



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41549** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61B 5/103**  
**A61K 31/00**  
**G01N 33/48**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

1

(21) u200815209

(22) 29.12.2008

(24) 25.05.2009

(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.

(72) РЕБРОВ БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ, UA, БЛАГІНІНА ІРИНА ІВАНІВНА, UA, БЛУДОВА НАТАЛІЯ ГЕОРГІЇВНА, UA, РЕБРОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, БЛАГОДАРЕНКО ГАННА БОРИСІВНА, UA, КОМАРОВА ОЛЕНА БОРИСІВНА, UA

(73) РЕБРОВ БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ, UA, БЛАГІНІНА ІРИНА ІВАНІВНА, UA, БЛУДОВА НАТАЛІЯ ГЕОРГІЇВНА, UA, РЕБРОВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, БЛАГОДАРЕНКО ГАННА БОРИСІВНА, UA, КОМАРОВА ОЛЕНА БОРИСІВНА, UA

2

(57) Спосіб корекції атеросклеротичного ураження судин у хворих на ревматоїдний артрит, що включає використання комбінації препаратів аторвастатину та  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот, який **відрізняється** тим, що при одночасному призначенні препарату "Аторкор" в дозі 40 мг (2 таб. в вечірній прийом) на добу та "Вітрум кардіо Омега-3" (по 1 капсулі 2 рази на добу під час їжі) впродовж 4 місяців оцінюють не тільки ліпідний спектр крові, а й антиоксидантний потенціал, протизапальні, імунні та дезагрегаційні показники крові, що призводить до покращення перебігу основного захворювання, прискорення темпів досягнення клінічної ремісії.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до ревматології, і може бути використана для корекції атеросклеротичного ураження судин у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Однією з важливих проблем сучасної ревматології є більш висока, ніж в загальній популяції, захворюваність і смертність від кардіоваскулярної патології у хворих на РА, що пов'язано переважно з раннім розвитком атеросклеротичного ураження судин. Актуальність і соціальна значущість більш ранньої діагностики атеросклеротичного ураження судин і оптимального підбору терапії у хворих на РА визначаються не тільки його значною поширеністю, ураженням людей працездатного віку, неухильним прогресуванням захворювання і в значному відсотку випадків швидким розвитком інвалідності, а також тим, що кардіоваскулярна патологія є причиною летальних випадків більш ніж у половини хворих на РА [Насонов Е.Л., 2005; Каратеев Д.Е., 2004].

Відомий спосіб корекції атеросклеротичного ураження судин у хворих на РА за допомогою аторвастатину [Применение аторвастатина у больных ревматоидным артритом /А.И. Дядык и др. //Укр. ревматологічний журнал. - 2006. №3 (25). - С.38-41]. Застосування аторвастатину в комплексному лікуванні РА забезпечувало вірогідне зниження

середніх рівней загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, а також зменшення активності запального процесу за рахунок зниження СРБ. Цей спосіб є досить досконалим, ефективним та доцільним такого лікування атеросклерозу на сучасному етапі доказової медицини безперечно. Але такий спосіб терапії атеросклеротичного ураження судин є недостатнім у хворих на РА.

Враховуючи, що РА належить до системних захворювань сполучної тканини, в основі якого лежить розвиток генералізованого васкуліту, зміни судинної стінки у такої категорії пацієнтів пов'язані не лише з атеросклеротичним, а й з імунізопальним процесом. Окрім того, для РА характерне формування гіперкоагуляційного синдрому, порушення антиоксидантного захисту.

В останні роки багато уваги приділяється вивченню  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Результати досліджень дають підставу розраховувати на позитивний клінічний ефект застосування  $\omega$ -3 ПНЖК, зокрема в ревматології. Багатьма авторами доведено, що  $\omega$ -3 ПНЖК поряд з гіполіпідемічною дією чинять протизапальний, імуномодуючий, антиагрегантний та гіпокоагуляційний ефекти.

(19) **UA** (11) **41549** (13) **U**

Мета пропонованого нами методу - корекція атеросклеротичного ураження судин у хворих на РА комбінацією препаратів аторвастатин «Аторкор» компанії «Dr. Reddys Laboratories Limited» (Індія) та препарат  $\omega$ -3 ПНЖК «Вітрум кардіо Омега-3» компанії «Unipharm Inc.» (США), які мають дозвіл Фармакологічного комітету МОЗ України для клінічного застосування.

Суть корисної моделі полягає в тому, що включення до комплексної терапії РА в поєднанні з атеросклеротичним ураженням судин комбінації препаратів «Аторкор» в дозі 40мг (2 таб в вечірній прийом) та «Вітрум кардіо Омега-3» (по 1 капсулі 2 рази на добу під час їжі) впродовж 4 місяців призводить до покращення клінічного перебігу основного захворювання і до суттєвого прискорення настання ремісії. Це відбувається за рахунок зменшення вираженості суглобового синдрому, активності чинників загального запального процесу, вірогідного покращення показників периферичного кровотоку, а також антиоксидантного захисту організму.

З метою корекції атеросклеротичного ураження судин та підвищення ефективності лікування основного захворювання нами було проведено комплексне лікування 21 пацієнта із застосуванням препаратів «Аторкор» та «Вітрум кардіо Омега-3». Групи порівняння склали 21 пацієнт, які отримували тільки засоби базисної терапії артриту (I контрольна група), а також 22 хворих, які окрім стандартної терапії РА отримували «Аторкор» (II контрольна група).

Проведення лікувальних заходів в основній групі викликало істотні зміни вираженості суглобового синдрому. Так, кількість болючих (КБС) та набряклих суглобів (КНС) істотно зменшились в порівнянні з показниками до лікування ( $p < 0,001$ ), також покращився стан хворих за НАQ ( $p < 0,001$ ). Оцінка болю за ВАШ визначила суттєве зниження вираженості болю при русі ( $p = 0,031$ ), а також у спокої, як відносно цього показника до лікування, так і в порівнянні з показником після лікування в I контрольній групі (відповідно  $p = 0,016$  та  $p = 0,01$ ). Індекс Річі та тривалість ранкової скутості вірогідно зменшувались відносно цих показників до лікування (відповідно  $p = 0,028$  та  $p = 0,035$ ). В I контрольній групі тривалість ранкової скутості дещо знижувалась, але статистично не вірогідно в порівнянні з цим показником до лікування. Подібні зміни стосувались і КБС, оцінки болю у спокої та при русі за ВАШ, індексу Річі. Разом з тим, спостерігалось вірогідне покращення показника якості життя хворих за шкалою НАQ ( $p < 0,001$ ), а також вірогідно знижувалась КНС ( $p = 0,01$ ). Проведення комплексної терапії РА в II контрольній групі призвело до вірогідного зменшення КБС ( $p = 0,009$ ), індексу Річі ( $p = 0,029$ ). Окрім того, з більшою вірогідністю, ніж в I групі, відзначалось зменшення КНС ( $p < 0,001$ ). Стан здоров'я за шкалою НАQ також істотно покращувався ( $p < 0,001$ ). При дослідженні вираженості больового синдрому виявилось, що в цій групі спостерігалось більш значуще зниження цього показника болю за ВАШ при спокої ( $p = 0,037$ ). Зниження тривалості ранкової скутості та вираженості больового синдрому при русі не було суттєвим.

Аналіз деяких показників виразності запального процесу виявив, що рівень СРП під впливом лікування вірогідно зменшувався у кожній з досліджених груп відносно цього показника в даній групі до лікування, однак ступінь вірогідності різниць в основній групі ( $p < 0,001$ ) перевищував дані I та II контрольних груп (відповідно  $p = 0,025$ ;  $p = 0,006$ ).

Стандартна терапія сприяла достовірному зменшенню тимолової проби ( $p = 0,005$ ) і сіалових кислот ( $p = 0,004$ ) та не призводила до вірогідного зниження вмісту серомукоїду. Використання аторвастатину та аторвастатину з  $\omega$ -3 ПНЖК сприяло більш істотному зниженню даних показників, що склало відповідно ( $p = 0,0014$  та  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  та  $p < 0,001$ ;  $p = 0,007$  та  $p = 0,005$ ), а також призводило до зниження ШОЕ з високим ступенем вірогідності ( $p = 0,002$  та  $p < 0,001$  відповідно). У хворих I контрольної групи ШОЕ зменшувалася незначно.

Клінічна ремісія у хворих основної групи наставала на 3,1 дні раніше, ніж у хворих I контрольної групи ( $p = 0,046$ ) та на 1,4 дні раніше, ніж в II контрольній групі ( $p = 0,46$ ).

Вивчення показників антиоксидантного потенціалу (АОП) виявило, що у хворих основної групи спостерігалось зростання показників каталази (Кат), супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну (Цпл) та інтегрального показника Ф, який характеризує антиоксидантний потенціал, з високим ступенем вірогідності ( $p < 0,001$ ); вміст малонового діальдегіду (МДА) суттєво зменшувався ( $p < 0,001$ ). В I контрольній групі рівень МДА вірогідно зменшувався ( $p = 0,042$ ), а вміст Кат, СОД та інтегрального показника Ф істотно зростав ( $p = 0,015$ ;  $p = 0,015$  та  $p < 0,001$  відповідно), рівень Цпл мав тенденцію до зростання ( $p = 0,068$ ). Слід відзначити, що в II контрольній групі спостерігалось погіршення показників антиоксидантного захисту, що відображено в вірогідному зменшенні рівнів СОД, Цпл (відповідно  $p = 0,025$  та  $p = 0,013$ ), а також високо вірогідному зменшенні рівня Кат та інтегрального показника Ф ( $p < 0,001$ ). Рівень МДА в цій групі практично не зменшувався.

Дослідження рівнів IgM, IgG та IgA показало, що в основній та в обох контрольних групах спостерігалось суттєве зниження рівнів IgA та IgG після лікування ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  та  $p = 0,017$ ;  $p < 0,001$  та  $p = 0,023$  відповідно). Окрім того, рівень IgG після лікування в основній групі був вірогідно нижче, ніж такий в I контрольній групі ( $p = 0,033$ ). Разом з тим, рівень IgM після лікування не зазнавав суттєвих змін в усіх досліджуваних групах.

Біомікроскопія бульбарної кон'юнктиви в основній групі виявила найбільший регрес патологічних мікроциркуляторних (МЦ) ознак. Судинні розлади в цілому регресували на 3,9%, що суттєво не відрізнялося від результатів I та II контрольної груп, за рахунок зменшення ознак нерівномірності калібру судин на 9,5%, мікроаневризм на 1,6%, звивистості на 6,4%, функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів (АВА) на 9,6%. Ознаки внутрішньосудинних порушень зменшилися з 59,5% до 47,6%, що включало регрес патологічних змін у характері та швидкості кровотоку на 7,9%, феномену внутрішньосудинної агрегації еритроцитів крові (БАЕК) на 14,3%. Наведені результати вірогідно не відрізнялися, але були більш значущими, ніж у пацієнтів

I та II контрольних груп. Найбільш значні позитивні зміни спостерігалися у позасудинному руслі (на 17,5%), що відображає вірогідне зменшення ознак периваскулярного набряку на 23,8% ( $p=0,022$ ), та більш значний, ніж у I та II групах, але невірогідний регрес ліпоїдозу на 19% та мікрогеморагій з 47,6% до 38,1%. Стан МЦР в I контрольній групі зазнавав певних змін, але відмінності невірогідні. Так, судинні зміни зменшились на 3,8%, внутрішньосудинні на 4,8%, позасудинні порушення регресували на 4,8%. В II контрольній групі регрес вищевказаних ознак був більш вираженим, що становило за судинними змінами 3,1%, внутрішньосудинними 10,2%, позасудинними 9,1%, але статистичних відмінностей не виявлено.

Дослідження рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ після лікування виявило достовірне зниження показників з високим ступенем вірогідності (всі  $p<0,001$ ) як в основній, так і в обох контрольних групах. Однак, у хворих, які отримували стандартне лікування, спостерігалось погіршення загального стану ліпідного спектру, що відображає

істотне зниження рівня ХС ЛПВЩ ( $p<0,001$ ) та статистично невірогідне зростання рівнів ХС НПДНЩ та ТГ. У хворих основної та II контрольної груп, навпаки, виявлено покращення в загальному стані показників ліпідограми за рахунок вірогідного зростання ХС ЛПВЩ (відповідно  $p=0,006$  та  $p=0,007$ ), істотного зниження ХС ЛПНЩ ( $p<0,001$ ), статистично більш значного зниження ХС ЛПДНЩ у хворих основної групи ( $p=0,0028$ ) та невірогідного зниження даного показника в II контрольній групі ( $p=0,25$ ). Рівень ТГ у хворих основної групи також більш істотно знижувався ( $p<0,001$ ), ніж такий в II контрольній групі ( $p=0,088$ ).

Таким чином, запропонований спосіб використання комбінації препаратів «Атокор» та «Вітрум кардіо Омега-3» є оптимальним в комплексному лікуванні хворих на РА в поєднанні з атеросклеротичним ураженням судин, який окрім усунення дисбалансу ліпідного спектра крові підвищує ефективність лікування основного захворювання, сприяє прискоренню досягнення клінічної ремісії.