



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **53273** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
G01N 33/48
A61B 5/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПОПЕРЕДЖЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ У ОСІБ З АТЕРОСКЛЕРОЗОМ І ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

1

(21) u201006342
(22) 25.05.2010
(24) 27.09.2010
(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.
(72) БАБАК ОЛЕГ ЯКОВИЧ, ХАЙСАМ АБУЛГАСІМ
СУЛІМАН АБДАЛЛА, SD, ШКОЛЬНИК ВІРА ВЛА-
ДИСЛАВІВНА
(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
(57) Спосіб попередження кардіоваскулярних по-
дій у осіб з атеросклерозом і ішемічною хворобою
серця, що включає генетичне сканування, який
відрізняється тим, що визначають рі-
вень/активність CETP у плазмі крові імунофермен-

2

тним методом з використанням подвійних антитіл і
генотип CETP методом полімеразної ланцюгової
реакції з наступним рестрикційним аналізом TagI
рестриктазою і при високому рівні/активності CETP
чи при В1В1 генотипі (гомозиготи) призначають
високі дози статинів; при генотипі В1В2 (гетерози-
готи) тривале призначення високих доз препаратів
контролюють визначенням рівня/активності CETP і
при рівні цього показника > 1,8 мкг/мл агресивну
терапію продовжують, а при ≤ 1,8 мкг/мл дозу пре-
парату знижують; гомозиготам В2В2 з низьким
рівнем/активністю CETP тривалу агресивну тера-
пію статинами не призначають.

Корисна модель відноситься до медицини, а
саме до внутрішніх хвороб, і може бути використа-
на для попередження кардіоваскулярних подій у
осіб з атеросклерозом і ішемічною хворобою сер-
ця.

Атеросклероз (АС) коронарних артерій і його
клінічний прояв - інфаркт міокарда (ІМ) - має ком-
плексну етіологію, що включає ряд генетичних
факторів і факторів навколишнього середовища.
Порушення метаболізму ліпідів і апобліків - добре
відомі фактори ішемічної хвороби серця (ІХС), яка
займає ведучу позицію серед причин смертності в
усьому світі. Підвищення ризику ІХС зв'язано зі
збільшенням плазмового рівня тригліцеридів (ТГ),
холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС
ЛПНЩ), зниженням холестерину ліпопротеїнів ви-
сокої щільності (ХС ЛПВЩ). При ІХС плазмовий
рівень аполіпопротеїну А-I (апоАI) знижений, а
рівень апоВ підвищений. Метаболізм ліпопротеїнів
регулює комплекс метаболічних і клітинних проце-
сів, на які, у свою чергу, впливають генетичні фак-
тори і фактори навколишнього середовища
[Boekholdt S.M., Thompson J.F. Natural genetic
variation as a tool in understanding the role of CETP
in lipid levels and disease. // J. Lipid Res. - 2003.-
Vol. 44. - P. 1080-1093, Frikke-Schmidt R,
Nordestgaard B.C., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A.
Genetic variation in ABC transporter AI contributes to

HDL cholesterol in the general population. // J Clin
Invest. - 2004.-Vol. 114.-P. 1343-1353].

До генетичних факторів, що впливають на еті-
ологію АС і ІХС, відносяться поліморфні варіанти
генів, що відповідають за ліпідний обмін, запальні
реакції, адгезію і фактори ремоделювання судин
[Boekholdt S.M., Thompson J.F. Natural genetic
variation as a tool in understanding the role of CETP
in lipid levels and disease. // J. Lipid Res. - 2003. -
Vol. 44. - P. 1080-1093; J.D. Curb, R.P. Abbott, B.L.
Rodriguez et all. A prospective study of HDL-C and
cholesteryl ester transfer protein gene mutations and
the risk of coronary heart disease in the elderly // J.
Lipid Res. - 2004. - Vol. 45. - P. 948-953; De Groom,
G.J. et all. A review of CETP and its relation to
atherosclerosis. // J. Lipid Res. - 2004. -Vol. 45. - P.
1967-1974; Jochmann N., Stangi K., Garbe E. et all.
Female-specific aspects in the pharmacotherapy of
chronic cardiovascular diseases // Eur. Heart J. -
2005.-Vol.26.-P. 1585-1595].

Генетичні фактори в значній мірі визначають й
індивідуальну реакцію на лікарські препарати. Різні
гени, що мають відношення до транспорту, абсор-
бції, метаболізму, виведенню лікарського препа-
рату і гени, що відповідають за спосіб його дії, є
потенційними маркерами, які визначають варіабе-
льність індивідуальної відповіді на препарат [Ба-
бак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Гене-

(19) **UA** (11) **53273** (13) **U**

тические аспекты фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии // Укр. терап. журн. - 2006. - № 2. - С. 92-99; Chasman D.I., Posada D., Subrahmanyam L. et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction // J. Am. Med. Assoc. - 2004. - Vol. 291. - P. 2821-2827].

Попередження кардіоваскулярних подій у осіб з АС і ІХС істотно залежить від гіполіпідемічної терапії, що включає інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А (ГМГ-КоА) редуктази - статини. Клінічними дослідженнями, що включають велику кількість пацієнтів, доведений гіполіпідемічний ефект статинів і значне зниження смертності від ІХС, нефатального ІМ, усіх випадків смертності від серцево-судинних захворювань. Ефект статинів також полягає в підвищенні ХС ЛПВЩ і зниженні ТГ. Препарати цього ряду істотно сповільнюють прогресування АС, стабілізують атеросклеротичну бляшку і знижують субентимальне запалення. Статини впливають на інші складові атеросклеротичного процесу: знижують рівні естерифікації ХС, окислювання ЛПНЩ, знижують проліферацію і міграцію гладком'язових клітин (ГМК), пригнічують експресію адгезивних молекул, адгезію моноцитів.

Незважаючи на те, що статини, як правило, добре переносяться, фармакотерапія ефективна в зниженні рівня загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПНЩ і зниженні кардіоваскулярного ризику, все-таки існує широка варіабельність індивідуальної відповіді. Крім того, у визначеній частині пацієнтів статини мають недостатній гіполіпідемічний ефект і у них не відбувається регресу АС. Усі ці проблеми вирішує персоналізована медицина, в основі якої лежить генетичне сканування, а метою є підбір ефективних індивідуальних схем фармакотерапії [Jisun Oh, Matthew R Ban, Brooke A Miskie, Rebecca L Pollex, Robert A Hegele Genetic determinants of statin intolerance // Lipids in Health and Disease. - 2007. - Vol. 6. - P.7; Chasman D.I., D. Posada, L. Subrahmanyam et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. // J. Am. Med. Assoc. -2004. - Vol. 291. - P. 2821-2827].

Даний спосіб попередження кардіоваскулярних подій у осіб з атеросклерозом і ішемічною хворобою серця є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

В основу корисної моделі покладено задачу підвищення ефективності попередження кардіоваскулярних подій у осіб з атеросклерозом і ІХС.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі попередження кардіоваскулярних подій у осіб з атеросклерозом і ішемічною хворобою серця, що включає генетичне сканування, згідно з корисною моделлю, визначають рівень/активність СЕТР у плазмі крові імуноферментним методом з використанням подвійних антитіл і генотип СЕТР методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним рестрикційним аналізом TagI рестриктазою і при високому рівні/активності СЕТР чи при В1В1 генотипі (гомозиготи) призначають високі дози статинів; при генотипі В1В2 (гетерозиготи) тривале при-

значення високих доз препаратів контролюють визначенням рівня/активності СЕТР і при рівні цього показника $>1,8\text{мкг/мл}$ агресивну терапію продовжують, а при $\leq 1,8\text{мкг/мл}$ дозу препарату знижують; гомозиготам В2В2 з низьким рівнем/активністю СЕТР тривалу агресивну терапію статинами не призначають.

Білок, що переносить ефіри холестерину (СЕТР-cholesterol ester transfer protein) відіграє ключову роль у метаболізмі ліпопротеїдів (ЛП), сприяючи обміну тригліцеридів і ефірів холестерину (ЕХС) між частинками ЛП. Фермент здійснює перенос ЕХС із ліпопротеїдів високої щільності на аполіпопротеїн В (апоВ)-вміщуючі ЛП, з наступним їх захопленням гепатоцитами і, таким чином, бере участь у зворотному транспорті ХС. При підвищеному рівні ТГ і посиленому переносі ЕХС/ТГ між ліпопротеїдними частинками СЕТР може індукувати утворення більш дрібних щільних частинок ЛПНЩ, що відрізняються атерогенними властивостями, зниження рівня ХС ЛПВЩ. Висока концентрація/активність СЕТР, як правило, зв'язана з низьким рівнем ХСЛПВЩ. Мутації гена СЕТР мають відношення до довгострокового прогнозу і відповіді на терапію статинами при ІХС. Згідно з отриманими даними, активність СЕТР знаходиться в зворотній залежності з ризиком атеросклерозу коронарних артерій.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що при агресивній фармакотерапії статинами TagIB-B2 генотип, який характеризується низькою активністю СЕТР і високим рівнем ХС ЛПВЩ, можна розцінювати як фактор ризику кардіоваскулярних подій і смертності. Аллель В2 оцінена як прогностична при аналізі виживаності протягом 2 років у групі плацебо. При фармакогенетичній взаємодії TagIB поліморфізму з ефективністю агресивної терапії статинами В2 аллель зв'язаний зі сприятливим результатом.

Спосіб виконують наступним чином:

Визначають рівень/активність СЕТР у плазмі крові імуноферментним методом з використанням подвійних антитіл. Визначають генотип СЕТР методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним рестрикційним аналізом TagI рестриктазою. При високому рівні/активності СЕТР чи при В1В1 генотипі (гомозиготи) призначають високі дози статинів. При генотипі В1В2 (гетерозиготи) тривале призначення високих доз препаратів контролюють визначенням рівня/активності СЕТР і при рівні цього показника $>1,8\text{мкг/мл}$ агресивну терапію продовжують. При $\leq 1,8\text{мкг/мл}$ дозу препарату знижують.

Гомозиготам В2В2 з низьким рівнем/активністю СЕТР не призначають тривалу агресивну терапію статинами.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. Хворий К., 66 років, надійшов у стаціонар зі скаргами на давлючі за грудинні болі при мінімальному фізичному навантаженні, які іррадіують у ліву руку, шию, задешку при ходьбі, головні болі переважно в потиличній області, запаморочення.

3 анамнезу: хворіє на гіпертонічну хворобу більше 15 років, максимальний артеріальний тиск (АТ) 220/120 мм. рт. ст. Переніс передній перегородковий інфаркт міокарда. З того часу регулярно приймає лізіноприл 10 мг 1 раз у добу, аріфон-ретард 1 раз вранці, кардикет 20 мг 2 рази у добу, аспірин-кардіо 1 раз у добу, аторвастатин у дозі 40 мг 1 раз у добу.

Останнє погіршення 5 днів назад, коли підсилюлася задишка, участилися приступи за грудинної болі, пітливість, почуття страху. Хворий самостійно приймав 2 таблетки нітрогліцерину - без ефекту. Машиною швидкої допомоги зроблена електрокардіограма (ЕКГ), на якій був виявлений негативний зубець Т у III, AVF, V3, V4. Хворий був доставлений у стаціонар.

При огляді: стан хворого середнього ступеня тяжкості, свідомість ясна, шкірні покриви і слизуваті звичайного кольору. Над легеньми везикулярне дихання. Частота дихальних рухів (ЧДР) 20 у 1 хв. При перкусії: границя серця розширена вліво на 1,5 см, при аускультатії: тони серця ритмічні прискорені, акцент ІІ тону над аортою. АТ 180/90 мм. рт. ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 100 уд у хв. Живіт м'який безболісний, печінка в краю реберної дуги. Набряків нижніх кінцівок немає. Симптом Пастернацького негативний по обидва боки.

На підставі скарг, даних анамнезу й об'єктивного дослідження був поставлений попередній діагноз: ІХС, гострий Q-негативний повторний задній інфаркт міокарда. Атеросклеротичний і постінфарктний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба III ст.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін (Hb) - 135 г/л, еритроцити (Er) - 4.5×10^{12} /л, лейкоцити (Л) - 5.4×10^{12} /л, кольоровий показник (КП) - 0,92, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) - 19 мм/час, паличкоядерні (П) - 7%, сегментоядерні (С) - 51%, еозинофіли (Е) - 2%, базофіли (Б) - , моноцити (М) - 12%, лімфоцити (Л) - 28%.

Біохімічний аналіз крові: АЛТ 0,22 ммоль/л (N 0,1-0,68); АСТ 0,16 ммоль/л (N 0,1-0,45); лужна фосфатаза (ЛФ) 2,29 ммоль/л (N 0,74-2,10); ХС ЛНЩ 1,7 ммоль/л (N до 3,37); ТГ 1,15 ммоль/л (N 1,0-2,29); ЗХС 3,41 ммоль/л (N 3,3-5,5); ХС ЛПДНЩ 0,52 ммоль/л (N 0,29-1,04); ХС ЛПВЩ 1,2 ммоль/л (N 0,78-1,95); КА 1,8 ммоль/л (N до 3).

УЗД серця: ознаки атеросклеротичного аортокардіосклерозу, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, зона гіпокінезії в задній стінці, фракція викиду (ФВ) 40%.

Діагноз: ІХС, гострий Q-негативний повторний задній інфаркт міокарда, атеросклеротичний аортокардіосклероз, СН II А, гіпертонічна хвороба III ст.

Додаткове дослідження - аналіз ДНК для визначення поліморфізму гена: CETP 0,9 мкг/мол, генотип ВВВ2.

Доза аторвастатину з 40 мг у добу (протягом 6 місяців) була знижена до 20 мг у добу.

Приклад 2. Хворий С., 56 років, надійшов у стаціонар зі скаргами на давлючі за грудинні болі при фізичному навантаженні, які іррадіюють у ліву руку, шию, запаморочення, слабкість.

3 анамнезу: хворіє на гіпертонічну хворобу більше 15 років, максимальний АТ 180/90 мм. рт. ст. Переніс передній перегородковий інфаркт міокарда. З того часу регулярно приймає престаріум 5 мг 1 раз у добу, аріфон-ретард 1 раз вранці, кардикет 20 мг 2 рази у добу, аспірин-кардіо 1 раз у добу, аторвастатин у дозі 20 мг 1 раз у добу.

Останнє погіршення 3 дні назад, коли підсилюлася задишка, участилися приступи за грудинної болі, з'явилося почуття страху. Хворий самостійно приймав 2 таблетки нітрогліцерину, стан хворого поліпшився. Машиною швидкої допомоги зроблена ЕКГ, на якій був виявлений негативний зубець Т у ІІ, AVF, V3, V4. Хворий був доставлений у стаціонар.

При огляді: стан хворого середнього ступеня тяжкості, свідомість ясна, шкірні покриви і слизуваті звичайного кольору. Над легеньми везикулярне дихання. ЧДР 20 у 1 хв. При перкусії: границя серця розширена вліво на 1,5 см, при аускультатії: тони серця ритмічні прискорені, акцент ІІ тону над аортою. АТ 180/90 мм. рт. ст. ЧСС 100 уд у хв. Живіт м'який безболісний, печінка в краю реберної дуги. Набряків нижніх кінцівок немає. Симптом Пастернацького негативний по обидва боки.

На підставі скарг, даних анамнезу й об'єктивного дослідження був поставлений попередній діагноз: ІХС, гострий Q-негативний повторний задній інфаркт міокарда. Атеросклеротичний і постінфарктний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба III ст.

Клінічний аналіз крові: Hb - 135 г/л. Er - 4.5×10^{12} /л, Л - 5.4×10^{12} /л, КП - 0,92, ШОЕ - 19 мм/час, П - 7%, С - 51%, Е - 2%, Б - , М - 12%, Л - 28%.

Біохімічний аналіз крові: АЛТ 0,22 ммоль/л (N 0,1-0,68); АСТ 0,16 ммоль/л (N 0,1-0,45); ЛФ 2,29 ммоль/л (N 0,74-2,10); ХС ЛНЩ 1,7 ммоль/л (N до 3,37); ТГ 1,15 ммоль/л (N 1,0-2,29); ЗХС 3,41 ммоль/л (N 3,3-5,5); ХС ЛПДНЩ 0,52 ммоль/л (N 0,29-1,04); ХС ЛПВЩ 1,2 ммоль/л (N 0,78-1,95); КА 1,8 ммоль/л (N до 3).

УЗД серця: ознаки атеросклеротичного аортокардіосклерозу, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, зона гіпокінезії в задній стінці, ФВ 40%.

Діагноз: ІХС, гострий Q-негативний повторний задній інфаркт міокарда, атеросклеротичний аортокардіосклероз, СН II А, гіпертонічна хвороба III ст.

Додаткове дослідження - аналіз ДНК для визначення поліморфізму гена: CETP 1,99 мкг/мол, генотип ВВВ1.

Доза аторвастатину залишилася не змінною (до 20 мг у добу).