



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **59444** (13) **U**
(51) **МПК**
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
G01N 33/78 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИБОРУ ТАКТИКИ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЖІНОК СТАРШЕ 50 РОКІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

1

(21) u201014845

(22) 10.12.2010

(24) 10.05.2011

(46) 10.05.2011, Бюл.№ 9, 2011 р.

(72) МІТЧЕНКО ОЛЕНА ІВАНІВНА, ЛОГВИНЕНКО
АЛЛА ОЛЕКСІЇВНА, РОМАНОВ ВАДИМ ЮРІЙО-
ВИЧ, ЯНОВСЬКА КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА,
ЧУЛАСЬВСЬКА ІРИНА ВАЦЛАВІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР "ІНСТИ-
ТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРА-
ЖЕСКА" АМН УКРАЇНИ

2

(57) Спосіб вибору тактики гіполіпідемічної терапії жінок старше 50 років з метаболічним синдромом, що включає обстеження та застосування за його результатами аторвастатину у добовій дозі 10 мг, який **відрізняється** тим, що при наявності низької ефективності терапії через 3 місяці лікування препаратом аторвастатин додатково досліджують вміст тиреотропного гормону і, при вмісті тиреотропного гормону в плазмі крові більше 4,0 МОд/мл, застосовують левотироксин натрію в індивідуально підібраній дозі.

Розробка, що заявляється відноситься до медицини, а саме - до кардіології і може бути застосована для лікування жінок з дисліпідемією на тлі метаболічного синдрому.

На початку третього тисячоліття внесок серцево-судинних захворювань в загальну структуру причин смертності в Україні залишається значним і становить 63,7%. Однією із основних причин високого розповсюдження атеросклерозу та ішемічної хвороби серця у всьому світі є зростання поширеності метаболічного синдрому (МС), виявляємості якого в західних країнах складає 25-35% населення, а у віковій категорії понад 60 років - 42-43,5%. За визначенням IDF 2005 р., одними із передумов формування МС, є порушення зі сторони гіпофізарно-адреналової системи. Найбільш частими ускладненнями гіпофункції ЩЗ на даний час є дисліпідемії, які зустрічаються у 70% хворих, і обумовлюють підвищений ризик раннього розвитку атеросклерозу, або загострення ІХС. Окрім ліпідних механізмів прогресування атеросклерозу при тиреоїдній недостатності виділяють ряд неліпідних предикторів розвитку серцево-судинних ускладнень, таких як: діастолічна гіпертензія; збільшення жорсткості артеріальної стінки; едотеліальна дисфункція; інсулінорезистентність; активація системи згортання крові; підвищення рівня С-реактивного білка; аутоімуна агресія. В останній час увагу дослідників привертають субклінічні форми дисфункції щитоподібної залози. Пов'язано це в першу чергу з результатами багатьох досліджень, які

засвідчили прямий зв'язок між субклінічною гіпофункцією ЩЗ та розвитком ІХС, атеросклерозу аорти, інфаркту міокарду (Hak et al. Annals Int Med 132:270 2000; M. Imaizumi 2004). Ці дані підтверджують результати мета-аналізу 15 досліджень, який проводився з метою вивчення зв'язку субклінічного гіпотиреозу та ІХС залежно від віку та статі пацієнтів. Розповсюдженість субклінічного гіпотиреозу (СГ), що характеризується ізольованим підвищенням ТТГ, при нормальних рівнях тиреоїдних гормонів, серед жінок зустрічається у 10%, а у віці старше 60 років зростає до 20%. Вагомість цієї патології обумовлена тим, що на протязі першого року 5-15% випадків СГ переходить в маніфестну форму з розвитком серцево-судинних ускладнень у 70-80% випадках. Встановлено, що поширеність ІХС, серцево-судинна і загальна смертність були достовірно вище у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом до 65 років, особливо у жінок, у порівнянні з еутиреоїдних пацієнтами (Salman Razvi et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2008. Vol. 93, No.8 2998-3007). Сьогодні залишаються невизначеними питання щодо призначення замісної гормональної терапії (ЗГТ) при лікуванні субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

Так, відомий спосіб вибору тактики гіполіпідемічної терапії (див. Jones P. et al. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES

(13) **U**
(11) **59444**
(19) **UA**

Study). Am J Card. 1998; V81; Issue 5:582-587), за яким лікування дисліпідемій у хворих з високим серцево-судинним ризиком починається з призначення аторвастатину в дозі 10 мг на добу. Гіполіпідемічна ефективність аторвастатину проявляється у досить ранні терміни - половина пацієнтів, які отримують аторвастатин, досягає цільового рівня ХС-ЛПНЩ вже до 8-го тижня, і приблизно 80% - до 24-го тижня прийому препарату. При відсутності достатнього гіполіпідемічного ефекту переходять до збільшення удвічі добової дози вищезгаданого препарату.

За допомогою такого способу досягається пригнічення активності ключового ферменту біосинтезу холестерину - ГМГ-КоА-редуктази. Однак цей спосіб не враховує роль субклінічної гіпофункції щитоподібної залози у жінок старше 50 років, яка є однією із ключових причин розвитку дисліпідемії і раннього прогресування атеросклеротичного процесу. Недостатня гіполіпідемічна ефективність аторвастатину не дозволяє досягти цільових рівнів показників ліпідного профілю, що залишає збільшеним ризик розвитку серцево-судинних подій, а збільшення удвічі дози препарату пов'язано з ризиком маніфестування побічних ефектів.

Завданням розробки є створення способу вибору тактики гіполіпідемічної терапії жінок старше 50 років з метаболічним синдромом в якому за рахунок застосування нових препаратів та нового режиму їх застосування забезпечується досягнення цільових рівнів показників ліпідного профілю хворих, та забезпечується зниження ризику виникнення побічних ефектів.

Для вирішення цього завдання спосіб вибору тактики гіполіпідемічної терапії жінок старше 50 років з метаболічним синдромом, включає обстеження та застосування за його результатами аторвастатину у добовій дозі 10 мг.

Новим у способі є те, що при наявності низької ефективності терапії через 3 місяці лікування препаратом аторвастатин додатково досліджують вміст тиреотропного гормону і, при вмісті тиреотропного гормону в плазмі крові більше 4,0 мОд/мл, застосовують левотироксин натрію в індивідуально підібраній дозі.

Застосування способу дозволяє досягти цільових рівнів показників ліпідограми у пацієнтів високого ризику. Застосування на другому етапі терапії левотироксину натрію призводить до зниження рівня окислених ХС ЛПНЩ та сповільнення атеросклеротичного ураження.

Застосування запропонованого способу вибору тактики гіполіпідемічної терапії жінок забезпе-

чує досягнення цільових рівнів показників ліпідного профілю хворих, та забезпечується зниження ризику виникнення побічних ефектів.

Спосіб ілюструється прикладами його застосування.

У наведених прикладах на початку лікування всім хворим, (жінки) старше 50 років з дисліпідемією на тлі метаболічного синдрому, призначався аторвастатин в добовій дозі 10 мг. Через три місяця проводилося визначення ліпідного профілю. При досягненні цільових рівнів показників ліпідограми хворі продовжують без змін прийом призначеної терапії. При відсутності ефекту від терапії, у даного контингенту визначають рівні тиреотропного гормону, в сироватці венозної крові натщесерце імунохемілюмінісцентним методом.

При діагностуванні підвищеного рівня тиреотропного гормону пацієнткам призначалася додатково терапія левотироксином натрію в індивідуально підібраній дозі. Через 3 місяці терапії здійснювалося повторне дослідження з визначенням стану хворих. При досягненні відповідного ефекту прийом призначеної терапії продовжувався без змін.

Відповідно до вказаного способу було обстежено 48 жінок, середній вік $57,24 \pm 1,64$ років, які мали прояви метаболічного синдрому. Виявлення метаболічного синдрому проводилось при виявленні трьох і більше нижче наведених критеріїв:

абдомінальне ожиріння: окружність талії

а) чоловіки більше 102 см

б) жінки більше 88 см

ТГ більше або дорівнює 1,7 ммоль/л ЛПВЩ

а) чоловіки менше 1,03 ммоль/л

б) жінки менше 1,29 ммоль/л

АТ від 85 до 130 мм.рт.ст. і більше

гіперглікемія натщесерце 6,1 ммоль/л і більше.

Через 3 місяця проведення першого етапу терапії хворі склали 2 підгрупи: підгрупа 1А (n=25) - жінки у яких відмічалася достатня ефективність гіполіпідемічної терапії аторвастатином у дозі 10 мг через 3 місяці лікування (досягнення цільових значень характеристик ліпідограми або зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 20% та більше); підгрупа 1Б (n=23) - жінки з недостатнім або відсутнім ефектом від терапії аторвастатином у дозі 10 мг.

Результати обстеження виявили, що характерними особливостями у хворих з МС та СГ (підгрупа 1Б) є найбільш проатерогенні зрушення ліпідного профілю, а саме підвищення загального ХС та ХС ЛПНЩ (табл.1).

Таблиця 1

Частота (%) виявлення змін ліпідного профілю у обстежених хворих

№ п/п		Гіпертригліц еридемія >1,7 ммоль/л)	ХС ЛПВЩ (<1,29 ммоль/л)	Загальний ХС (>5,0 ммоль/л)	ХС ЛПНЩ (>2,5ммоль/л)
1 група n=48	підгрупа 1А n=25 (МС)	80,0	72,0	20,0	20,0
	Підгрупа 1Б n=23 (МС+СГ)	47,8	45,6	76,1	80,0

Серед всіх хворих, які увійшли в підгрупу 1Б, у 76,1% відмічались прояви гіперхолестеринемії та у 80% високий рівень ХС ЛПНЩ. Доволі цікавими є дані які свідчать, що жінки підгрупи 1Б, мали в більшій кількості виявлень, вищі за норму рівні показників загального ХС та ХС ЛПНЩ, в той час як гіпертригліцеридемія та зниженні рівні ХС ЛПВЩ відмічались менш ніж у половини хворих, що свідчить про несприятливий атерогенний потенціал хворих з МС та СГ.

Через 3 місяця спостереження були виділені пацієнтки, підгрупа 1А, (n=28), у яких спостерігалась висока гіполіпідемічна ефективність на фоні терапії аторвастатином в дозі 10 мг на добу, а саме зниження рівнів загального ХС і ХС ЛПНЩ до $5,51 \pm 0,20$ і $3,10 \pm 0,13$ ммоль/л відповідно, що склало приблизно 20% від початкового рівня та досягнення цільових значень тригліцеридів $1,72 \pm 0,15$ ммоль/л, як для пацієнтів з метаболічним синдромом (табл.3).

Таблиця 2

Динаміка ліпідного профілю у обстежених жінок

№ п/п		ХС (ммоль/л)			ТГ (ммоль/л)			ХС ЛПНЩ (ммоль/л)			ХС ЛПВЩ (ммоль/л)		
		Фон	3 міс.	6 міс.	Фон	3 міс.	6 міс.	Фон	3 міс.	6 міс.	Фон	3 міс.	6 міс.
Група 1	Підгрупа А		$5,31 \pm 0,20$	$5,06 \pm 0,24$		$1,72 \pm 0,15$	$1,68 \pm 0,03$		$2,850 \pm 0,13$	$2,80 \pm 0,13$		$1,23 \pm 0,11$	$1,33 \pm 0,12$
	Підгрупа Б	$6,60 \pm 0,30$	$6,44 \pm 0,20$	$4,91 \pm 0,22^*$	$2,43 \pm 0,19$	$2,27 \pm 0,19$	$1,71 \pm 0,03$	$3,59 \pm 0,12$	$3,51 \pm 0,15$	$2,60 \pm 0,23^*$	$1,11 \pm 0,15$	$1,13 \pm 0,05$	$1,31 \pm 0,03$

Примітка* - різниця показників достовірна у пацієнтів підгрупи 1Б порівняно з такими через 6 місяців спостереження ($p < 0,05$)

В подальшому цей контингент продовжував приймати призначену терапію без змін і як бачимо, стійкий гіполіпідемічний ефект спостерігався на протязі всього дослідження. Інша частина обстежених (n=23) склала підгрупу 1Б. Саме в цій групі через 3 місяці лікування був недостатній або відсутній ефект від прийому аторвастатину в дозі 10 мг на добу, про що свідчили практично незмінні рівні загального ХС та ХС ЛПНЩ, та слабо виразна тенденція до зниження рівнів ТГ. У жінок підгрупи 1Б був обстежений функціональний стан щитоподібної залози. За результатами лабораторних даних у 87% хворих були виявлені ознаки субклінічної гіпофункції ЩЗ, а саме підвищений рівень ТТГ ($7,7 \pm 0,8$ мОд/л) при нормативних значеннях вільного Т4 та Т3. З цього часу пацієнткам з субклінічним гіпотиреозом призначалась замісна гормона-

льна терапія левотироксином натрію в індивідуально підібраній дозі.

У жінок підгрупи 1Б, які почали приймати ЗГТ, через 3 місяці спостереження спостерігалась нормалізація тиреоїдної дисфункції, а саме рівнів ТТГ до $3,46 \pm 0,37$ мОд/л.

Результати дослідження показали, що комбінована терапія за способом дозволяє достовірно зменшити рівні показників ліпідогам. Треба відмітити, що такі позитивні зрушення показників ліпідогам відбувалися без збільшення дози аторвастатину, що упередило можливість розвитку побічних ефектів аторвастатину, а призначення ЗГТ оптимізувало ліпідознижуючий ефект аторвастатину дозволяючи досягти цільових рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ.