



УКРАЇНА

(19) UA (11) 63756 (13) U  
(51) МПК  
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

1

2

(21) u201101103

(22) 01.02.2011

(24) 25.10.2011

(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.

(72) ЧЕРНИШОВ ВОЛОДИМИР АНАТОЛІЙОВИЧ,  
БОГУН ЛАРИСА В'ЯЧЕСЛАВІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ  
ІМ. Л.Т.МАЛОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

(57) Спосіб контролю ефективності гіполіпідемічної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу, який включає призначення статинотерапії, проведення біохімічного дослідження сироватки крові до та через 4 тижні лікування з визначенням рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та оцінку резидуального (остаточного) кардіоваскулярного ризику, пов'язаного зі збереженням підвищеного рівня ТГ та зниженого рівня ХС ЛПВЩ,

який **відрізняється** тим, що додатково визначають динаміку фатального кардіоваскулярного ризику у відсотках за формулою:

$KBP_{\text{фат}} (\%) = \Delta \text{ХС ЛПНЩ} \times 21,$

де:  $\Delta \text{ХС ЛПНЩ}$  - це різниця рівнів цього показника до та після лікування в ммоль/л; 21 - це відсоток зменшення ризику при зниженні рівня ХС ЛПНЩ на кожний 1 ммоль/л, далі розраховують резидуальний кардіоваскулярний ризик у відсотках ( $PKBP (\%)$ ) за формулою:  $PKBP (\%) = ZXC_{\text{пл}} \times 40 / 3,74,$  де:  $ZXC_{\text{пл}}$  - рівень загального холестерину (ммоль/л) у пацієнта після лікування статином; 3,74 - це рівень ЗХС в ммоль/л після статинотерапії, якому за даними великих рандомізованих досліджень відповідає величина  $PKBP$ , що дорівнює 40 %, і, якщо  $KBP_{\text{фат}}$  під впливом статинотерапії знижується менш ніж на 20 %, а  $PKBP$  перебільшує 40 %, лікування статином вважають неефективним і до статину додають нікотинову кислоту або фібрат у терапевтично ефективній та безпечній добовій дозі.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії і може бути використана у популяційній та профілактичній кардіології, ендокринології для контролю ефективності гіполіпідемічної терапії у осіб з високим кардіоваскулярним ризиком, зокрема у пацієнтів на ішемічну хворобу серця (ІХС) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

Відомий спосіб контролю ефективності гіполіпідемічної терапії у хворих на ІХС з дисліпідемією (ДЛП) та ЦД 2-го типу (стаття Митченко Е.І., Романов В.Ю. Ефективність препарату Симвахол у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і дисліпідемією // Новости медицины и фармации.-2007. - №14 (220). - С.16-17.).

У дослідження було залучено 30 хворих (17 жінок та 13 чоловіків) з верифікованою ІХС, які сформували 2 клінічні групи. В найбільш складній у клінічному відношенні 1-ї групи пацієнтів з ІХС, ДЛП та ЦД 2-го типу відмічався на початку дослідження найвищий рівень ХС ЛПНЩ -  $4,2 \pm 0,4$

ммоль/л. Протягом 12 тижнів пацієнтам призначали симвастатин у добовій дозі 20 мг. До та через 12 тижнів лікування проводять біохімічні дослідження сироватки крові та визначають як контрольні показники рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Оцінку ефективності лікування здійснюють за динамікою змін цих показників у відсотках порівняно з вихідними значеннями. Одержані дані продемонстрували зниження рівня ЗХС з  $6,2 \pm 0,5$  до  $4,5 \pm 0,3$  ммоль/л та зниження рівня ХС ЛПНЩ, а саме: у 1-ї групі до  $2,7 \pm 0,3$  ммоль/л, у 2-ї групі - до нормативних значень ( $2,4 \pm 0,3$  ммоль/л). Але досягти цільових значень рівня ХС ЛПНЩ ( $< 1,81$  ммоль/л у світлих нових даних про те, що пацієнтів з високим ризиком розвитку ІХС слід лікувати до досягнення цього показника) не вдалось, що потребує підвищення

(13) U

(11) 63756

(19) UA

добової дози симвастатину та більш тривалого лікування.

У способі застосований найбільш широко відомий підхід при призначенні статинотерапії - це стратегія "лікувати до цілі". В її основі лежить підбір адекватних доз статину для досягнення специфічного цільового значення ХС ЛПНЩ. Саме цей підхід лежить в основі рекомендацій NCEP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, 2004) (стаття Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Circulation.-2004. - Vol.110, №2. - P.227-239.). Але на даний час спірним є питання по відношенню до того, чи є зниження рівня ХС ЛПНЩ основним та єдиним механізмом дії статинів (стаття Hayward R.A., Krumholz H.M., Zulman D.M. et al. Оптимізація статинотерапії для улучшения первичной профилактики ишемической болезни сердца // Практична ангіологія.-2010. - №7 (36). - С.34-37).

Недоліком відомого способу є те, що при оцінці ефективності статинотерапії не оцінюють кардіоваскулярний ризик (КВР) в залежності від динаміки рівнів ліпідів крові, що є більш ефективною стратегією лікування. Такий підхід являє собою спробу індивідуалізувати лікування статинами шляхом оцінки КВР.

У відомих 14 великих рандомізованих дослідженнях, які тривали у середньому 4,5-5 років, у підгрупі хворих на ЦД 2-го з ІХС призначають статин у середній добовій дозі 20-40 мг (стаття Baigent C, Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins // Lancet.-2005. - Vol.366. - P.1267-1278.).

Ефективність гіполіпідемічної терапії оцінюють за динамікою рівнів показників ліпідного обміну (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ) у відсотках від вихідних значень. При цьому, як свідчить мета-аналіз цих досліджень, оцінку ефективності гіполіпідемічних втручань здійснюють за динамікою фатального кардіоваскулярного ризику (КВР<sub>фат</sub> %) який визначають з розрахунку його зменшення на 21 % при зниженні рівня ХС ЛПНЩ на кожний 1 ммоль/л. Встановлено, що існує потенційна кардіоваскулярна небезпека для пацієнтів високого КВР, зумовлена низьким рівнем ХС ЛПВЩ, яка щорічно складає 9 %. Для усунення кардіоваскулярної небезпеки рекомендують призначення препаратів, спрямованих тільки на підвищення рівня ХС ЛПВЩ (нікотинову кислоту, фібрати, тiazолідиндіони, езитиміб, інгібітори білка, що переносить ефіри холестерину та ін.)

Недоліком є те, що у рекомендаціях по усуненню кардіоваскулярної небезпеки, пов'язаної з низьким рівнем ХС ЛПВЩ, не враховують вплив на ризик кардіоваскулярних подій підвищеного рівня ТГ, що знижує ефективність гіполіпідемічної терапії.

Відомий також спосіб оцінки ефективності гіполіпідемічної терапії у хворих на ЦД 2-го типу, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ) (стаття Assman G., Cullen P., Schulte H. Non-LDL-related

dyslipidaemia and coronary risk: a case-control study // Diabetes and Vascular Disease Research.-2010. - Vol.7, №3. - P.204-212.), вибраний за прототип. Суть прототипу: хворим на ЦД 2-го типу зі змішаною ДЛП (гіперхолестеринемія, що поєднується з підвищеним рівнем ТГ та зниженим рівнем ХС ЛПВЩ), які перенесли ІМ, призначають статинотерапію у великих добових дозах (аторвастатин 40-80 мг).

Після завершення гострого періоду ІМ (через 4 тижні) проводять біохімічні дослідження сироватки крові та визначають рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ. Оцінку ефективності лікування здійснюють шляхом визначення резидуального (остаточного) кардіоваскулярного ризику (РКВР), що виникає через низький рівень ХС ЛПВЩ та високий рівень ТГ, які зберігаються після гіполіпідемічних втручань. РКВР оцінюють за комп'ютерною моделлю дослідження PROCAM за підвищенням рівня ТГ, що перебільшує 2,28 ммоль/л та зниженням рівня ХС ЛПВЩ менш ніж 0,9 ммоль/л. Таким змінам ТГ та ХС ЛПВЩ відповідає РКВР 40 %, який вважають значним для категорії хворих високого КВР. На цій підставі для підвищення ефективності лікування роблять спробу індивідуалізувати гіполіпідемічні втручання шляхом поєднання модифікації способу життя з новою стратегією медикаментозної терапії, яка включає, в основному, призначення фібратів або нікотинової кислоти.

Недоліком є те, що у прототипі не визначають динаміку фатального КВР, що знижує об'єктивність оцінки гіполіпідемічної терапії, особливо у категорії хворих високого КВР.

Задача корисної моделі - забезпечити можливість більш адекватно корегувати гіполіпідемічні втручання у категорії хворих високого КВР шляхом підвищення об'єктивності оцінки кардіоваскулярної небезпеки.

Задача вирішується у запропонованому способі, який включає призначення статинотерапії, проведення біохімічного дослідження сироватки крові до та через 4 тижні лікування з визначенням рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та оцінку РКВР, пов'язаного зі збереженням підвищеного рівня ТГ та зниженого рівня ХС ЛПВЩ.

Ознаки, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такі:

додатково визначають динаміку фатального кардіоваскулярного ризику у відсотках за формулою:

$KBP_{фат} (\%) = \Delta \text{ХС ЛПНЩ} \times 21$ , де:  $\Delta \text{ХС ЛПНЩ}$  - це різниця рівнів цього показника до та після лікування в ммоль/л; 21 - це відсоток зменшення ризику при зниженні рівня ХС ЛПНЩ на кожний 1 ммоль/л;

далі розраховують резидуальний кардіоваскулярний ризик у відсотках (РКВР (%)) за формулою:  $PKBP (\%) = ZXC_{пл} \times 40/3,74$ , де:  $ZXC_{пл}$  - рівень загального холестерину (ммоль/л) у пацієнта після лікування статинами; 3,74

це рівень ЗХС в ммоль/л після статинотерапії, якому за даними великих рандомізованих досліджень відповідає величина РКВР, що дорівнює 40 %;

і, якщо КВР<sub>фат</sub> під впливом статинотерапії знижується менш ніж на 20 %, а РКВР перебільшує 40 %, лікування статином вважають неефективним і до статину додають нікотинову кислоту або фібрат у терапевтично ефективній та безпечній добовій дозі.

Здійснення додаткової кількісної оцінки динаміки фатального КВР та сумісної її оцінки з наявністю РКВР, що розраховують за новими формулами (розробленими авторами), забезпечує можливість більш точно та об'єктивно оцінити кардіоваскулярну небезпеку у хворих категорії високого ризику і дозволяє оптимізувати та індивідуалізувати гіполіпідемічну терапію, а також знизити ризик серцево-судинних ускладнень.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі популяційних досліджень ДУ „Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України”.

Оцінку ефективності гіполіпідемічної терапії добовою дозою статину 40 мг упродовж 4 тижнів здійснено у 53 чоловіків у віці від 39 до 53 років (середній вік 45,4±2,3 років), хворих на ІХС з перенесеним в анамнезі ІМ та ЦД 2 типу зі змішаною ДЛП. На підставі оцінки динаміки фатального і наявності резидуального КВР індивідуалізовану корекцію гіполіпідемічної терапії здійснено 19 (35,8 %) хворим. До статину додано нікотинову кислоту в добовій дозі 900 мг 8 (15,1 %) пацієнтам, фібрат у добовій дозі 145 мг - 11 (20,7 %) хворим. У решти 34 (64,2 %) чоловіків через 4 тижні лікування ефективною опинилася добова доза статину 40 мг.

Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статичної програми „Statistica”.

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

1. У пацієнта із наявністю в анамнезі ІХС (перенесеного ІМ) та ЦД 2 типу зі змішаною ДЛП перед призначенням статину в добовій дозі 40 мг і через 4 тижні після лікування проводять біохімічне дослідження сироватки крові відомим імуноферментним методом, визначають та оцінюють рівні ЗХС, ТГ та ХС ЛПВЩ.

2. За відомою формулою Friedewald W.T. розраховують рівень ХС ЛПВЩ (ммоль/л) до та після лікування:

$$\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,22)$$

(стаття Смирнова І.П. Дисліпопротеїдемії: методи діагностики та епідеміологія // Нова медицина.-2003. - №4. (9). - С.23-25.).

3. Здійснюють оцінку РКВР, що залишається на тлі статинотерапії та зумовлюється підвищенням рівня ТГ і зниженням рівня ХС ЛПВЩ.

4. Згідно з корисною моделлю, додатково визначають динаміку КВР<sub>фат</sub> у відсотках за формулою. Для цього обчислюють різницю рівнів ХС ЛПНЩ до та після лікування (АХС ЛПНЩ (ммоль/л)). Підраховують на скільки відсотків знизився у пацієнта ризик великих кардіоваскулярних подій за формулою:

$$\text{КВР}_{\text{фат}} (\%) = \Delta \text{ХС ЛПНЩ} \times 21, \text{ де } 21 - \text{це відсоток зменшення ризику при зниженні рівня ХС}$$

ЛПНЩ на кожний 1 ммоль/л за даними мета-аналізу 14 великих рандомізованих досліджень (стаття Baigent C, Keech A., Kearney P.M.et al.Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment:prospective meta-analysis of data from90,056participants in14randomized trials of statins // Lancet.-2005. - Vol.366. - P.1267-1278.).

5. Оцінку наявності РКВР здійснюють за формулою:

$$\text{РКВР} (\%) = \text{ЗХС}_{\text{пл}} \times 40/3,74, \text{ де } \text{ЗХС}_{\text{пл}} - \text{рівень ЗХС (ммоль/л) у пацієнта після лікування статином; } 3,74 - \text{це рівень ЗХС (ммоль/л) після статинотерапії, якому, за даними великих рандомізованих досліджень, відповідає величина РКВР, що дорівнює } 40 \% \text{ (стаття Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A.et al.Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI22trial // J.Am.Coll.Cardiol.-2008. - Vol.51. - P.724-730).}$$

6. Здійснюють сумісну оцінку динаміки КВР<sub>фат</sub> та наявності РКВР. І, якщо КВР<sub>фат</sub> під впливом статинотерапії знижується менш ніж на 20 %, а РКВР перебільшує 40 %, лікування статином вважають неефективним і до статину додають нікотинову кислоту або фібрат у терапевтично ефективній та безпечній добовій дозі.

Ступінь відтворюваності корисної моделі при використанні у медичній практиці - 95-98 %.

Можливість здійснення даної корисної моделі підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1. Пацієнт С, 49 років, хворий на ІХС з перенесеним в анамнезі ІМ та ЦД 2 типу з приводу змішаної ДЛП приймав симвастатин в добовій дозі 40 мг упродовж 4 тижнів. Показники ліпідного обміну пацієнта С. до лікування: ЗХС - 6,13 ммоль/л, ТГ - 3,22 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 0,88 ммоль/л; після лікування відповідно: ЗХС - 5,88 ммоль/л, ТГ - 2,89 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 0,92 ммоль/л. За формулою Friedewald W.T. пацієнту С. розраховано рівні ХС ЛПНЩ до та після лікування, які відповідно складала 3,80 і 3,66 ммоль/л.

Як свідчать результати дослідження ліпідного обміну пацієнта С, незважаючи на приймання симвастатину 40 мг/добу, у нього зберігається небезпека виникнення великих кардіоваскулярних подій, яка пов'язана із існуванням РКВР, що залишається на тлі статинотерапії та зумовлюється підвищенням рівня ТГ і зниженням рівня ХС ЛПВЩ.

Згідно з корисною моделлю пацієнту С. додатково визначено динаміку КВР<sub>фат</sub> у відсотках за формулою. Для цього обчислено різницю рівнів ХС ЛПНЩ до та після лікування:  $\Delta \text{ХС ЛПНЩ} = 3,80 - 3,66 = 0,14$  ммоль/л. Підраховано, на скільки відсотків знизився у пацієнта С. ризик великих кардіоваскулярних подій за формулою:  $\text{КВР}_{\text{фат}} (\%) = \Delta \text{ХС ЛПНЩ} \times 21 = 0,14 \times 21 = 2,94 \% \approx 3 \%$ .

Оцінку наявності РКВР у пацієнта С. здійснено за формулою:

$$\text{РКВР} (\%) = \text{ЗХС}_{\text{пл}} \times 40/3,74 = 5,88 \times 40/3,74 = 62,89 \% \approx 63 \%$$

Пацієнту С. проведено сумісну оцінку динаміки КВР<sub>фат</sub> та наявності РКВР на тлі статинотерапії. У пацієнта С. гіполіпідемічна терапія симвастатином 40 мг/добу визнана неефективною у зв'язку зі зни-

женням КВР<sub>фат</sub> лише на 3 % та збереженням високого РКВР – 63 %.

Пацієнту, з метою зниження ризику серцево-судинних ускладнень, індивідуально скориговано гіполіпідемічну терапію: до симвастатину 40 мг/добу додано нікотинову кислоту (ксантинолу нікотинат) в ефективній і безпечній добовій дозі 900 мг.

Додавання у цьому разі нікотинової кислоти до статину сприятиме додатковому зниженню рівня ХС ЛПНЩ за рахунок потенціації гіпохолестеринемічного ефекту, більш суттєвому зниженню рівня ТГ та більш вираженому підвищенню рівня ХС ЛПВЩ і в цілому - ефективній корекції ліпідних складових фатального і резидуального КВР.

Приклад 2. Пацієнт Г., 47 років, хворий на ІХС з ІМ в анамнезі та ЦД 2 типу і змішаною ДЛП упродовж 4 тижнів з приводу корекції порушень ліпідного обміну отримувал аторвастатин 40 мг/добу. Рівні ліпідів крові до лікування складали: ЗХС - 6,83 ммоль/л, ТГ - 3,29 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 0,86 ммоль/л. Рівні ліпідів крові через 4 тижні лікування були відповідно: ЗХС - 6,24 ммоль/л, ТГ - 2,91 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 0,88 ммоль/л і свідчили про зберігання у пацієнта Г. небезпеки виникнення великих кардіоваскулярних подій внаслідок існування РКВР, який залишається у нього на тлі статинотерапії та зумовлюється гіпертригліцеридемією і зниженням рівня ХС ЛПВЩ.

Рівні ХС ЛПНЩ, розраховані за формулою Friedewald W.T., до та після лікування відповідно складали: 4,46 і 4,05 ммоль/л.

Згідно з корисною моделлю, додаткове визначення динаміки КВР<sub>фат</sub> у пацієнта Г. свідчить про

те, що у відповідь на зниження рівня ХС ЛПНЩ на  $\Delta \text{ХС ЛПНЩ} = 4,46 - 4,05 = 0,41$  ммоль/л КВР<sub>фат</sub> (%) знизився у нього на  $\Delta \text{ХС ЛПНЩ} \times 21 = 0,41 \times 21 = 8,61 \% \approx 9 \%$ .

РКВР, що існував у пацієнта Г., незважаючи на статинотерапію складав:  $\text{РКВР} (\%) = \text{ЗХС}_{\text{пл}} \times 40 / 3,74 = 6,24 \times 40 / 3,74 = 66,73 \% \approx 67 \%$ .

Сумісна оцінка динаміки КВР<sub>фат</sub> та наявності РКВР свідчать про неефективність гіполіпідемічної терапії добовою дозою аторвастатину 40 мг упродовж 4 тижнів у пацієнта Г., що підтверджується зниженням КВР<sub>фат</sub> лише на 9 % та збереженням РКВР на високому рівні 67 %.

Пацієнту Г. з метою зниження ризику серцево-судинних ускладнень індивідуально оптимізовано гіполіпідемічну терапію: до аторвастатину 40 мг/добу додано фенофібрат в ефективній і безпечній добовій дозі 145 мг.

Додавання до аторвастатину фенофібрату сприятиме у пацієнта Г. подальшому зниженню рівнів ТГ і ХС ЛПНЩ та підвищенню рівня ХС ЛПВЩ, що приведе до більш вираженої динаміки КВР<sub>фат</sub> та суттєвого зниження РКВР за рахунок ефективної корекції ліпідних складових серцево-судинного ризику.

Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з прототипом, забезпечить можливість більш точно та об'єктивно оцінити кардіоваскулярну небезпеку у хворих категорії високого ризику і дозволить оптимізувати та індивідуалізувати гіполіпідемічну терапію, а також знизити ризик серцево-судинних ускладнень.