



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115639** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/00
A61K 47/00
A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 10633	(72) Винахідник(и): Бабак Олег Якович (UA), Просоленко Костянтин Олександрович (UA), Молодан Володимир Ілліч (UA), Лапшина Катерина Аркадіївна (UA), Шалімова Анна Сергіївна (UA), Грозна Лариса Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 24.10.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2017	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2017, Бюл.№ 8	(74) Представник: Свтушенко Тамара Григорівна

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНІСТЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування пацієнтів з коморбідністю метаболічного синдрому та гіпертонічної хвороби включає призначення лізиноприлу. Пацієнтам з коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби лізиноприл призначають 10 мг на добу та додатково призначають аторвастатин 10-20 мг на добу, омега-3 поліненасичену жирну кислоту 2 г на добу та урсодезоксихолеву кислоту 10 мг/кг на добу, курсом 12 місяців.

UA 115639 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії, гастроентерології та кардіології, і може бути використана для лікування пацієнтів з коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби.

Проблема коморбідності є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Згідно сучасним епідеміологічним даним неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) зустрічається у 20-30 % дорослого населення західних країн та у 15 % населення азіатських країнах. Між тим загальновідомим є факт високої розповсюдженості гіпертонічної хвороби (ГХ). Дуже часто лікарі спостерігають коморбідність цих захворювань, в першу чергу у пацієнтів з метаболічним синдромом. На сьогодні є спостереження, які свідчать про наявність взаємообтяжуючого впливу цих хвороб. Також є факти, що свідчать про несприятливий вплив НАЖХП на серцево-судинний ризик.

Увага фахівців сьогодні прикута до розробки оптимальних схем лікування НАЖХП у поєднанні з різними компонентами метаболічного синдрому (МС), у тому числі і артеріальною гіпертензією.

Відповідно до Наказу МОЗ України від 06.11.2014 № 826 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах" та Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах "Неалкогольна жирова хвороба печінки", пріоритет серед препаратів, які виділяють для лікування НАЖХП віддають вітаміну Е та піоглітазону [Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет 2 типу": Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118. - 118 а]. Останній рекомендовано використовувати при наявності цукрового діабету 2 типу.

Дуже важливим патогенетичним чинником НАЖХП є дисліпідемії, та сьогодні в першу чергу рекомендовано використовувати статини при лікуванні дисліпідемії при НАЖХП [Pastori D., Polimeni L., Baratta F. et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Dig. and Liv. Dis. 2015. - Vol. 47. - P. 4-11]. Переконливі позитивні результати отримані при комбінуванні статинів та урсодезоксихолевої кислоти (УХДК) [Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов. Гастроэнтерология. Приложение к журналу // Consilium Medicum-2009. -№1. - С. 32-36]. УХДК відома своїми гепатопротекторними, антифібротичними та антиапоптотичними ефектами [Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома // Российские медицинские вести. - 2007. - №3. - С. 76-79].

Також є переконливі дані стосовно позитивних ефектів омега-3-поліненасичених жирних кислот (О-3ПНЖК) у лікуванні як НАЖХП, так і ГХ [Saravanan P., Davidson N.C., Schmidt E.B., Calder P.C. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids // Lancet. - 2011.- Vol. 376. - P. 540-550; Sofi F., Giangrandi I., Cesari F. et al. Effects of a 1-year dietary intervention with n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched olive oil on non-alcoholic fatty liver disease patients: a preliminary study // Int. J. Food Sci. Nutr. - 2010. - Vol. 61. - P. 792-802].

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2013 р., першочерговими препаратами вибору пацієнтам з ГХ і проявами метаболічного синдрому є ІАПФ або АРА II, які окрім антигіпертензивної, мають також кардіо- та ренопротекторну дію. Доведено, що у пацієнтів з МС одними з найбільш ефективних та безпечних препаратів є лізиноприл, препарат з нирковим шляхом виведення [2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertension. - 2013. - Vol. 31, N 7. - P. 1281-1357].

Даний спосіб лікування пацієнтів з коморбідністю метаболічного синдрому та гіпертонічної хвороби є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

Основним недоліком способу-прототипу є неможливість призначення лікування з урахуванням коморбідності НАЖХП та ГХ, враховуючи метаболічні показники. Враховуючи недоліки способу-прототипу, важливим є пошук раціональних алгоритмів лікування пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі вирішують тим, що у відомому способі лікування пацієнтів з коморбідністю метаболічного синдрому та гіпертонічної хвороби, який включає призначення лізиноприлу, згідно з корисною моделлю, пацієнтам з коморбідністю НАЖХП та гіпертонічної хвороби лізиноприл призначають 10 мг на добу та додатково

призначають аторвастатин 10-20 мг на добу, О-3ПНЖК 2 г на добу та УДХК 10 мг/кг на добу, курсом 12 місяців.

5 Технічний ефект способу, а саме удосконалення способу лікування пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ, в якому досягається значне покращення метаболічних показників, зменшення запалення, обумовлений синергізмом заходів та засобів, які заявляються.

Спосіб виконують наступним чином. Пацієнту с НАЖХП та ГХ призначають схему лікування, що містить лізіноприл 10 мг на добу та аторвастатин 10-20 мг на добу у поєднанні з О-3ПНЖК 2 г на добу та УДХК 10 мг/кг на добу. Тривалість лікування складає 12 місяців.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

10 В умовах гастроентерологічного відділення обстежено 44 хворих на НАЖХП з ГХ II стадії, 2 ступеня. Серед обстежених було 23 чоловіка (52,3 %) та 21 жінка (47,7 %). Середній вік складав (52,5±5,6) років. Верифікацію захворювань проводили згідно МКХ 10. Обстежені хворі не зловживали алкоголем, не мали ознак хронічного вірусного, аутоімунного та медикаментозного гепатиту. Контрольну групу склали 30 здорових донорів аналогічної вікової
15 категорії чоловічої та жіночої статі. Обстеження були виконані згідно міжнародних етичних стандартів.

Вимірювання артеріального тиску проводили непрямим методом Н.С. Короткова (офісне вимірювання). Для діагностики стеатозу печінки використовували ультразвуковий метод дослідження. Біохімічні показники крові визначалися за стандартними загальноприйнятими
20 методиками.

Стан вуглеводного обміну оцінювали у хворих за рівнем глікемії натще та глікозилизованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Концентрацію глюкози у зразках венозної крові визначали фотометричним методом. Для оцінки довгострокової компенсації вуглеводного обміну визначали концентрацію HbA_{1c} за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та загального гемоглобіну. Також за допомогою
25 радіоімуннологічного методу визначали рівні імунореактивного інсуліну. Шляхом проведення імунферментного аналізу визначали концентрації адипонектину прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-6).

Для кількісної оцінки ступеня вираженості ІР використовували математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assesment - HOMA). Концентрацію ліпідів визначали ферментативним методом.
30

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel та STATISTICA (version 6.1.) з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниці при парних змінах показників використовували критерій t - Стьюдента. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

35 На початку дослідження відмічалися ознаки суттєвого порушення показників вуглеводного, ліпідного обміну, збільшення прозапальних цитокінів та зменшення адипонектину порівняно з контрольною групою. При повторному обстеженні відзначалося значне покращення загального стану хворих, зменшення скарг та клінічних проявів НАЖХП та ГХ. Показники артеріального тиску (АТ) були значно знижені, та у переважній більшості випадків досягали цільових значень.
40 Спостерігалось покращення показників вуглеводного обміну, ліпідного спектра крові, відбулося суттєве підвищення адипонектину та зниження показників прозапальних цитокінів.

У таблиці наведені основні біохімічні показники основної і контрольної групи до лікування, а також основної групи після лікування ($M \pm m$). В основній групі представлена позитивна динаміка всіх проаналізованих показників.

45

Таблиця

Клініко-лабораторні показники, рівні адипонектину та прозапальних цитокінів у обстежених пацієнтів

Показники	До лікування, n=44	Після лікування, n=44	Контрольна група, n=30
Систолічний АТ, мм рт.ст.	170,95±6,75**	131,2±4,98	128,00±6,35
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	103,9±6,64**	82,9±5,21	82,57±7,15
Глюкоза крові натще, ммоль/л	5,71±0,31**	5,24±0,14	4,32±0,47
HbA _{1c} , %	6,25±0,24**	5,64±0,19	4,98±0,35
Інсулін, мкОд/мл	14,67±1,81**	10,1±0,97	5,2±1,5

Показники	До лікування, n=44	Після лікування, n=44	Контрольна група, n=30
НОМА-IR	4,25±0,98**	2,39±0,89	1,4±1,2
ЗХС, ммоль/л	5,58±0,46**	4,37±0,18	4,37±0,16
ТГ, ммоль/л	3,31±0,69**	1,43±0,23	1,13±0,29
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,93±0,12**	0,57±0,06	0,54±0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,89±0,04**	1,35±0,09	1,77±0,07
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,79±0,23**	2,02±0,25	2,06±0,21
Адипонектин, нг/мл	6,39±0,18**	9,43±0,11	9,81±0,13
ФНП-α, пг/мл	8,5±0,55**	4,1±0,56	0,56±0,11*
ІЛ-6, пг/мл	17,92±2,1**	9,2±0,73	2,48±0,1*

Примітка: ** - статистично значущі відмінності (p<0,001).

Представленні дані свідчать про високу ефективність запропонованого способу лікування коморбідності НАЖХП та ГХ, з реалізацією позитивних ефектів на патогенетичному рівні.

5 Запропонований спосіб підтверджується наступним прикладом.

Приклад 1. Хвора Л., 53 роки, знаходилась на лікуванні в гастроентерологічному відділенні.

При госпіталізації скаржилася на тяжкість та дискомфорт в правому підребер'ї, нездужання, загальну слабкість, зниження працездатності, періодичний головний біль, що пов'язаний з підвищенням АТ до 170/105 мм рт. ст.

10 Анамнез хвороби: вважає себе хворою протягом 10 років, коли з'явилися перераховані вище скарги. Неодноразово, 1-2 рази на рік лікувалася в амбулаторних умовах, гастроентерологічних і терапевтичних відділеннях з приводу хронічного гепатиту, гіпертонічної хвороби 2 стадії, 2 ступеня, госпіталізована в гастроентерологічне відділення для проходження планового обстеження та лікування, у зв'язку з загостренням хвороби.

15 Анамнез життя: Росла та розвивалася нормально, соціально-побутові умови добрі. Спадковість обтяжена - у матері ГХ, ІХС. Харчування збалансоване. Операцій і травм не було. Алергію на харчові і лікарські речовини заперечує. На туберкульоз, хворобу Боткіна, венеричні, психічні захворювання не хворіла. Із перенесених хронічних захворювань: хронічний гастрит, тип В. Не палить, алкоголем не зловживає.

20 Об'єктивно: загальний стан відносно задовільний, нормостенік, положення активне, свідомість ясна. Зріст 171 см, вага 89 кг, ІМТ=30,47. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору та вологості. У легенях: перкуторно-легеневий звук; аускультативно-везикулярне дихання. Частота дихальних рухів - 18 за 1 хвилину. Серце: межі відносної серцевої тупості розширені на 2 см ліворуч. Тони серця звучні, діяльність ритмічна. ЧСС - 78 уд. за 1 хвилину. АТ=150/100 мм рт. ст. Язик покритий білим нальотом. Живіт незмінених розмірів, бере участь у акті дихання. При пальпації м'який, безболісний. Печінка ущільнена, її край закруглений, виступає за край реберної дуги на 3 см, помірно болюча при пальпації. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін.

30 Клінічний діагноз: Неалкогольна жирова хвороба печінки. Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня.

Дані додаткових обстежень: клінічний аналіз крові: гемоглобін - 142 г/л, еритроцити - $4,4 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник - 0,9, лейкоцити - $7,0 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула не порушена, ШОЕ - 8 мм/год.

35 Біохімічні показники: загальний білірубін - 14,4 мкмоль/л, кон'югований - 4,4 мкмоль/л, некон'югований - 10 мкмоль/л, тимолова проба - 2 од., АЛТ - 95 од., АСТ-89 од., ЛФ - 1850 нмоль/с л, загальний білок - 68 г/л, альбуміни -59,1 %, α1-глобуліни - 4,1 %, α-глобуліни -8,2 %, β-глобуліни - 11,5 %, γ-глобуліни - 18,1 %; ПТІ 87 %, фібриноген 1,7 г/л, адіпонектин - 6,61 нг/мл, інсулін - 14,87 мкОд/мл, ІЛ-6-17,34 пг/мл, ФНП-α - 9,7 пг/мл.

40 УЗД: печінка збільшена: товщина правої долі - 15,4 см, товщина лівої долі - 8,7 см, структура однорідна, ехогенність підвищена, портална вена - 10 мм, загальна жовчна протока - 5 мм. Селезінка не збільшена.

Хворій Л. було призначено лікування відповідно до заявленого способу протягом 1 року. Стан хворої поступово покращився і виявлена патологічна симптоматика зникла, стійко знизилися показники АТ. Поруч зі зникненням клінічних симптомів захворювання, поступово

покращились також і біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки. На момент завершення курсу лікування згідно із способом, що заявляється, були установлені наступні показники біохімічного обстеження: АЛТ - 28 од., АСТ-25 од., адіпонектин - 9,41 нг/мл, інсулін - 9,77 мкОд/мл, ІЛ-6-9,92 пг/мл, ФНП-α -4,2 пг/мл. УЗД: печінка не збільшена: товщина правої долі - 13,8 см, товщина лівої долі - 6,8 см, структура однорідна, ехогенність підвищена, портална вена - 9 мм, загальна жовчна протока - 5 мм. Селезінка не збільшена. Проведення диспансерного обстеження протягом 2 років дозволило констатувати збереження стійкої клініко-біохімічної ремісії впродовж цього часу, що свідчить про тривалість досягнутого позитивного результату.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування пацієнтів з коморбідністю метаболічного синдрому та гіпертонічної хвороби, який включає призначення лізиноприлу, який **відрізняється** тим, що пацієнтам з коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби лізиноприл призначають 10 мг на добу та додатково призначають аторвастатин 10-20 мг на добу, омега-3 поліненасичену жирну кислоту 2 г на добу та урсодезоксихолову кислоту 10 мг/кг на добу, курсом 12 місяців.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601