



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85079** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 31/00**  
**G01N 33/48** (2006.01)  
**G01N 33/49** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2013 05842</b>	(72) Винахідник(и): <b>Несен Андрій Олексійович (UA), Гальчінська Валентина Юріївна (UA), Чернишов Володимир Анатолійович (UA), Грунченко Михайло Миколайович (UA), Шапо Володимир Леонідович (UA), Чирва Ольга Володимирівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>07.05.2013</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>11.11.2013</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.11.2013, Бюл.№ 21</b>	(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ НАМН УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2-А, м. Харків, 61039 (UA)</b>
	(74) Представник: <b>Беседіна Алла Семенівна</b>

## (54) СПОСІБ КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ КОМОРБІДНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТА СТАНАХ

### (57) Реферат:

Спосіб контролю ефективності гіполіпідемічної терапії при коморбідних захворюваннях та станах включає призначення гіполіпідемічної терапії у складі комплексного лікування коморбідних захворювань, при цьому до та після гіполіпідемічної терапії як контрольні показники визначають у сироватці крові показники ліпідного обміну, оцінку ефективності лікування проводять через 8(±4) тижнів після гіполіпідемічної терапії до досягнення цільового рівня ліпідів. Крім цього, до та через 10 діб після призначення гіполіпідемічної терапії як додаткового морфологічного маркера ознак атеросклеротичних уражень судин за результатами цитогістохімічного дослідження периферичної крові визначають відсоткову кількість ліпіднавантажених моноцитів і, якщо до призначення гіполіпідемічної терапії відсоткова кількість ліпіднавантажених моноцитів складає більш ніж 50 % від загальної їх кількості у цитологічному препараті, свідчать про підсилення дисліпідемії, яке зумовлено формуванням ознак атеросклеротичних уражень судин, що є додатковим фактором ризику при коморбідних захворюваннях і підставою для віднесення пацієнта у групу більш високого кардіоваскулярного ризику.

UA 85079 U

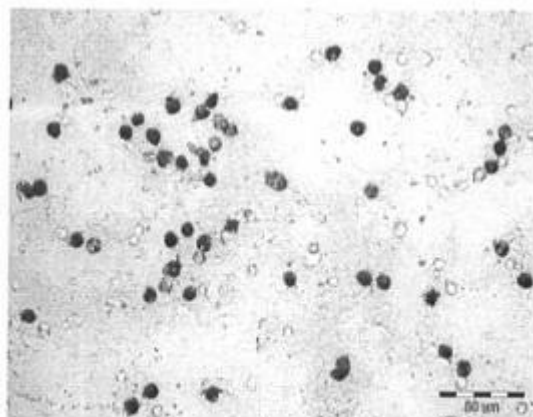


Fig. 1

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії, кардіології, ендокринології, нефрології і може бути використана для оцінки ефективності гіполіпідемічної терапії у популяції хворих високого кардіоваскулярного ризику з коморбідними захворюваннями та станами, зокрема такими ж дисліпідемії.

Відомо, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з провідних причин інвалідизації та смертності у загальній популяції. Більшість програм первинної та вторинної профілактики виникнення ССЗ сфокусовані на досягненні адекватного контролю за багатьма факторами ризику та коморбідними станами, зокрема, такими як дисліпідемії. Останні результати багаточисленних епідеміологічних, популяційних та клінічних досліджень, які підтверджують негативний вплив дисліпідемії відносно до найближчого та віддаленого прогнозу, сприяли появі наполегливого, а іноді й агресивного підходу до лікування пацієнтів з різними документованими формами порушень ліпідного обміну. Широка розповсюдженість різних типів дисліпідемії у загальній популяції створює необхідність проведення адекватних діагностичних заходів, стратифікації пацієнтів у групи ризику та реалізації терапевтичних програм відповідної ефективності з урахуванням діючих у даний час клінічних рекомендацій (А.Е. Березин. Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий // Клиническая липидология - Киев. - Морион.-2010. - с. 447).

Відомі спільні рекомендації з лікування, діагностики і профілактики дисліпідемії (консенсус Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) (The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society, 2011 р. та рекомендації Асоціації кардіологів України (2011 р.), далі рекомендації, які вибрано за прототип.

Сучасні рекомендації з лікування дисліпідемії свідчать про те, що корекції цього важливого чинника кардіоваскулярного ризику (КВР) сьогодні приділяють особливу увагу. Згідно з рекомендаціями оцінку КВР визначають таким чином: особи з ССЗ (ішемічною хворобою серця (ІХС) та її еквівалентами), цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу або 1-го типу з альбумінурією, з дуже вираженим поодиноким фактором ризику (загальний холестерин (ЗХС) > 8 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) > 6 ммоль/л, артеріальний тиск (АТ) > 180/110 мм рт. ст.), а також з хронічними захворюваннями нирок (ХХН) автоматично розцінюються як пацієнти високого КВР і потребують термінової модифікації можливих факторів ризику. Для всіх інших пацієнтів треба використовувати таблицю SCORE. Як сказано в рекомендаціях, за результатами біохімічних досліджень сироватки крові найчастіше визначають три складових ліпідного спектра крові: концентрацію ЗХС, тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Концентрацію ХС ЛПНЩ та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) обчислюють за відомою формулою W.T. Friedewald у ммоль/л:  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22)$ , де  $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,22$ .

При неможливості визначення ХС ЛПНЩ слід використовувати такі цільові рівні ЗХС згідно з Європейськими рекомендаціями (2007): менше 5 ммоль/л для загальної популяції, менше 4,5 ммоль/л для пацієнтів з високим КВР та менше 4,0 для пацієнтів з дуже високим КВР.

Головною метою більшості стратегій лікування дисліпідемії та індикатором відповіді на гіполіпідемічну терапію є ХС ЛПНЩ, цільові рівні якого визначають залежно від ступеня КВР у пацієнтів. Основними препаратами для лікування гіперхолестестемії є статини, які призначають у рекомендованих або в максимально переносимих дозах для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (клас I, рівень доказовості A). Контроль рівня ліпідів рекомендують проводити перед початком прийому гіполіпідемічної терапії. Моніторинг ліпідів у пацієнтів, які приймають гіполіпідемічну терапію, рекомендують проводити через 8(±4) тижнів після початку лікування; через 8(±4) тижнів після корекції гіполіпідемічної терапії до досягнення цільового рівня ліпідів.

У багатьох клінічних дослідженнях, присвячених ефективності гіполіпідемічної стратегії профілактики та лікування кардіоваскулярних захворювань, редукція ХС ЛПНЩ розцінюється як основна мета ефективного лікування. Але недоліком можна вважати те, що зниження летальності від кардіоваскулярних подій при редукції плазмового пула ЛПНЩ навіть при досягненні цільового рівня (менш, ніж 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) для пацієнтів високого ризику), залишається не оптимальним. Це зумовлено тим, що сучасні гіполіпідемічні лікарські засоби (ЛЗ) в достатньо широкому діапазоні доз не тільки не сприяють редукції ХС ЛПНЩ, але й не завжди сприятливо впливають на інші компоненти ліпідного профілю, особливо на ХС ЛПВЩ та ТГ. А ефективна стратегія гіполіпідемічних заходів передбачає досягнення оптимальних цільових рівнів не тільки для ХС ЛПНЩ але й для ХС ЛПВЩ та ТГ у тому числі. Іншими недоліками є те, що рекомендації базуються на популяційних та ретроспективних даних, що не дозволяє використовувати індивідуальний підхід до призначення гіполіпідемічної терапії у пацієнтів високого КВР. При цьому оцінка ефективності лікування проводиться лише через 8(±4)

тижнів після початку лікування; через 8(±4) тижнів після корекції гіполіпідемічної терапії до досягнення цільового рівня ліпідів, що не дозволяє своєчасно призначати гіполіпідемічні ЛЗ та знижує ефективність лікування пацієнтів високого КВР, особливо при коморбідних захворюваннях та станах.

В основу корисної моделі поставлена задача: здійснити більш адекватний контроль за багатьма факторами ризику при коморбідних захворюваннях з дисліпідеміями шляхом додаткової морфометричної оцінки характеру порушень ліпідного обміну на клітинному рівні. А це, в свою чергу, забезпечить можливість більш точно та об'єктивно оцінити кардіоваскулярну небезпеку та дозволить на індивідуальному рівні своєчасно корегувати гіполіпідемічну терапію та знизити таким чином ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Ця задача вирішується у способі контролю ефективності гіполіпідемічної терапії при коморбідних захворюваннях та станах, який включає призначення гіполіпідемічної терапії у складі комплексного лікування коморбідних захворювань, при цьому до та після гіполіпідемічної терапії як контрольні показники у сироватці крові визначають показники ліпідного обміну (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ), розраховують ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, оцінку ефективності лікування проводять через 8(±4) тижнів після гіполіпідемічної терапії до досягнення цільового рівня ліпідів.

Відмінними ознаками корисної моделі у порівнянні з прототипом, є те, що:

- до та через 10 діб після призначення гіполіпідемічної терапії як додаткового морфологічного маркера ранніх ознак атеросклеротичних уражень судин за результатами цитогістохімічного дослідження периферичної крові визначають відсоткову кількість ліпіднавантажених моноцитів;

- і якщо до призначення гіполіпідемічної терапії відсоткова кількість ліпіднавантажених моноцитів складає більш ніж 50 % від загальної їх кількості у цитологічному препараті, свідчать про посилення дисліпідемії, яке зумовлено формуванням ознак атеросклеротичних уражень судин, що є додатковим фактором ризику при коморбідних захворюваннях і підставою для віднесення пацієнта у групу більш високого кардіоваскулярного ризику;

- а при зниженні через 10 діб після гіполіпідемічної терапії відсоткової кількості ліпіднавантажених моноцитів менш ніж на 15 %, свідчать про недостатню ефективність гіполіпідемічної терапії, що потребує, на підставі оцінки всіх факторів кардіоваскулярного ризику у сукупності, призначення максимально толерантних доз статину, альтернативної або додаткової гіполіпідемічної терапії.

Вибір як додаткового морфологічного маркера ознак атеросклеротичних уражень судин відсоткової кількості ліпіднавантажених моноцитів за результатами цитогістохімічного дослідження периферичної крові обумовлено наступним: - відомо, що єдиним клітинним елементом, який приймає участь у морфогенезі атеросклеротичного процесу є моноцити крові. Період життєздатності моноцитів обумовлений тим, що у крові моноцити перебувають від 1,5 до 5 діб, тривалість їх життя у тканинах не менш ніж 3-х тижнів (В.Л. Быков Цитология и общая гистология // Сотис-Санкт-Петербург.-1999 - с. 204-211). Відомо також, що моноцит за допомогою адгезивних молекул експресують на поверхні ендотеліоцитів, проникають у субінтиму, де диференціюються у макрофаги. Макрофаги захоплюють змінені в результаті перекисного окислення ХС ЛПНЩ і трансформуються у пінисті клітини, які складають основу так званих ліпідних смужок - початкової фази атеросклеротичного ураження судини (див. Желько Райнер. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: роль липидоснижающей терапии // Здоров'я України. - № 19 (176) Жовтень 2007 р.).

Новим є те, що:

- додаткова морфометрична оцінка відсоткової кількості ліпіднавантажених моноцитів у периферичній крові до призначення гіполіпідемічної терапії забезпечує можливість на клітинному рівні більш точно оцінити характер порушень процесів транспорту ліпідів моноцитами, виявити наявність у хворих при коморбідних захворюваннях з дисліпідемією ознак атеросклеротичних уражень судин, більш точно провести стратифікацію індивідуального КВР;

- визначення відсоткової кількості ліпіднавантажених моноцитів через 10 діб після гіполіпідемічної терапії та сукупна оцінка виявленого додаткового фактору ризику з іншими факторами ризику дозволяє своєчасно та патогенетично обґрунтовано корегувати гіполіпідемічну терапію, що сприяє підвищенню якості ведення хворих з коморбідними захворюваннями та станами.

Оцінка ефективності гіполіпідемічної терапії, згідно з корисною моделлю, проведена у ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" (відділи нефрології та популяційних досліджень) у 38 хворих без обмеження за віком зі встановленими коморбідними захворюваннями (18 хворих на ХХН та гіпертонічну хворобу (ГХ), 8 хворих на ХХН, ГХ та ІХС, та 12 хворих на ХХН та ЦД), з наявністю різних типів дисліпідемій. Як контроль використана кров 8

здорових донорів, які були подібні за статтю та віком до представників основних груп. Саме за власними даними оригінальних досліджень (науково-дослідна робота) як додатковий морфологічний маркер ознак атеросклеротичних уражень судин за результатами цитогістохімічного дослідження периферичної крові визначали відсоткову кількість ліпіднавантажених моноцитів. Серед хворих у 26 (68 %) гіполіпідемічна терапія оцінена як ефективна, у 12 (32 %) хворих - оцінена як неефективна. Для наочності та морфологічного підтвердження формування ознак атеросклеротичних уражень судин при коморбідних захворюваннях з дисліпідеміями наведені Фіг. 1, Фіг. 2, на яких зображено розподіл ліпіднавантажених і вільних від ліпідів моноцитів в цитологічному препараті відповідно до призначення та через 8 ( $\pm 4$ ) тижнів після корекції гіполіпідемічної терапії.

Фіг. 1 - Цитологічний препарат моноцитів у хворого з коморбідними захворюваннями (ЦД+ДН+ІХС) та дисліпідемією до призначення гіполіпідемічної терапії. Темні клітини - ліпіднавантажені моноцити. Світлі клітини - моноцити, що не вміщують ліпіди. Пофарбування по Шихану, Х400.

Фіг. 2 - Цитологічний препарат моноцитів у хворого з коморбідними захворюваннями (ЦД+ДН+ІХС) та дисліпідемією через 8 ( $\pm 4$ ) тижнів після корекції гіполіпідемічної терапії. Темні клітини - ліпіднавантажені лейкоцити. Світлі клітини - лейкоцити, що не вміщують ліпіди. Пофарбування по Шихану, Х400.

Статистичну обробку даних проведено методом Ст'юдента-Фішера з використанням ліцензійного програмного забезпечення "Microsoft Excel".

Запропоновану корисну модель здійснюють у такій послідовності:

1. Для встановлення у популяції хворих коморбідних захворювань і станів, зокрема дисліпідемій, здійснюють оцінку клінічного стану хворого за скаргами, даними фізикального обстеження, анамнезу. Оцінюють результати загальноприйнятих клініко-інструментальних обстежень (електрокардіофафії, ультразвукових обстежень серця та нирок, рентгеноскопічного обстеження органів грудної клітини, рівень артеріального тиску (АТ)) та біохімічних досліджень сироватки крові та сечі.

За результатами біохімічних досліджень сироватки крові визначають ліпідний спектр крові: концентрацію ЗХС та для більш коректної оцінки ризиків визначають концентрацію як антиатерогенних його фракцій (ХС ЛПВЩ), так і атерогенних (ХС ЛПНЩ), а також концентрацію тригліцеридів (ТГ) відомим імуноферментним методом (Комаров Ф.І., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. - Элиста: Джангар, 1999. - 250 с.). Прогностично значимі показники ліпідного обміну (ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ) визначають непрямим методом за відомою формулою W.T. Friedewald (Durrington P. Dyslipidaemia // Lancet-2003. - Vol. 362. - P. 717-731):

$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$  (ммоль/л), де: ТГ/2,2 - вміст ХС у складі ЛПДНЩ.

Для оцінки вуглеводного обміну в сироватці крові визначають концентрації: глюкози натщесерце відомим глюкооксидазним методом, загального гемоглобіну; інсуліну натщесерце відомим імуноферментним методом. Індекс інсулінорезистентності розраховують за відомою формулою:  $\text{НОМА-IR} = \text{інсулін} \times \text{глюкоза}/22,5$ .

За цільові рівні ліпідів, глюкози крові вибрано параметри, які рекомендовано Європейським товариством кардіологів (ESC, 2007): концентрації ЗХС менш ніж 5,0 ммоль/л, ТГ менш ніж 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНЩ менш ніж 3,0 ммоль/л, концентрація глюкози в крові натщесерце нижче 6,0 ммоль/л.

У сечі визначають наявність протеїнурії, мікроальбумінурії відомими методами (О.Н. Ковалева, Л.В. Журавлева Методы исследования в нефрологии // Практическая нефрология. - 2002. - с. 14-62), розраховують ШКФ за відомою формулою Cockcroft DW and Gault MH (1976).

2. Оскільки контроль за багатьма факторами ризику, згідно з даними консенсусу Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) (The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society, 2011 p.) щодо дисліпідемій, суттєво впливає на ризик розвитку ССЗ, у популяції хворих з встановленими коморбідними захворюваннями та станами, зокрема з дисліпідеміями, підраховують кардіоваскулярний ризик (КВР). При цьому за принципами підрахування КВР у відповідності з вищенаведеним консенсусом особи з ССЗ (ІХС та її еквівалентами), СД 2-го типу або 1-го типу з альбумінурією, з дуже вираженим поодиноким фактором ризику (ЗХС > 8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ > 6 ммоль/л, АТ > 180/110 мм рт. ст.), а також з хронічними захворюваннями нирок (ХХН) автоматично розцінюються як пацієнти високого КВР і потребують термінової модифікації можливих факторів ризику. Для інших пацієнтів нескладно розрахувати кардіоваскулярний ризик за системою SCORE, наприклад за допомогою ресурсу

"HeartScore" ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)), яким зручно користуватися лікарю-клініцисту для індивідуальної оцінки ризику кожного пацієнта.

3. У складі комплексного лікування коморбідних захворювань та станів, зокрема дисліпідемій, протягом 8(±4) тижнів пацієнтам призначають гіполіпідемічну терапію з урахуванням високого КВР. Основними препаратами для лікування дисліпідемій є статини, які призначають у рекомендованих або в максимально переносимих дозах для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (клас I, рівень доказовості A).

Вибір препарату групи статинів доцільно здійснювати з урахуванням необхідного відсотка зниження ХС ЛПНЩ, який визначають за допомогою 4-х варіантів таблиць SCORE залежно від рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) - 0,8 ммоль/л; 1,0 ммоль/л; 1,4 ммоль/л та 1,8 ммоль/л. У нових рекомендаціях з лікування дисліпідемій вказано на доцільність використання метааналізу ефективності статинів (визначення % зниження ХС ЛПНЩ відповідно до дози статинів) під час вибору препарату і визначення його дози (А.Е. Березин. Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий // Клиническая липидология. - Киев. - Морион.-2010. - с. 351).

4. Для оцінки ефективності гіполіпідемічної терапії показники ліпідного спектра крові визначають до призначення та через 8(±4) тижнів після проведення гіполіпідемічної терапії.

5. Для здобуття найбільш повної інформації про характер змін у ліпідному спектрі крові на клітинному рівні, згідно з корисною моделлю, додатково до та через 10 діб після призначення гіполіпідемічної терапії визначають відсоткову кількість ліпіднавантажених моноцитів відомим цитогістохімічним методом (Гайер Г. Электронная гистохимия / Изд-во "Мир". – Москва - 1974. - 488 с.). Для цього виділяють моноцити шляхом градієнтного центрифугування з периферичної крові хворих і здорових донорів. Цитологічні препарати моноцитів (не менше 100 клітин), які пофарбовані по Шихану, Х400, досліджують і фотографують з використанням трансмісійного електронного мікроскопа (при збільшенні у 900 разів). У кожному спостереженні підраховують відсоткову кількість ліпіднавантажених моноцитів.

6. І якщо до призначення гіполіпідемічної терапії відсоткова кількість ліпіднавантажених моноцитів у периферичній крові складає більш ніж 50 % від загальної їх кількості у цитологічному препараті, свідчать про підсилення дисліпідемії, яке зумовлено формуванням атеросклеротичних уражень судин, що є додатковим фактором ризику при коморбідних захворюваннях та станах; і підставою для віднесення пацієнта у групу більш високого кардіоваскулярного ризику;

7. А при зниженні через 10 діб після гіполіпідемічної терапії кількості ліпіднавантажених моноцитів менш ніж на 15 %, свідчать про недостатню ефективність гіполіпідемічної терапії, що потребує, на підставі оцінки всіх факторів кардіоваскулярного ризику у сукупності, призначення максимально толерантних доз статину, альтернативної або додаткової гіполіпідемічної терапії.

Відтворюваність результатів при використанні способу, що заявляють, у клінічній практиці - 95-98 %.

Можливість здійснення способу, що заявляється, підтверджується клінічними прикладами, у яких наведені коморбідні захворювання ХХН, ГХ та ІХС, ХХН та ІХС, ХХН та ЦД з дисліпідеміями різної форми.

Приклад 1. Хворому П., 50 років (історія хвороби № 44), який проходив обстеження і лікування в ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" з 2010 р. до теперішнього часу, на підставі даних загальноприйнятих клініко-інструментальних (скарги, анамнез, об'єктивне обстеження, загальний клінічний аналіз крові та сечі, рентгенологічне обстеження, ЕГК, ехокардіографія) та біохімічних досліджень крові (показники ліпідного обміну, рівень глюкози натще, рівень креатиніну) та сечі (альбумінурія, глюкоза в сечі), розрахунку ШКФ за формулою Cockcroft DW and Gault MH (1976) встановлений діагноз: ХХН II стадія (хронічний гломерулонефрит, хронічна ниркова недостатність (ХНН) I стадія). Симптоматична артеріальна гіпертензія (АГ) III стадія, III ступінь. Ішемічна хвороба серця (ІХС). Атеросклероз аорти. Ризик серцево-судинних ускладнень високий.

Згідно зі встановленим діагнозом хворому у складі комплексного лікування коморбідних захворювань (іАПФ (раміприл 10 мг/добу), антагоністи кальцієвих каналів (лерканідипін 10 мг/добу)) призначають гіполіпідемічну терапію статинами у рекомендованих або максимально переносимих дозах для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ - менш ніж 2,5 ммоль/л (клас IIa, рівень доказовості A) з урахуванням у хворого високого КВР. Вибір статину і дози здійснюють згідно з результатами метааналізу ефективності статинів за допомогою рекомендованих таблиць з урахуванням необхідного відсотка зниження рівня ХС ЛПНЩ відносно його початкового рівня та для досягнення цільового. Для даного пацієнта визначений відсоток

зниження рівня ХС ЛПНЩ становить 25-35 %, відповідно до цього раціональним препаратом групи статинів є розувастатин у дозі 10 мг/добу.

При цьому до призначення гіполіпідемічної терапії як контрольних критеріїв у сироватці крові визначають показники ліпідного обміну (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ), розраховують ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ. Результати біохімічного дослідження крові: ЗХС - 5,21 ммоль/л (норма < 5,17 ммоль/л); ТГ - 0,90 ммоль/л (норма < 1,7 ммоль/л); ХС ЛПВЩ - 0,98 ммоль/л (норма > 1,55 ммоль/л). Розрахований за відомою формулою ХС ЛПНЩ - 3,82 ммоль/л (норма < 2,58 ммоль/л), ХС ЛПДНЩ - 0,41 ммоль/л (норма < 1,63 ммоль/л). Форма порушення ліпідного обміну, яка визначена у хворого: гіперхолестеринемія з нормальним рівнем ТГ (тип ІІа за класифікацією Фредріксона).

Згідно з корисною моделлю, додатково до та через 10 діб після призначення гіполіпідемічної терапії як додаткового морфологічного маркера ознак атеросклеротичних уражень судин за результатами цитогістохімічного дослідження периферичної крові визначають відсоткову кількість ліпіднавантажених моноцитів.

Результати додаткового дослідження периферичної крові: - до призначення гіполіпідемічної терапії визначена відсоткова кількість ліпіднавантажених моноцитів - 56,8 % від загальної їх кількості у цитологічному препараті моноцитів, що більше оціночного критерію (>50 %) і свідчить про підсилення у хворого дисліпідемії, яке зумовлено формуванням ознак атеросклеротичних уражень судин. Це є додатковим фактором ризику при коморбідних захворюваннях з дисліпідемією. На підставі цього пацієнта відносять до групи дуже високого КВР, при цьому повторно встановлений цільовий рівень ХС ЛПНЩ - менш, ніж 1,8 ммоль/л (клас І, рівень доказовості А).

- через 10 діб після гіполіпідемічної терапії визначена відсоткова кількість ліпіднавантажених моноцитів складає 45,1 %, тобто знижена на 11,7 % (<15,0 %), що свідчить про недостатню ефективність гіполіпідемічної терапії у хворого. Для даного пацієнта повторно визначають відсоток зниження рівня ХС ЛПНЩ, який становить 45-55 %, і відповідно до цього згідно з результатами метааналізу ефективності статинів за допомогою таблиць здійснюють корекцію гіполіпідемічної терапії, а саме: дозу розувастатину підвищують до 20 мг/добу.

Далі здійснюють оцінку ефективності гіполіпідемічної терапії з визначенням змін рівнів показників ліпідного обміну у сироватці крові через 8(±4) тижнів після її корекції.

Результати: ЗХС - 3,87 ммоль/л (норма < 4,0 ммоль/л); ТГ - 1,20 ммоль/л (норма < 1,7 ммоль/л); ХС ЛПВЩ - 1,66 ммоль/л (норма > 1,55 ммоль/л). Розраховані за формулою ХС ЛПНЩ - 1,67 ммоль/л (норма < 1,80 ммоль/л), ХС ЛПДНЩ - 0,54 ммоль/л (норма < 1,63 ммоль/л). Дані свідчать про ефективність гіполіпідемічної терапії.

Приклад 2. Хвора Б., 33 років (історія хвороби № 2116), яка проходила обстеження і лікування в ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" з 2009 р. до теперішнього часу, на підставі даних загальноприйнятих клініко-інструментальних (скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження, загального клінічного аналізу крові та сечі, рентгенологічного, ЕГК, ехокардіографії) та біохімічних досліджень крові (показників ліпідного обміну, рівня креатиніну) та сечі (альбумінурії), розрахунку ШКФ за формулою Cockcroft DW and Gault MH (1976) встановлений діагноз: ХХН ІІІ стадія (хронічний гломерулонефрит, хронічна ниркова недостатність (ХНН) ІІ стадія). Симптоматична артеріальна гіпертензія (АГ) ІІ стадія, ІІІ ступінь. Ризик серцево-судинних ускладнень високий.

Згідно зі встановленим діагнозом хворій у складі комплексного лікування коморбідних захворювань (блокатор рецепторів ангіотензину ІІ (телмісартан 80 мг/добу), антагоніст кальцієвих каналів (амлодипін 5 мг/добу)) призначають гіполіпідемічну терапію статинами у рекомендованих або в максимально переносимих дозах для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, який для високого КВР становить менш ніж 2,5 ммоль/л (клас ІІа, рівень доказовості А). Вибір статину і дози здійснюють згідно з результатами метааналізу ефективності статинів за допомогою певних таблиць з урахуванням необхідного відсотка зниження рівня ХС ЛПНЩ відносно його початкового рівня та для досягнення цільового. Для даного пацієнта визначений відсоток зниження рівня ХС ЛПНЩ становить 25-35 %, відповідно до цього раціональним препаратом групи статинів є розувастатин у дозі 10 мг/добу.

При цьому до призначення гіполіпідемічної терапії як контрольних критеріїв у сироватці крові визначають показники ліпідного обміну (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ), розраховують ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ. Результати біохімічного дослідження крові: ЗХС - 6,07 ммоль/л (норма < 5,17 ммоль/л); ТГ - 0,9 ммоль/л (норма < 1,7 ммоль/л); ХС ЛПВЩ - 0,91 ммоль/л (норма > 1,55 ммоль/л). Розраховані за формулою ХС ЛПНЩ - 4,76 ммоль/л (норма < 2,58 ммоль/л), ХС ЛПДНЩ - 0,4 ммоль/л (норма < 1,63 ммоль/л). Форма порушення ліпідного обміну, яка визначена у хворого: гіперхолестеринемія з нормальним рівнем ТГ (тип ІІа за класифікацією Фредріксона).

Згідно з корисною моделлю, додатково до та через 10 діб після гіполіпідемічної терапії за результатами цитогістохімічного дослідження у периферичній крові визначають відсоткову кількість ліпіднавантажених моноцитів у цитологічному препараті моноцитів.

Результати додаткового дослідження периферичної крові:

- до призначення гіполіпідемічної терапії визначена відсоткова кількість ліпіднавантажених моноцитів – 58,30 % від загальної їх кількості у цитологічному препараті моноцитів, що більше оціночного критерію (>50 %) і свідчить про посилення у хворого дисліпідемії, яке зумовлено формуванням ранніх ознак атеросклеротичних уражень судин. Це є додатковим фактором ризику при коморбідних захворюваннях з дисліпідемією. На підставі цього пацієнта відносять до групи дуже високого КВР з необхідним цільовим рівнем ХС ЛПНЩ меншим ніж 1,8 ммоль/л (клас I, рівень доказовості A).

- через 10 діб після гіполіпідемічної терапії визначена відсоткова кількість ліпіднавантажених моноцитів – 51,25 %, знижена на 12,1 % (<15,0 %), що свідчить про недостатню ефективність гіполіпідемічної терапії у хворого. Враховуючи наявність ХХН III стадії (ШКФ – 46 мл/хв) для даної пацієнтки потрібно призначити, як альтернативний препарат гіполіпідемічної терапії, статин з переважним шляхом виведення через печінку, а саме аторвастатин 20 мг/добу.

Далі здійснюють оцінку ефективності гіполіпідемічної терапії з визначення змін рівнів показників ліпідного обміну у сироватці крові через 8(±4) тижнів після її корекції. Результати: ЗХС – 3,96 ммоль/л (норма < 4,0 ммоль/л); ТГ – 1,24 ммоль/л (норма < 1,7 ммоль/л); ХС ЛПВЩ – 1,68 ммоль/л (норма > 1,55 ммоль/л). Розраховані за формулою ХС ЛПНЩ – 1,72 ммоль/л (норма < 1,80 ммоль/л), ХС ЛПДНЩ – 0,56 ммоль/л (норма < 1,63 ммоль/л). Дані свідчать про ефективність гіполіпідемічної терапії.

Приклад 3. Хвора С., 44 років (історії хвороб № 1621, № 2490, № 4409), яка проходила обстеження і лікування в ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" з 2007 р. до теперішнього часу, на підставі даних загальноприйнятих клініко-інструментальних (скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження, загального клінічного аналізу крові та сечі, рентгенологічного обстеження, ЕГК, ехокардіографії) та біохімічного дослідження крові (показники ліпідного обміну, рівень глюкози натще, рівень креатиніну) та сечі (альбумінурія, глюкоза в сечі), розрахунку ШКФ за формулою Cockcroft DW and Gault MH (1976) встановлений діагноз: ЦД II тип, середньої тяжкості, стадія декомпенсації. ХХН I стадія. Діабетична нефропатія (ДН) II стадія. Сечокислий діатез. Хронічний двосторонній пієлонефрит. Гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадія, II ступінь. Ризик серцево-судинних ускладнень високий.

Згідно до встановленого діагнозу хворому у складі комплексного лікування коморбідних захворювань (іАПФ (периндоприл 2,5 мг/добу), тiazидоподібний діуретик (індапамід 0,625 мг/добу)) призначають гіполіпідемічну терапію статинами у максимально рекомендованих або в максимально переносимих дозах для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, який для високого КВР становить менш, ніж 2,5 ммоль/л (клас IIa, рівень доказовості A). Вибір статину і дози здійснюють згідно результатів метааналізу ефективності статинів за допомогою певних таблиць з урахуванням необхідного відсотка зниження рівня ХС ЛПНЩ відносно його початкового рівня та для досягнення цільового. Для даного пацієнта визначений відсоток зниження рівня ХС ЛПНЩ становить 25-35 %, відповідно до цього раціональним препаратом групи статинів є розувастатин у дозі 10 мг/добу.

При цьому до призначення гіполіпідемічної терапії як контрольних критеріїв у сироватці крові визначають показники ліпідного обміну (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПНЩ). Результати біохімічного дослідження крові: ЗХС – 6,22 ммоль/л (норма < 5,17 ммоль/л); ТГ – 4,27 ммоль/л (норма < 1,7 ммоль/л); ХС ЛПВЩ – 1,46 ммоль/л (норма > 1,55 ммоль/л). Розраховані за формулою ХС ЛПНЩ – 2,82 ммоль/л (норма < 2,58 ммоль/л), ХС ЛПДНЩ – 1,94 ммоль/л (норма < 1,63 ммоль/л). Форма порушення ліпідного обміну, яка визначена у хворого: гіперхолестеринемія типу IIb за класифікацією Фредріксона.

Згідно з корисною моделлю, додатково до та через 10 діб після гіполіпідемічної терапії за результатами цитогістохімічного дослідження у периферичній крові визначають відсоткову кількість ліпіднавантажених моноцитів у цитологічному препараті моноцитів.

Результати додаткового дослідження периферичної крові:

- до призначення гіполіпідемічної терапії відсоткова кількість ліпіднавантажених моноцитів – 52,50 % від загальної їх кількості у цитологічному препараті моноцитів, що більше оціночного критерію (>50 %) і свідчить про підсилення у хворого дисліпідемії, яке зумовлено формуванням ранніх ознак атеросклеротичних уражень судин. Це є додатковим фактором ризику при коморбідних захворюваннях з дисліпідемією. На підставі цього пацієнта відносять до групи дуже високого КВР. Цільовий рівень ХС ЛПНЩ – менш ніж 1,8 ммоль/л (клас I, рівень доказовості A).



- через 10 діб після гіполіпідемічної терапії відсоткова кількість ліпіднавантажених моноцитів - 46,99 %, знижена на 10,5 % (<15,0 %), що свідчить про недостатню ефективність гіполіпідемічного лікування у хворої. Для даної пацієнтки, враховуючи коморбідність ХХН I стадія, діабетичну нефропатію (ДН) II стадія. (ШКФ - 86 мл/хв) та ЦД 2-ого типу (рівень глюкози - 10,2 ммоль/л) з наявністю гіперхолестеринемії типу ІІб за класифікацією Фредріксона, до розувастатину (10 мг/добу) додатково призначають препарат класу фібрів (фенофібрат 145 мг/добу).

Далі здійснюють оцінку ефективності гіполіпідемічної терапії з визначення змін рівнів показників ліпідного обміну у сироватці крові через 8(±4) тижнів після її корекції. Результати: ЗХС - 3,65 ммоль/л (норма < 4,0 ммоль/л); ТГ - 1,02 ммоль/л (норма < 1,7 ммоль/л); ХС ЛПВЩ - 1,71 ммоль/л (норма > 1,55 ммоль/л). Розраховані за формулою ХС ЛПНЩ - 1,48 ммоль/л (норма < 1,80 ммоль/л), ХС ЛПДНЩ - 0,46 ммоль/л (норма < 1,63 ммоль/л). Дані свідчать про ефективність гіполіпідемічної терапії.

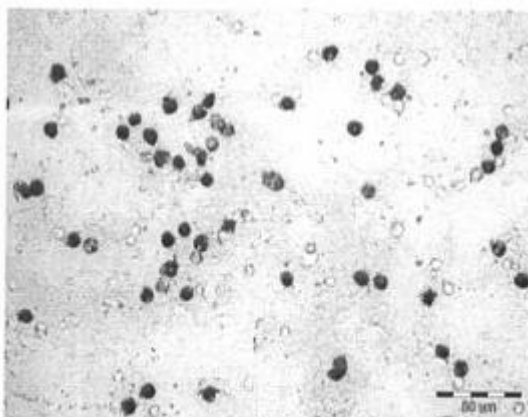
Загальні рекомендації: виходячи з того, що у хворих у прикладах 1,2,3 індивідуальний КВР дуже високий, рекомендовано продовжити прийняття вибраних препаратів гіполіпідемічної терапії на тлі модифікації способу життя (згідно з ECC/EAS, 2011 р., рекомендацій Асоціації кардіологів України, 2012 р.).

Технічний результат.

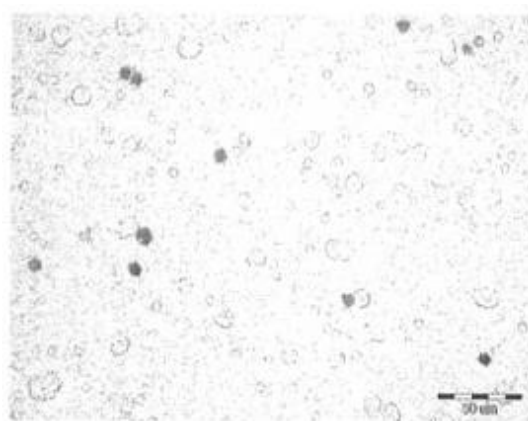
Використання корисної моделі у клінічній практиці, у порівнянні з прототипом, забезпечить можливість здійснювати більш адекватний контроль за багатьма факторами ризику при коморбідних захворюваннях з дисліпідеміями, більш точно та об'єктивно оцінювати індивідуальний кардіоваскулярний ризик та дозволить своєчасно корегувати гіполіпідемічну терапію та знизити таким чином ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб контролю ефективності гіполіпідемічної терапії при коморбідних захворюваннях та станах, який включає призначення гіполіпідемічної терапії у складі комплексного лікування коморбідних захворювань, при цьому до та після гіполіпідемічної терапії як контрольні показники визначають у сироватці крові показники ліпідного обміну, оцінку ефективності лікування проводять через 8(±4) тижнів після гіполіпідемічної терапії до досягнення цільового рівня ліпідів, який **відрізняється** тим, що до та через 10 діб після призначення гіполіпідемічної терапії як додаткового морфологічного маркера ознак атеросклеротичних уражень судин за результатами цитогістохімічного дослідження периферичної крові визначають відсоткову кількість ліпіднавантажених моноцитів і, якщо до призначення гіполіпідемічної терапії відсоткова кількість ліпіднавантажених моноцитів складає більш ніж 50 % від загальної їх кількості у цитологічному препараті, свідчать про посилення дисліпідемії, яке зумовлено формуванням ознак атеросклеротичних уражень судин, що є додатковим фактором ризику при коморбідних захворюваннях і підставою для віднесення пацієнта у групу більш високого кардіоваскулярного ризику, а при зниженні через 10 діб після гіполіпідемічної терапії відсоткової кількості ліпіднавантажених моноцитів менш ніж на 15 %, свідчать про недостатню ефективність гіполіпідемічної терапії, що потребує, на підставі оцінки всіх факторів кардіоваскулярного ризику у сукупності, призначення максимально толерантних доз статину, альтернативної або додаткової гіполіпідемічної терапії.



**Fig. 1**



**Fig. 2**

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

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

---

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