



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60292 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61B 5/00  
A61K 38/43 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ РАНЬОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК**

1

(21) u201015871

(22) 29.12.2010

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) МАТІЯЩУК ІРИНА ГЕОРГІЇВНА, АМОСОВА  
КАТЕРИНА МИКОЛАЇВНА, ЯРЕМЕНКО ОЛЕГ БО-  
РИСОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

2

(57) Спосіб попередження розвитку та прогресування раннього атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак, що передбачає застосування лікарських препаратів, який відрізняється тим, що на тлі базової терапії додатково призна-чають рег ос симвастатин дозою 40 мг на добу хворим на системний червоний вовчак, у яких величина ендотелієзалежної вазодилатації плечової артерії становить  $\leq 10,3\%$ .

Корисна модель, що заявляється, стосується медицини, а саме ревматології і може бути вико-ристана для лікування хворих на системний чер-воний вовчак (СЧВ), у яких величина ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії становить  $\leq 10,3\%$  з метою попередження розвитку та про-гресування раннього атеросклерозу.

У хворих на СЧВ атеросклероз та його наслід-ки (інфаркти міокарда, інсульти) розвиваються частіше і раніше, ніж у осіб без СЧВ, і є однією з основних причин передчасної смерті. Так, серед-ній вік хворих на СЧВ, в якому розвивається ін-фаркт міокарда, складає 49 років, що на 20 років менше, ніж у популяції [3].

Найближчим аналогом-прототипом способу, що заявляється, є спосіб попередження розвитку та прогресування раннього атеросклерозу у хво-рих на СЧВ, в якому пропонується застосовувати конкурентні інгібітори ГМК-КоА-редуктази - статини [1]. Цей клас препаратів реалізує свою антиатеро-генну дію не тільки за рахунок гіполіпідемічного, але й плейотропних ефектів: покращення функції ендотелію (збільшення продукції оксиду азоту та зменшення продукції ендотеліну-1), протизапаль-ний ефект (зменшення секреції прозапальних ци-токінів - ІЛ-1, ІЛ-6, пригнічення стимульованої СРБ (С-реактивний білок) експресії молекул адгезії та цитокінів ендотеліальними клітинами), пригнічення міграції макрофагів, антиоксидантні властивості та інші.

Тим не менше показанням для застосування статинів, в тому числі у хворих на СЧВ, вважаєть-ся наявність атерогенної дисліпідемії [4]. Однак

особливістю патогенезу атеросклерозу при СЧВ є велика питома вага ряду неліпідних чинників, та-ких як прозапальні цитокіни (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1 тощо), аутоантитіла, активовані лімфоїдні клітини та ін. [2]. Ці неліпідні чинники, як і дисліпідемія, також мають своєю мішенню ендотеліальні клітини і спричиняють дисфункцію судинного ендотелію, яка клінічно може бути ідентифікована шляхом визначення потік залежної вазодилатації (ендоте-лієзалежної вазодилатації - ЕЗВД). Тому саме оцін-ку дисфункції ендотелію (ЕЗВД) дослідники вва-жають головним орієнтиром при побудові сучасної стратегії попередження атеросклерозу і серцево-судинних захворювань (ССЗ) при СЧВ [6]. Підтвер-дженням цієї позиції є дані про те, що при СЧВ дисфункція ендотелію виявляється навіть за від-сутності всіх класичних факторів ризику ССЗ, включаючи дисліпідемію [6], а також результати дослідження, в якому продемонстровано здатність статинів (аторвастатину) покращувати ЕЗВД у хворих на СЧВ незалежно від наявності чи відсут-ності традиційних факторів ризику атеросклерозу [7].

Отже, при визначенні показань і оцінці ефек-тивності застосування статинів з метою попере-дження/уповільнення розвитку атеросклерозу у хворих на СЧВ головним орієнтиром має бути більш інтегральний показник раннього атерогенезу - стан ЕЗВД, а не тільки (і не насамперед) дисліпі-демія. Визначення категорії хворих на СЧВ, яким найбільш доцільне призначення статинів, можна вважати обґрунтованим ще й тому, що навіть у

(19) UA (11) 60292 (13) U

осіб без системних ревматичних захворювань лікування статинами призводить до покращення сурогатних кінцевих точок - інструментальних маркерів атерогенезу (товщини комплексу інтіма-медіа сонних артерій, ЕЗВД) далеко не у всіх хворих [5, 8].

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у створенні такого способу лікування, який би дозволив підвищити ефективність попередження розвитку та прогресування раннього атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак.

Технічним результатом є підвищення ефективності лікування хворих на системний червоний вовчак.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі попередження розвитку та прогресування раннього атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак, який передбачає застосування лікарських препаратів, згідно корисної моделі на тлі базової терапії додатково призначають *per os* симвастатин в дозі 40 мг на добу хворим на системний червоний вовчак, у яких величина ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії становить  $\leq 10,3\%$ .

Спосіб здійснюється наступним чином:

Було проаналізовано ефективність застосування симвастатину (дозою 40 мг/д. протягом 6 місяців) у 27 хворих з I і II ступенем активності СЧВ на фоні стабільної базисної терапії саме з точки зору впливу на дисфункцію ендотелію (динаміку ЕЗВД), а не гіполіпідемічну дію. Виявилось, що під впливом лікування симвастатином покращення ЕЗВД спостерігалось у 16 (59,3%) хворих, у решти (11) хворих вона не змінилась або змінилась несуттєво (в межах  $\pm 2\delta$ ). В таблиці 1 наведено вихідні значення показників ліпідного спектру крові, маркерів активності запалення і атеросклеротичного ураження артеріальних судин в підгрупах хворих з наявністю і відсутністю позитивної динаміки ЕЗВД.

Як видно з таблиці 1, хворі, у яких під впливом лікування симвастатином ЕЗВД покращилась, відрізнялись від альтернативної підгрупи насамперед значно нижчими (майже в 2 рази) величинами ЕЗВД, а також достовірно більш високим рівнем ЗХС. За рівнем маркерів запалення та решти складових дисліпідемії виявлялась лише тенденція до більшої вираженості порушень у хворих-відповідачів. За товщиною КІМ великих артерій підгрупи взагалі не відрізнялись.

Отже, у хворих на СЧВ головним показанням для призначення статинів з метою попередження/уповільнення розвитку атеросклерозу є величини ЕЗВД  $\leq 10,3\%$  ( $M+2\delta$  в підгрупі хворих, які відповіли на лікування симвастатином значним покращенням ЕЗВД).

Отримані позитивні результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб впровадження в практичну медицину. Спосіб був апробований на кафедрі Внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Таблиця 1

Вихідні показники ліпідного обміну, маркерів запалення, товщини комплексу інтіма-медіа і ЕЗВД у хворих на СЧВ залежно від реакції ЕЗВД на прийом симвастатину ( $M \pm m$ )

Показник	ЕЗВД не змінилась або змінилась в межах $\pm 2\delta$ , n=11	ЕЗВД покращилась більше, ніж на $2\delta$ , n=16	P
ЗХС, ммоль/л	6,05 $\pm$ 0,20	7,13 $\pm$ 0,39	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,75 $\pm$ 0,27	2,31 $\pm$ 0,25	нд
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,77 $\pm$ 0,30	4,52 $\pm$ 0,27	нд
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,92 $\pm$ 0,18	1,05 $\pm$ 0,12	нд
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,59 $\pm$ 0,17	1,56 $\pm$ 0,32	нд
Коефіцієнт атерогенності	3,24 $\pm$ 0,50	6,27 $\pm$ 1,57	нд
ШОЕ, мм/год.	21,36 $\pm$ 4,20	22,06 $\pm$ 3,18	нд
СРБ, мг/л	60,00 $\pm$ 23,27	84,00 $\pm$ 31,25	нд
ІЛ-6, пг/мл	3,26 $\pm$ 0,93	4,28 $\pm$ 1,22	нд
ЕЗВД, %	10,58 $\pm$ 1,45	5,50 $\pm$ 0,62	<0,001
КІМ ЗКА, мм	0,74 $\pm$ 0,03	0,74 $\pm$ 0,03	нд
КІМ ЗАС, мм	0,78 $\pm$ 0,14	0,76 $\pm$ 0,05	нд

Примітка. ЗХС - загальний холестерин, ТГ - тригліцериди, ХС ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПДНЩ - холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, ХС ЛПВЩ - холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів, СРБ - С-реактивний білок, ІЛ-6 - інтерлейкін-6, КІМ ЗКА - товщина комплексу інтіма-медіа загальної каротидної артерії, КІМ ЗАС - товщина комплексу інтіма-медіа загальної артерії стегна; нд - недостовірні зміни.

## Література:

1. Коваленко В.М. Шевчук С.В. Вплив патогенетичної терапії в поєднанні з симвастатином та фолієвою кислотою на тяжкість захворювання, активність запального процесу, стан серцево-судинної системи, рівень ліпідів та гомоцистеїну у хворих на СЧВ // Український ревматологічний журнал.-2008.-№3(31).-С.62-66.
2. Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in autoimmune diseases // *Neth. J. Med.* - 2003. -Vol. 61. - P. 273-277.
3. Bruce I.N., Gladman D.D.,Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* - 2000. - Vol. 26. - P. 257-278.
4. De Kruif M.D. et al. Effects of a 3-month course of rosuvastatin in patients with systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* - 2009. - V.68.- P. 1654.
5. Dupuis J, Tardif J-C, Rouleau J-L, et al. Intensity of lipid lowering with statins and Brachial Artery Vascular Endothelium Reactivity After Acute Coronary Syndromes: the BRAVER trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005.- 45(3 suppl A):248A. Abstract 850-8.
6. El-Magadmi M, Bodill H., Ahmad Y. et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women // *Circulation.* -2004.-Vol. 110.-P. 399-404.
7. Ferreira G.A., Navarro T.P., Telles R.W. et al. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial // *Rheumatology.* - 2007. - Vol. 46, N.10. P. 1560-1565.
8. Vogel RA, Nissen AE, Weiss RJ. Endothelial function, low-density lipoprotein, and moderate and intensive cholesterol lowering in coronary artery disease: a REVERSAL trial substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005;45(3 suppl A):412A. Abstract 831-6.