



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118004** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

**A61K 38/56** (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2017 04745**

(22) Дата подання заявки: **17.05.2017**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.07.2017**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.07.2017, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Никула Тарас Денисович (UA),  
Кондратюк Віталій Євгенійович (UA),  
Синиця Юлія Павлівна (UA),  
Кравчук Едуард Юрійович (UA),  
Глазовська Ірина Іванівна (UA),  
Тарасенко Оксана Михайлівна (UA),  
Пасько Іван Володимирович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601 (UA),  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ  
ЯДЕРНОЇ МЕДИЦИНИ ТА ПРОМЕНЕВОЇ  
ДІАГНОСТИКИ НАМН УКРАЇНИ",  
вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050  
(UA)**

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

(57) Реферат:

Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на подагру з артеріальною гіпертензією включає застосування лікарських препаратів базисної терапії. Додатково призначають добавку рослинного флавоноїду кверцетину дозою 2 г тричі на добу за 30 хвилин до їди впродовж 6 тижнів.

**UA 118004 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії, ревматології, кардіології, загальної практики - сімейної медицини, і може бути використана для лікування хворих на подагру з артеріальною гіпертензією (АГ).

Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, в 2015 році серцево-судинні захворювання серед всього населення України становили 31 % від усіх захворювань і близько 67 % у структурі смертності громадян України, цей показник є одним із найвищих у Європі. Щорічно від серцево-судинних захворювань помирає близько 426 тисяч українців [1]. Серед усіх серцево-судинних захворювань найпоширенішою є артеріальна гіпертензія, котра зумовлює розвиток та прогресування інших серцево-судинних захворювань і є причиною 9,4 млн випадків смерті у світі, що становить 12,8 % від загальної кількості смертності [2]. Актуальним є пошук нових методів профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, а також боротьби із коморбідною патологією, що спричиняє погіршення прогнозу у таких хворих. Одним із ризик-факторів, є гіперурикемія - підвищений рівень сечової кислоти у крові, з подальшим розвитком подагри. За результатами міжнародних досліджень BrEua (Італія) за участю 5162 осіб та ENAH (Хорватія), що включало 1596 пацієнтів, було встановлено, що з підвищенням на кожні 100 мкмоль/л сечової кислоти прямо пропорційно підвищується систолічний АТ на 2,8 мм рт. ст., гіперурикемія - незалежний предиктор розвитку артеріальної гіпертензії [3]. Ризик смертності від серцево-судинних захворювань зростає на 15 % при кожному зростанні рівня сечової кислоти на 1 мг/дл [4]. Все більше робіт виділяють два основних механізми у розвитку патології серцево-судинної системи: ендотеліальну дисфункцію та системне запалення [5].

Враховуючи патогенетичні особливості ураження серцево-судинної системи у хворих на подагру, а точніше роль сечової кислоти як прооксиданту, що спричиняє, розвиток оксидативного стресу, виправданим є застосування антиоксидантів. Серед таких препаратів природного походження можна виділити кверцетин (рослинний флавоноїд).

Його антиоксидантний ефект проявляється кількома шляхами. Перший - це пряма дія кверцетину на активні форми кисню та вільні радикали через їх інгібування. Другий - це активація глутатіон-Б-трансфераз та інших глутатіонзалежних ферментів, супероксиддисмутази [6]. Антиоксидантна дія проявляється і мембраностабілізуючим ефектом кверцетину. Останнім часом інтерес до нього значно виріс через відкриття його нових властивостей: імуностимулювання, протипроменевої дії, інгібування 5-ліпооксигенази і циклооксигенази. Експерименти показали протизапальну, діуретичну та гіпоурикемічну дію кверцетину. Окрім вище перерахованих ефектів кверцетину, він показав себе як інгібітор ксантінооксидази. Вчені з Каліфорнійського університету [7] вивчили комплекс рентгенівської структури ссавців ксантінооксидази з кверцетином в якості його інгібітора.

Відоме "Застосування корвітину як ендотеліопротектора при хронічному гіперімунокомплексному синдромі" (патент України на корисну модель № 13287). Даний метод експериментально підтверджує ендотеліопротекторну роль кверцетину і є селективним інгібітором індукцйальної NO-синтетики в ендотеліоцитах у тварин *in vivo* та *in vitro*.

Найближчим аналогом корисної моделі, що заявляється, є "Спосіб лікування хронічної тофусної подагри" (патент України № 87944), який має низку недоліків. Основним є те, що основна увага приділяється перебігу подагри, швидкості регресії суглобового больового синдрому, концентрації сечової кислоти у крові і майже не вивчається вплив запропонованого методу на коморбідну артеріальну гіпертензію, а особливо на стан ендотеліальної функції у хворих.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу лікування подагри в поєднанні з артеріальною гіпертензією шляхом використання базисної терапії і додаткового лікарського препарату кверцетину, що забезпечить підвищення ефективності лікування хворих з поєднаною патологією.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає призначення базисної терапії (гіпоурикемічне лікування алопуринолом по 100 мг/добу, підвищуючи кожні 2-4 тижні до максимальної дози 600-800 мг/добу до досягнення ремісії та цільового рівня сечової кислоти менше 360 мкмоль/л, потім - титраційно знижують до підтримуючої дози 100-300 мг/добу та антигіпертензивне лікування антагоністом рецептора ангіотензину II лозартаном по 50-100 мг/добу і блокатором кальцієвих каналів амлодипіном по 5-10 мг/добу додатково призначають рослинний флавоноїд кверцетин по 2 г тричі на добу за 30 хвилин до їди впродовж 6 тижнів.

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином

У хворих, які приймають комбіновану антигіпертензивну та гіпоурикемічну терапію та досягли цільового рівня АТ відповідно до рекомендації Українського кардіологічного товариства та цільового рівня сечової кислоти у крові (менше 360 мкмоль/л, згідно з рекомендаціями Європейської ліги ревматологів (EULAR) 2015 року), після всебічного обстеження: оцінки

загального стану, вимірювання АТ в положенні сидячи, добового моніторування АТ та електрокардіографії, здійснюють оцінку функціонального стану ендотелію завдяки проведенню ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД); біохімічного обстеження крові та сечі на рівень сечової кислоти; інтенсивність перекисного окиснення ліпідів визначають за вмістом в сироватці

5

крові: метаболітів оксиду азоту ( $\text{NO}_2+\text{NO}_3$ ) (МОА) та малонового альдегіду, показника антиоксидантної системи - активність супероксиддисмутази (СОД). Додатково використовують гранули кверцетину в дозі 2 г, розчинені у 1/2 склянці теплої води, тричі на день, за 30 хвилин до їди, протягом 6 тижнів.

Позитивний ефект запропонованого способу лікування подагри в поєднанні з артеріальною

10

гіпертензією підтверджено проведеними нами клінічними спостереженнями, здійсненими у 60 хворих на хронічну безтофусну подагру, пролікованих у ревматологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 3 та в терапевтичному відділенні "Територіального медичного об'єднання міністерства внутрішніх справ України по місту Києву" за 2015-2016 роки та подальшому відслідковуванні результатів лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі

15

впродовж 6 тижнів. Із 60 хворих на подагру в поєднанні з артеріальною гіпертензією 30 пацієнтів лікувались за аналогом-прототипом (група порівняння), а 30 - за запропонованим нами способом (основна група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб з нормальними показниками пуринового обміну та без артеріальної гіпертензії.

20

Рівень сечової кислоти у крові та сечі визначали ферментним способом за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора "SINNOWA BS-3000M" (КНР), та реактивів "Diagnosticum Zrt" (Угорщина); суму стабільних МОА ( $\text{NO}_2+\text{NO}_3$ ) у сироватці крові досліджували спектрофотометричним методом із застосуванням реактиву Гріса [8], активність СОД у крові визначали за методом Макаревич О.П. та Голіков ПП. , 1983 рік [9]; вміст МДА в сироватці крові - за методом Стальної І.Д., 1977 рік [10].

25

ЕЗВД визначали під час проведення ультразвукової манжетової проби, яку описав Celermajer D., 1992 [11]. Дослідження проводили на апараті "IE 33 Philips" (США), для сканування плечової артерії використовували датчик із частотою 7,5 МГц. Спочатку проводили сканування із вимірюванням діаметра плечової артерії ( $D_0$ ) та лінійної швидкості кровотоку ( $V_0$ ). Далі протягом 5 хвилин здійснювали компресію манжеткою тонометра під тиском 200 мм рт. ст.

30

Повторне вимірювання діаметра плечової артерії ( $D_1$ ) та лінійної швидкості кровотоку ( $V_1$ ) здійснювали на 90-й секунді після декомпресії. Якщо відсоток зростання діаметра плечової артерії ( $\Delta D$ ) був менше 10 %, то це свідчило про порушення функції ендотелію.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету SPSS v.15.0.1. Кількісні дані представлено у вигляді  $M \pm m$  (M - середнє арифметичне значення, m - середня помилка середньої арифметичної) для нормального розподілу й у вигляді медіани та 25 і 75 % квантилів - для величин, що не підпорядковувалися нормальному розподілу. Статистично достовірно вважалися відмінності за  $p < 0,05$ .

35

Динаміка біохімічних показників рівнів сечової кислоти у крові та сечі до та після лікування представлена в табл. 1.

40

Таблиця 1

Рівень сечової кислоти у крові та сечі до та після лікування у хворих з подагрою в поєднанні з гіпертонічною хворобою ( $M \pm m$ )

| Показник                       | Основна група (n-30) |                    | Група порівняння (n-30) |                          | Здорові (n-20) |
|--------------------------------|----------------------|--------------------|-------------------------|--------------------------|----------------|
|                                | до                   | після              | до                      | після                    |                |
| Сечова кислота крові, мкмоль/л | 349,8 $\pm$ 10,1"    | 317,8 $\pm$ 12,9*  | 357,6 $\pm$ 22,0"       | 358,1 $\pm$ 18,0"^\wedge | 302 $\pm$ 13,7 |
| Сечова кислота сечі, мкмоль/л  | 547,1 $\pm$ 33,7"    | 717,7 $\pm$ 31,7** | 548,7 $\pm$ 59,1"       | 576,1 $\pm$ 56,1"^\wedge | 401 $\pm$ 23,2 |

Примітки:

\* - вірогідність відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ;

" - вірогідність відмінності від показників у здорових,  $p < 0,05$ ;

^\wedge - вірогідність відмінності показників між основною і групою порівняння після лікування,  $p < 0,05$ ;

На фоні проведеного лікування достовірно у основній групі знизився рівень сечової кислоти у сироватці крові ( $p = 0,02$ ), та збільшилася концентрація сечової кислоти у сечі ( $p = 0,018$ ), що

свідчить про покращення екскреційної функції нирок. У групі порівняння достовірної різниці до та після лікування не виявлено, хоча тенденція до зниження сечової кислоти в крові та збільшення екскреції сечової кислоти в сечі зберігається ( $p > 0,05$ ).

- 5 Серед хворих основної групи, порівняно з контрольною групою, при проведенні ЕЗВД відзначалося достовірне збільшення приросту діаметру плечової артерії ( $\Delta D\%$ ) з 10,4 [2; 17] до 16,7 [2; 17] ( $p < 0,01$ ), що свідчить про покращення функції ендотелію у таких хворих. Результати ЕЗВД наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Характеристика показників ендотеліальної дисфункції у хворих на подагру із супутньою гіпертонічною хворобою, медіана [25 %; 75 % квантилів]

| Показник       | Основна група (n-30) |                 | Група порівняння (n-30) |                | Здорові (n-20) |
|----------------|----------------------|-----------------|-------------------------|----------------|----------------|
|                | до                   | після           | до                      | після          |                |
| DO, мм         | 4,7 [4,2; 5]         | 4,8 [4,3; 5]    | 4,8 [4,3; 5]            | 4,8 [4; 5,1]   | 4,2 [3,9; 5,4] |
| D1, мм         | 5,2 [4,9; 5,8]       | 5,6 [5,2; 5,9]* | 5,2 [4,8; 6]            | 5,3 [4,8; 6,1] | 5,5 [4,9; 5,9] |
| $\Delta D$ , % | 10,4 [2; 17]"        | 16,7 [2; 17]*^  | 8,3 [7; 16,1]"          | 11,3 [9; 15,4] | 16 [13,9; 29]  |
| V0, см/с       | 72 [66; 95]          | 70 [65; 94]     | 75 [65; 87]             | 71 [63; 90]    | 72 [66; 95]    |
| VI, см/с       | 71 [57; 92]          | 69 [55; 90]     | 68,5 [58; 82]           | 67 [49; 71]    | 71 [57; 92]    |

Примітки:

\* - вірогідність відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ;

" - вірогідність відмінності від показників у здорових,  $p < 0,05$ ;

^ - вірогідність відмінності показників між основною і групою порівняння після лікування,  $p < 0,05$ .

- 10 При проведенні аналізу ЕЗВД, між групою основною, порівняння та здоровими, достовірної різниці виявлена по  $\Delta D$ , % (ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса показав різницю на рівні значущості  $p = 0,009$ ). Але у основній групі даний показник, після проведення лікування із застосуванням кверцетину, достовірно збільшився ( $p = 0,01$ ), що свідчить про відновлення функції ендотелію.
- 15 Вивчення показників систем перекисного окислення ліпідів та АОЗ показало, що у хворих на подагру в поєднанні з артеріальною гіпертензією у порівнянні із контрольною групою, достовірно відрізняються ( $p = 0,02$ ). У хворих основної групи під впливом базисної терапії в поєднанні з кверцетином дані показники вірогідно відрізнялися від групи порівняння, що вказує на доцільність застосування кверцетину (табл. 3). Так, при вивченні змін показників перекисного окислення та АОЗ у хворих основної групи комплексна терапія сприяла зменшенню активності перекисного окислення ліпідів із зниженням вмісту MOA ( $p = 0,02$ ) та MA ( $p = 0,03$ ) та активації АОЗ із збільшенням СОД ( $p = 0,01$ ).
- 20

Таблиця 3

Динаміка показників ПОЛ та АОС у хворих на подагру із супутньою АГ, ( $M \pm m$ )

| Показник                    | Основна група (n-30) |                   | Група порівняння (n-30) |                | Здорові (n-20) |
|-----------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|----------------|----------------|
|                             | до                   | після             | до                      | після          |                |
| MOA, мкмоль/л               | 35,1 $\pm$ 4,3"      | 25,3 $\pm$ 2,0*^  | 37,24 $\pm$ 5,1"        | 34,2 $\pm$ 3,1 | 21,1 $\pm$ 2,4 |
| MA, ммоль/л                 | 86,8 $\pm$ 7,1"      | 72,1 $\pm$ 1,9*^  | 85,1 $\pm$ 4,2"         | 79,1 $\pm$ 1,1 | 64,8 $\pm$ 3,1 |
| Активність СОД, Од/мг білка | 1,36 $\pm$ 0,41"     | 3,24 $\pm$ 0,69*^ | 1,24 $\pm$ 0,69"        | 1,99 $\pm$ 0,4 | 1,2 $\pm$ 0,3  |

Примітки:

\* - вірогідність відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ;

" - вірогідність відмінності від показників у здорових,  $p < 0,05$ ;

^ - вірогідність відмінності показників між основною і групою порівняння після лікування,  $p < 0,05$ ;

- 25 Таким чином, за результатами проведенного дослідження встановлено, що включення до базисної терапії у хворих на подагру із артеріальною гіпертензією курсової схеми терапії

рослинного флавоноїду кверцетину сприяє підвищенню ефективності базисної терапії, що проявляється достовірним зниженням концентрації сечової кислоти у сироватці крові, та відновленням функції ендотелію при проведенні ЕЗВД і супроводжується позитивною динамікою показників перекисного окислення ліпідів та АОЗ.

5 Джерела інформації:

1. Коваленко В. М. Тендерные особенности факторов сердечнососудистого риска у пациентов Украины и Европы по данным EUROASPIRE IV: общая практика /В.М. Коваленко, М.Н. Долженко, Е.Г. Несукай [и др.] //Український кардіологічний журнал (додаток). - 2016. - № 3. - С. 15-23.

10 2. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік/за ред. В.В Шафранського. - К., 2016. - 452 с.

3. Sellin L. Hyperuricemia-more than gout: Impact on cardiovascular risk and renal insufficiency /L. Sellin, J.T. Kielstein, K. de Groot //Z Rheumatol. - 2015. - Vol. 74. - No. 4. - P. 322-328.

15 4. Imaging in gout and other crystal-related arthropathies /P. Omoumi, P. Zufferey, J. Malghem, [et al.] //Rheum Pis Clin North Am. - 2016. - Vol. 42. - No. 4. - P. 621-644.

5. Cao H. X-ray crystal structure of a xanthine oxidase complex with the flavonoid inhibitor quercetin /H. Cao, J. M. Paufl, R. Hille //J Nat Prod. - 2014. - Vol. 77. - No. 7. - P. 1693-1699.

20 6. Entacapone is an antioxidant more potent than vitamin C and vitamin E for scavenging of hypochlorous acid and peroxynitrite, and the inhibition of oxidative stress-induced cell death /A.Y. Chen, J.M. Lü, Q. Yao, [et al.] //Med Sci Monk. - 2016. - Vol. 22. - P. 687-696.

7. Cao H. X-ray crystal structure of a xanthine oxidase complex with the flavonoid inhibitor quercetin /H. Cao, J.M. Paufl, R. Hille //J Nat Prod. - 2014. - Vol. 77. - No. 7. - P. 1693-1699.

25 8. Montero D. Endothelial dysfunction, inflammation. And oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention /D. Montero, G. Walther, A. Perez-Martin, E. Roche, A. Vinet //Obesity Reviews-2012-Vol. 13. - No. 5. - P. 441-455.

9. Макаревич О.П. Активность СОД крови в острый период различных заболеваний /О.П. Макаревич, П.П. Голиков //Лабораторное дело – 1983 - № 6. - С. 24-27.

30 10. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты /И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили //Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С.66-68.

11. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis /D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et at.] //Lancet-1992-Vol. 340. - P. 1111-1115.

35

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на подагру з артеріальною гіпертензією, що включає застосування лікарських препаратів базисної терапії, який **відрізняється** тим, що  
40 додатково призначають добавку рослинного флавоноїду кверцетину дозою 2 г тричі на добу за 30 хвилин до їди впродовж 6 тижнів.