дозі 20 мг./добу.

Тіотриазолін - 2,5% 2,0 по два рази на добу внутрішньом'язево на протязі 10 днів, потім 0,3 г./добу на протязі 20 днів.

Терапія проводиться 4 тижні з контролем нітратів та нітритів крові в динаміці для визначення ефективності метаболічної комплексної терапії.

На базі міської клінічної лікарні №1 М.Вінниці обстежено та проліковано 55 хворих, що отримували метапролол та комбіновану терапію, що заявляється за наступними результатами:

- клінічна динаміка самопочуття хворих свідчила на користь лікування: значно зменшилась частота нападів стенокардії, нормалізувались ЧСС та АТ, покращення судинних функцій;

- Р-блокатори складають одну з основних груп антиангінальних та антиішемічних ліків;

- гіполіпідемічний ефект терапії супроводжується покращенням функціонального стану ендотелію;

- антиоксиданти попереджують утворення реактивних форм кисню, що є джерелом подальшого формування вільних радикалів та попереджують неконтрольованої -

цепну реакцію;

комбінована терапія метапрололом, ловастатином та тіотриазоліном має модулюючий вплив у відношенні вивільнення оксиду азоту ендотелієм судин з послідуною фізіологічною вазорелаксацією;

- можливість використання препаратів вітчизняного виробництва (Метапролол-КМП, Тіотриазолін-КМП, Ловастатин-КМП), що мають реальну економічну перевагу і доступність та не поступаються якістю перед зарубіжними аналогами.

Винахідницький рівень заявленої корисної моделі полягає в тому, що в якості фармакологічних коректорів ендотеліальної дисфункції застосовують три препарати з різними механізмами дії.

Метапролол - як кардіоселективний Р-блокатор, що впливає на динаміку нітросполук і має негативні метаболічні ефекти.

Тіотриазолін - антиоксидант, що сприяє покращенню ендотеліязалежної релаксації.

Ловастатин - статини, що покращує функціональний стан ендотелію. Переваги комбінованої терапії:

-завдяки комбінації метапрололу, ловастатину та тіотриазоліну немає такого різкого падіння концентрації нітросполук;

-за рахунок сумачії ефектів комбінованої терапії досягається можливість зниження дози кожного з препаратів, чим усуває ризик побічних дій

-при лікуванні комбінованою терапією попереджується розвиток ушкодження іншими судин.

Приклад.

Хвора С., 52 роки, лікувалася в кардіологічному відділенні МКЛ № 1 м. Вінниці, при обстеженні встановлено діагноз: ІХС, стабільна стенокардія напруги ІІІ ф. кл., дифузний коронаросклероз. Гіпертонічна хвороба ІІІ ст., гіпертензивне серце. СН ІІ-А по лівошлуночковому типу, ІІ ф. кл..

Проведено повне біохімічне обстеження хворої, а також досліджено вміст нітратів та нітритів в сироватці крові до лікування, які становили відповідно 1,8 мкг/мл та 2,0 мкг/мл.. Так як ці показники перевищують максимально допустимий рівень, хворій було призначено метапролол в дозі 100 мг/добу, ловастатин - 20 мг/добу. Рівень загальної холестерину до лікування становив 6,2 ммоль/л, після 10 днів проведеного лікування - 5,2 ммоль/л., після 30 днів прийому - 4,8 ммоль/л.. Тіотриазолін 2,5% - 2,0 в/м 2 р/д.. Через 10 днів нітрати становили - 0,6 мкг/мл., нітрати - 1,3 мкг/мл., в подальшому хвора була переведена на таблетований прийом тіотриазоліну - 0,3 г/д на фоні подальшого прийому метапрололу та ловастатину. При повторному обстеженні сироватки крові на вміст нітратів та нітритів на 20 день нітрати становили - 1,18. мкг/мл., на 30 день - 0,2 мкг/мл., нітрити відповідно на 20 день - 0,6 мкг/мл., на 30 день - 0,4 мкг/мл..

Після проведеного лікування протягом 4 тижнів у хворої покращився перебіг стенокардії, а саме: зменшилась частота нападів стенокардії протягом доби, на 5 день хвора відмовилась від прийому нітратів, нормалізувався АТ та ЧСС, зникли головні болі, покращилось загальне самопочуття.

Отже, корекція ендотеліальної дисфункції шляхом потрібної терапії за способом, що заявляється, дозволяє оптимізувати фармакотерапію за рахунок підвищення антиангінального, антиішемічного, антиоксидантного та гіполіпідемічного захисту, сприяє покращенню ендотеліязалежної релаксації, зменшення побічних ефектів, нормалізації ліпідного спектру крові, зниженню вартості лікування при тривалому використанні препаратів.

Таблиця 1

Динаміка нітратів-нітритів крові при лікуванні Метапрололом-КМП (через 10, 20,30 днів)

Групи обстежених	Нітрати крові (мкг/мл)				Нітритами крові (мкг/мл)			
	Д-0	Д-10	Д-20	Д-30	Д-0	Д-10	Д-20	Д-30
Хвора	1,786	0,506	0,363	0,223	0,836	0,206	0,066	0,036
ІХС	+0,179	+0,06	+0,08	+0,069	+0,101	+0,048	+0,016	+0,013
Ав%	100%	28,34%	20,32%	12,48%	100%	24,61%	7,88%	4,30%
Р		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
Здорові	0,329 +0,051				0,0667 +0,011			

Примітка Д-0 - до лікування, Д-10 - через 10 днів після лікування, Д-20 - через 20 днів після лікування, Д-30 - через 30 днів після лікування.

Таблиця 2

Динаміка вмісту нітратів та нітритів в крові пацієнтів при лікуванні Метапрололом-КМП і ловастатином.

До лікування	Нітрати			Нітритами			
	Через 10 днів після лікування	Через 20 днів після лікування	Через 30 днів після лікування	До лікування	Через 10 днів після лікування	Через 20 днів після лікування	Через 30 днів після лікування
1,46	0,53	0,29	0,04	0,41	0,21	0,13	0,08 •
100%	36%	19,9%	2,74	100%	51,2%	31,7%	19,5%