



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **20726** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/35
G01N 33/483
G01N 33/49

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРОЦЕС КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАТИНІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

1

2

(21) u200607943

(22) 14.07.2006

(24) 15.02.2007

(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.

(72) Волков Володимир Іванович, Калашник Дар'я Миколаївна, Бондар Тетяна Миколаївна, Яковлева Лариса Миколаївна

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАПОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", Волков Володимир Іванович, Калашник Дар'я Миколаївна, Бондар Тетяна Миколаївна, Яковлева Лариса Миколаївна

(57) Процес контролю ефективності статинів у лікуванні хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС), який полягає у проведенні біохімічного дослідження сироватки крові до та після лікування, визначенні маркерів активності локального і сис-

темного запалення, який відрізняється тим, що як маркер локального запалення визначають матричну металопротеїназу-9 (ММП-9), а як маркер системного запалення - С-реактивний білок (СРБ), в динаміці лікування статинами, після 3 тижнів, додатково визначають концентрації у сироватці крові маркерів ММП-9 та СРБ, здійснюють сумісну кількісну їх оцінку, і якщо у порівнянні з вихідним значенням концентрація ММП-9 знизилась менш ніж на 20 %, а СРБ - менш ніж на 30 %, судять про неефективність лікування та недостатній вплив статинів на маркери активності локального і системного запалення, дозу статинів, які додають до базисної терапії ГКС, підвищують, а оцінку її ефективності здійснюють після лікування за зниженням концентрацій ММП-9 та СРБ.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до кардіології і може бути використана для оцінки протизапальної ефективності статинів у терапії хворих з гострим коронарним синдромом без підйому сегменту ST (ГКС БП ST).

Важним досягненням останніх 2-х десятиріч було визначення того факту, що склад атеросклеротичної бляшки у більшій мірі визначає ризик тромботичних ускладнень при ГКС.

На даний час встановлено, що розрив атеросклеротичного ураження та виникнення тромбу відіграють ключову роль у 70% хворих, які вмирають від ГКС.

Значний успіх, досягнутий у ряді країн щодо зниження (на 25-40%) коронарної смертності, пов'язаний завдяки використанню у лікуванні цієї категорії хворих статинів. Позитивний результат, досягнутий від використання статинів, неможливо пояснити лише їх ліпідзнижувачим ефектом [Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и

коронарной болезни сердца.// Кардиология. - 2004. - №8. - С.96-104]. Терапевтический каскад не липидных эффектов статинів починає реалізовуватися вже через кілька тижнів лікування та включає перш за все пригнічення прозапальних реакцій, що пояснюється зменшенням продукції прозапальних цитокінів та протеолітичних ферментів - матричних металопротеїназ (ММП) [Грацианский Н.А. Применение статинов показано всем больным с высоким риском осложненной коронарной болезни сердца независимо от уровня холестерина липопротеидов высокой плотности // Кардиология. - 2002. - №2. - С. 93]. Все вищенаведене підтверджує актуальність та необхідність розробки нових способів оцінки протизапальних ефектів статинів при призначенні їх хворим з ГКС.

Відомий спосіб оцінки ефективності лікування статинами, а саме аторвастатином (у дозі 20мг/добу), який додатково призначають до базисної терапії хворих з ГКС (бета-блокатори, нітрати, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), низькомолекулярний

(13) **U**

(11) **20726**

(19) **UA**

гепарин, аспірин або клопидогрель) - обраний нами за прототип [Dimitrios N. Tziakasa, Georgios K. Chalikiassa, John T. Parissis et al. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration // International Journal of Cardiology. - 2004. - Vol. 94. - P. 269-277].

Суть прототипу. До лікування хворих з ГКС проводять біохімічні дослідження сироватки крові, визначають стан ліпідного обміну та активність запальних процесів. У якості маркерів запального процесу визначають в сироватці крові концентрацію протеолітичних ферментів - матричних металопротеїназ ММП-1,2,9; тканинного інгібітору матричної металопротеїнази - 1 (ТІМП-1) та прозапальних цитокінів - інтерлейкіну - 6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин - α (ФНП- α). Судять про ефективність протизапального ефекту статинів у терапії ГКС за зміною вказаних показників після 1 місяця лікування.

Недоліком є те, що у прототипі не передбачається контроль ефективності статинів у динаміці лікування хворих, відсутня можливість корегування їх дози (індивідуального підбору). Крім цього у якості оціночних критеріїв активності локального і системного запалення використовують сукупність 6-ти маркерів, що робить спосіб дорогим та складним.

Задача корисної моделі - визначення оціночних критеріїв, які дозволять об'єктивно врахувати активність локального і системного запалення, здійснити оцінку протизапального ефекту статинів у динаміці лікування хворих з ГКС без підйому сегменту ST, що забезпечить своєчасний та обґрунтований підбір дози статинів для попередження розвитку нестабільної атеросклеротичної бляшки та прогресування розвитку даної патології взагалі.

Крім цього в задачу входить спрощення способу контролю ефективності без зміни вірогідності досліджень.

Задача вирішується у процесі контролю ефективності статинів у лікуванні хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС), який полягає у проведенні біохімічного дослідження сироватки крові до та після лікування, визначенні маркерів активності локального і системного запалення.

Ознаки, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такі: у якості маркеру локального запалення визначають матричну металопротеїназу - 9 (ММП-9), у якості маркеру системного запалення - С-реактивний білок (СРБ), в динаміці лікування статинами, після 3 тижнів, додатково визначають концентрації у сироватці крові маркерів ММП-9 та СРБ, здійснюють сумісну кількісну їх оцінку, і, якщо, у порівнянні з вихідним значенням, концентрація ММП-9 знизилась менш, ніж на 20%, а СРБ - менш, ніж на 30%, судять про неефективність лікування та недостатній вплив статинів на маркери активності локального і системного запалення, дозу статинів, які додають до базисної терапії ГКС, підвищують, а оцінку її ефективності здійснюють після лікування за зниженням концентрацій ММП-9 та СРБ.

Вибір вищевизначених оціночних критеріїв

(ММП-9, СРБ) обумовлений наступним:

Матриксні металопротеїнази відносяться до сімейства протеолітичних ферментів, що розщеплюють основні компоненти позаклітинного матриксу. У останній час велика увага приділяється ролі металопротеїназ у патогенезі атеросклерозу та ІХС. Згідно сучасним представленням, вони діють на колагенові волокна покриття бляшки, призводять до її послаблення, розриву та, як наслідок, до дестабілізації ІХС. При цьому, ряд авторів вважають, що ключову роль у дестабілізації бляшки і розвитку нестабільної ІХС відіграє ММП-9 [Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - Vol. 32. - P. 368-72].

Відомо, що процес розриву бляшки не є тільки механічним. Запалення було чітко визначено на усіх стадіях розвитку бляшки, від її виникнення до розриву, що призводить до виникнення тромбу. Нестабільність бляшки пов'язана з морфологічними характеристиками, такими як вміст ліпідів, тонка фіброзна капсула та високий вміст запальних клітин. Активовані запальні клітини продукують протеолітичні ферменти (металопротеїнази), які порушують позаклітинний матрикс і у подальшому послабляють фіброзну капсулу. При її розриві високотромбогенний склад бляшки взаємодіє з циркулюючою кров'ю і є пусковим механізмом формування тромбу. Розриви і тріщини бляшок, тромбоз судин призводять до розвитку гострого коронарного синдрому, ішемічного інсульту і, в кінцевому разі, до серцево-судинної смерті [А.М. Корж. Современные патогенетические и терапевтические аспекты атеротромбоза // Кровообіг та гемостаз. - №1. - 2005].

Патогенез ГКС характеризується утворенням порочного кола між оксидантним стресом, активністю системного та локального запальних процесів. Локальне запалення, що індукується окисленими ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ), характеризується підвищеною інфільтрацією бляшки макрофагами і Т-лімфоцитами, що продукують прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ФНП- α , інтерферон- γ) вільні радикали кисню, і, як наслідок, зниженням синтезу колагену, запуском апоптозу та некрозу клітинних елементів бляшки. Крім того, у результаті активації макрофагів відбувається експресія ММП-протеолітичних ферментів, що порушують колаген, основний компонент, що забезпечує міцність капсули атеросклеротичної бляшки [Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis // Thromb Haemost. - 2002. - V.88. - P.554-567].

У ряді багато центрових досліджень підтверджена інформативність С-реактивного білку (СРБ) як маркера активності системного запалення, підвищення концентрації якого є жорстким предиктором смертності на протязі трьох років у хворих з ГКС БП ST. В теперішній час дискутується питання про самостійне значення СРБ у процесах атерогенезу завдяки його зв'язуванню з модифікованими ЛПНЩ та накопиченні в атеросклеротичній бляшці, а також спроможності індукувати синтез ММП

[Лутай М.И. Атеросклероз и воспаление. Серце і судини, 2004, №3, стор. 93].

Вибір вищенаведених оціночних критеріїв (ММП-9, СРБ) та додаткова динамічна кількісна оцінка цих запальних маркерів при лікуванні статинами хворих з ГКС БП ST (за даними власних оригінальних досліджень) забезпечує своєчасний та обґрунтований підбір дози статинів з можливістю фармакологічного впливу на активність локального та системного запалення. А це дозволить попереджати розвиток нестабільної атеросклеротичної бляшки та сприятиме гальмуванню прогресування розвитку даної патології взагалі.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі атеросклерозу та ІХС ДУ Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України на 62 хворих з ГКС БП 8Т(який включає нестабільну стенокардію та інфаркт міокарду без зубця Q) зі строком дестабілізації хвороби протягом 3 діб. Середній вік - $(54,8 \pm 1,7)$ років. Контрольна група - 10 практично здорових осіб. Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статистичної програми „Statistica 6,0”. Вірогідність різниць оцінювали за критерієм t-Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Процес контролю ефективності статинів у лікуванні хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) (корисну модель) здійснюють таким чином:

1. До та після лікування статинами (на тлі базисної терапії) хворих з ГКС БП ST проводять біохімічні дослідження сироватки крові, визначають маркери активності локального і системного запалення.

2. Згідно корисної моделі:

2.1 у якості маркеру локального запалення визначають у сироватці крові концентрацію матричної металопротеїнази - 9 (ММП-9) імуноферментним методом за інструкцією тест-системи - „Quantikine™; R&D Systems” (Великобританія);

2.2 у якості маркеру системного запалення визначають у сироватці крові концентрацію С-реактивного білку (СРБ) імуноферментним методом за інструкцією тест-системи „ИМТЭК” (Рос. Федерация);

2.3 вимірювання оптичної щільності проводять на планшетному фотометрі HUMAREADER (США);

2.4 після визначення і оцінки вихідних значень концентрацій ММП-9 та СРБ на тлі базисної терапії (аспирин, нітропрепарати, α -адреноблокатор, низькомолекулярний гепарин, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ)) призначають статини (симвастатин у початковій дозі 20мг/добу);

2.5 в динаміці лікування (після 3 тижнів) для здійснення контролю протизапальної ефективності статинів додатково проводять біохімічні дослідження сироватки крові і визначають концентрації ММП-9 та СРБ;

2.6 здійснюють сумісну кількісну їх оцінку;

2.7 і, якщо, у порівнянні з вихідним значенням, концентрація ММП-9 знизилась менш, ніж на 20%, а СРБ - менш, ніж на 30%, судять про неефективність лікування та недостатній вплив статинів на маркери активності локального і системного запалення.

Дозу статинів підвищують;

2.8 оцінку ефективності підвищеної дози здійснюють після лікування за зниженням концентрацій ММП-9 і СРБ. Ступень відтворюваності корисної моделі - 95-98%. Можливість здійснення даної корисної моделі підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1

Хворий М., 55 років. Історія хвороби №846 Діагноз: ГКС. Нестабільна стенокардія (прогресуюча). Постінфарктний (2000-Q-задній інфаркт міокарда) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба III ст. Серцева недостатність II-A ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка II функціональний клас.

На час госпіталізації хворий скаржився на біль за грудиною лежучого характеру, що виникав при фізичному навантаженні (ходьба за прискореним темпом до 200м), що тривав до 5-10хв. Біль припинявся після прийому нітрогліцерину (добова потреба препарату складала 6 таблеток).

Із анамнезу: ангінозний біль турбує хворого на протязі 6-ти років. Регулярно приймає бісопролол. Останні 2 тижні ефективність лікування перестала бути достатньою: знизилася толерантність до навантажень, збільшилася кількість нападів стенокардії.

Результати об'єктивного обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкіряні покрови звичайного кольору. Над легеньми везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості-ліва-на 1см назовні від лівої середньо-ключичної лінії. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС 70 уд. за хв., АТ 155/90мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Периферійні набряки відсутні.

ЕКГ: ритм синусовий. Гіпертрофія міокарду лівого шлуночку. Рубцеві зміни задньої стінки ЛШ. Зниження коронарного кровообігу по задній стінці лівого шлуночка.

Клінічний аналіз крові, сечі, глюкоза крові у межах норми.

Для об'єктивного визначення запального процесу і призначення адекватної терапії у хворого до та після лікування статинами (на тлі базисної терапії) проводять біохімічні дослідження сироватки крові, визначають маркери активності локального і системного запалення.

Згідно корисної моделі у якості маркеру локального запалення визначають матричну металопротеїназу -9 (ММП-9), у якості маркеру системного запалення - С-реактивний білок (СРБ). До лікування визначають вихідні значення концентрацій в сироватці крові ММП-9 та СРБ.

Результати: концентрація ММП-9 становить 373,6нг/мл, що вище ніж у контрольній групі (290,9нг/мл) $p < 0,01$. Концентрація СРБ - 2,02мг/л, що вище ніж у контрольній групі (1.25 мг/л) $p < 0,05$. Оцінка результатів дозволяє зробити висновок, що протеолітична та запальна (локальна та системна) активність підвищені, і свідчить про необхідність пригнічення активності запального процесу.

На фоні базисної терапії, що включає аспирин, нітрати, бета-блокатори, інгібітори АПФ, низькомолекулярні гепарини, хворому призначають статини, наприклад симвастатин у дозі 20мг.

Для контролю протизапальної ефективності у динаміці лікування, через 3 тижні, було проведене додаткове визначення концентрації ММП-9 та СРБ. Результати: у порівнянні з вихідними значеннями, концентрація ММП-9 становить 280,2нг/мл - знизилась на 25%; концентрація СРБ становить 1,42мг/л - знизилась на 30%, що свідчить про ефективність призначеної дози препарату симвастатину.

Із щоденника історії хвороби: добова потреба у нітрогліцерині зменшилася до 3-х таб. (додаткове підтвердження ефективності терапії).

Приклад 2

Хворий Ж., 51 років. Історія хвороби №712
Клінічний діагноз: ГКС. Нестабільна стенокардія (прогресуюча). Постінфарктний (Q-задньої стінки лівого шлуночка, інфаркт міокарду) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба Піст. Серцева недостатність II-A ст. зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка III функціональний клас. На час госпіталізації хворий скаржився на біль стискаючого характеру, який виникає при фізичній нарузі, триває до 10хв. Біль проходить після прийому нітрогліцерину (добова потреба 7 таблеток). Із анамнезу: ангінозний біль турбує хворого на протязі 5-ти років. Регулярно приймає бісопролол. Погіршення стану відбувається у останні 3 тижні, коли знизилася толерантність до навантажень, збільшилася кількість нападів стенокардії.

Результати об'єктивного обстеження: загальний стан середньої тяжкості. Шкіряні покриви звичайного кольору. Над легенями везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості-ліва-на 1,0см назовні від лівої середньо-ключичної лінії. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС 68 уд. за хв., АТ 135/75мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Периферійні набряки відсутні.

ЕКГ: ритм синусовий. Гіпертрофія міокарду лівого шлуночку. Неповна блокада задньої гілки лівої ніжки п. Гіса. Рубцеві зміни задньої стінки лівого шлуночку.

Клінічний аналіз крові, сечі, глюкоза крові у межах норми. Згідно корисної моделі до та після лікування статинами, які призначають у базисну терапію хворого на ГКС, визначають концентрації маркерів: локального (ММП-9) та системного (СРБ) запалення відомим імуноферментним методом. Результати дослідження до лікування:

Концентрація ММП-9 - 396,7нг/мл (контроль - 290,9нг/мл), $p < 0,01$, концентрація СРБ 2,48мг/л (контроль 1,25мг/л), $p < 0,05$. Це свідчить про необхідність пригнічення активності запального процесу. На тлі базисної терапії, що включає аспірин, бета-блокатори, нітропрепарати, інгібітори АПФ, низькомолекулярні гепарини призначають статини, наприклад, симвастатин у дозі 20мг.

Для контролю протизапальної ефективності симвостатину у динаміці лікування, через 3 тижні, проводять додаткове визначення концентрації ММП-9 та СРБ у сироватки крові.

Результати дослідження: у порівнянні з вихідними значеннями концентрація ММП-9- 321,3нг/мл (знизилась на 19%), а концентрація СРБ -1,75мг/л (знизилась на 28%), що свідчить про неефективність лікування та недостатній вплив симвастатину у початковій дозі - 20мг/добу на маркери активності локального і системного запалення. Дозу симвастатину підвищують до 40мг/добу.

Після лікування здійснюють оцінку ефективності підвищеної дози. Результати: концентрація ММП-9 - 309,5нг/мл; концентрація СРБ - 1,51мг/л ($p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками в динаміці лікування), що свідчить про ефективність терапії.

Висновок: Таким чином, у клінічних прикладах підтверджується, що додаткове визначення ММП-9 та СРБ у сироватці крові у динаміці лікування дозволяє одержати об'єктивну інформацію про ефективність призначення статинів до базисної терапії хворих на ГКС БП ST та у разі неефективного пригнічення активності запального (локального та системного) процесу підвищити дозу статинів.

Технічний результат. Використання корисної моделі в медичній практиці, у порівнянні з прототипом, забезпечує своєчасний та обґрунтований підбір дози статинів для попередження розвитку нестабільної атеросклеротичної бляшки та прогресування розвитку даної патології взагалі. Крім цього дозволяє спростити дослідження для здійснення способу контролю ефективності без зміни вірогідності досліджень завдяки вибору меншої кількості інформативних критеріїв для оцінки локального та системного запалення у хворих на ГКС БП ST.