



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83701** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61P 9/00**  
**A61K 31/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки:	<b>u 2013 03809</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Ілащук Тетяна Олександрівна (UA), Малишевська Ірина Василівна (UA), Окіпняк Ірина Вікторівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>27.03.2013</b>	(73) Власник(и):	<b>БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.09.2013</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.09.2013, Бюл.№ 18</b>		

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування хронічної ішемічної хвороби серця, поєднаної з метаболічним синдромом, шляхом призначення базисної терапії. Додатково використовують препарат кверцетину в ін'єкційній формі "Корвітин" розчиняють у ізотонічного розчину натрію хлориду і вводять внутрішньовенно краплинно. Потім приймають з наступним кверцетин у формі гранул.

**UA 83701 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, та може бути використана у лікуванні пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця, поєднаної з метаболічним синдромом.

Незважаючи на значні досягнення медицини у лікуванні та профілактиці ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ), саме серцево-судинні хвороби залишаються однією з найголовніших причин смертності населення всіх країн світу. Разом з АГ ІХС займає чільне місце серед причин смерті населення європейських країн. За даними ВОЗ, смертність від ІХС становить більше 21 %, перевершуючи показник летальності від всіх онкологічних захворювань. У європейських країнах ІХС - головна причина смерті осіб старше 45 років. Як відомо, Україна за показниками смертності від серцево-судинних захворювань займає перше місце в Європі. За статистикою (МОЗ України) у 2008 році кількість людей, які мали хвороби системи кровообігу в Україні досягли 24,9 млн. осіб, тобто більше 53 % населення. Смертність від хвороб системи кровообігу в Україні становила 1038,7 на 100 тисяч населення, або 63,4 %, в структурі загальної смертності всього населення, так і серед населення працездатного віку (Коваленко В.М., 2009).

Саме ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною смертності хворих із серцево-судинною патологією. Основним проявом ІХС є стабільна стенокардія, яка виявляється у 90 % випадків ураження вінцевих судин.

Щорічна частота випадків стенокардії становить 213 на 100 тисяч населення віком понад 30 років. Найчастіше першим проявом ІХС є хронічна стабільна стенокардія (Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020). Смертність через серцево-судинну патологію у хворих із хронічною стабільною стенокардією становить 1,3-10 % на рік (Bovet P., 2006).

Якщо розглядати поширеність стенокардії в загальній популяції, то в країнах з високим та відносно високим рівнем захворюваності на коронарну хворобу загальна кількість осіб із стенокардією становить 30-40 тисяч на 1 млн. чоловік.

Супутні захворювання, такі як АГ, цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром (МС), у пацієнтів з ІХС потребують адекватної корекції, оскільки їх наявність підвищує ризик прогресування коронарної хвороби. Міжнародні настанови щодо попередження серцево-судинних захворювань рекомендують для пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІХС нижчий, ніж загальнопопуляційний, рівень артеріального тиску - 130/85 мм рт. ст. Наявність супутнього цукрового діабету і/або захворювання нирок також вимагає дотримання більш жорстких цільових показників АТ<130/80 мм рт. ст. Крім цього цукровий діабет, який за ступенем ризику серцево-судинних ускладнень розглядають як стан, еквівалентний ІХС, потребує адекватного контролю рівня глікемії (цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну <7 %) і обов'язкового корегування інших наявних факторів серцево-судинного ризику (Методичні рекомендації робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України, 2008).

Задачею лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією, яка перебігає ізольовано та, особливо, на тлі метаболічного синдрому є покращення прогнозу шляхом запобігання інфаркту міокарда та смертності (зменшення частоти епізодів нестабільності атеросклеротичної бляшки, її стабілізація, зменшення запалення та збереження ендотеліальної функції, профілактика тромбозу при виникненні ендотеліальної дисфункції або розриві атеросклеротичної бляшки).

Задачами фармакотерапії стабільної стенокардії, що протікає на тлі метаболічного синдрому, є покращення якості життя через зменшення ступеня тяжкості клінічних проявів і/або частоти симптомів та покращення прогнозу для пацієнта.

Сучасне лікування ІХС спрямоване на покращення транспортування кисню до клітини (завдяки дії коронаролітиків, що покращують перфузію) та зниження потреби клітини у кисні (завдяки дії бета-адреноблокаторів, що знижують скоротливість міокарда, рівень артеріального тиску, уповільнюють серцевий ритм).

Однак, ці схеми лікування не впливають на завершальні ланки ішемічного патогенетичного ланцюга, порушення окислювальних процесів на рівні клітини. Тому, підвищилась зацікавленість щодо метаболічної терапії ІХС, яка спрямована на оптимізацію обміну процесів у кардіоміоцитах в умовах хронічної ішемії.

Одним з препаратів з кардіопротекторною дією є біофлавоноїд кверцетин. Метою застосування його нової вітчизняної розчинної форми в клінічних дослідженнях у хворих з ІХС є забезпечення більш сприятливого перебігу хвороби, зменшення ускладнень стаціонарного періоду захворювання та проявів дисфункції лівого шлуночка, підвищення електричної стабільності серця, запобігання розвитку серцевої недостатності.

Запропонований нами спосіб дозволяє простежити, яким чином реалізуються основні гемодинамічні та нейрогуморальні ефекти додавання метаболічної терапії до стандартної

схеми лікування обраної категорії пацієнтів у порівнянні з групою пацієнтів, які не отримували допоміжної метаболічної терапії до основної схеми лікування.

Аналогом способу лікування хронічної ішемічної хвороби серця поєднаної з метаболічним синдромом що пропонується, є спосіб підвищення ефективності лікування хворих на гострий ішемічний інсульт на тлі метаболічного синдрому шляхом застосування препарату кверцетину "Корвітин" в комплексній терапії (42512(51)МПК (2009)A61B 6/00, Вірстюк Олег Антонович (UA); Герасимчук Роман Дмитрович (UA). Недоліком аналога є те, що у даному способі передбачена можливість комплексного лікування з використанням препарату кверцетин виключно пацієнтів з гострим ішемічним інсультом на тлі метаболічного синдрому.

Найближчим аналогом розробленого методу є спосіб комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з метаболічним синдромом (59573(51) МПК (2011.01) A61K 31/00 Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія" (UA), Лавренко Анна Володимирівна (UA); Расін Михайло Сахнович (UA); Куценко Лариса Олександрівна (UA); Микитюк Марина Володимирівна (UA); Солохіна Інга Леонідівна (UA); Мамонтова Тетяна Василівна (UA); Кайдашев Ігор Петрович (UA). Спосіб комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з метаболічним синдромом, що включає призначення патогенетичної терапії, який відрізняється тим, що як лікарські препарати призначають комбінацію цукрознижуючого препарату метформіну та стандартний комплекс медикаментозної терапії метаболічного синдрому, контроль за ефективністю лікування здійснюється шляхом визначення показників вуглеводного обміну, інсулінорезистентності, факторів запалення. Недоліками прототипу є використання у пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця поєднаної з метаболічним синдромом лише базисної терапії та цукрознижувального препарату метформін без додавання метаболічної терапії. Нами пропонується рішення, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування хронічної ішемічної хвороби серця поєднаної з метаболічним синдромом. Для вирішення поставлених задач вказаній категорії пацієнтів додатково призначають до базисної терапії (нітрати, бета-адреноблокатори, статини, ацетилсаліцилова кислота) препарат кверцетину в ін'єкційній формі "Корвітин" у дозі 0,5 г препарату, розчиненого у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу впродовж 8 днів з наступним прийомом гранул кверцетину по 1,0 г тричі на добу до завершення стаціонарного лікування з контролем проявів ішемії за допомогою Холтерівського моніторування ЕКГ і в амбулаторних умовах впродовж трьох місяців, а потім перехід до курсової схеми лікування кверцетином.

Достовірність змін показників у динаміці лікування у разі нормального розподілу у вибірках визначають за парним критерієм Ст'юдента, коли ж розподіл даних у вибірці відрізняється від нормального, користуються критерієм Вілкоксона. Достовірною вважають ймовірність помилки менше 5 % ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз у випадку нормального розподілу даних проводять використовуючи метод Пірсона, у випадку розподілу даних, відмінного від нормального, користуються методом Спірмена.

Апробацію запропонованого способу проведено на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету та на базі кардіологічного відділення міської клінічної лікарні № 3 м. Чернівці.

У всіх пацієнтів при первинному обстеженні при використанні Холтерівського моніторування ЕКГ зареєстровано епізоди зміщення сегмента ST. Після проведеної терапії найбільшого зменшення проявів ішемії вдалося досягти у пацієнтів з додаванням до базисної терапії препарату кверцетину (кількість ішемічних епізодів зменшилась на 66,04 %, їх тривалість на 68,97 %). У 26 % пацієнтів при первинному обстеженні виявлено надшлуночкові екстрасистолі, у 33 % встановлена наявність поодиноких шлуночкових екстрасистол, у 11 % - шлуночкових екстрасистол високих градацій за Лауном. Після проведеного курсу лікування кількість пацієнтів із надшлуночковими екстрасистолами зменшилась до 5 % ( $p < 0,05$ ), з поодинокими шлуночковими екстрасистолами до 13 % ( $p < 0,05$ ), із шлуночковими екстрасистолами високих градацій - до 5 % ( $p < 0,05$ ).

Спільними ознаками запропонованої корисної моделі та прототипу є те, що хворим із хронічними формами ішемічної хвороби серця та метаболічним синдромом додатково до базисної терапії призначали лікарські препарати, що покращують обмінні процеси в організмі та нівелюють прояви метаболічного синдрому.

Відмінними ознаками корисної моделі від найближчого аналога є те, що пацієнтам додатково до базисної терапії призначали препарат кверцетину в ін'єкційній формі "Корвітин" у дозі 0,5 г препарату, розчиненого у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу впродовж 8 днів з наступним прийомом гранул кверцетину по 1,0 г

тричі на добу до завершення стаціонарного лікування і в амбулаторних умовах впродовж трьох місяців, а потім перехід до курсової схеми лікування кверцетином. Таке визначення проводили спільно із контролем проявів ішемії за допомогою Холтерівського моніторування ЕКГ (у прототипі проводилася лише електрокардіографія). Застосований у корисній моделі спосіб оцінки проявів ішемії міокарда є більш інформативним, а всі терапевтичні зусилля направлені на зменшення ішемічних проявів є дуже важливими в аспекті оцінки ефективності лікувальних заходів та покращання прогнозу подальшого перебігу захворювання. Відмінності у методах лікування хронічної ішемічної хвороби серця поєднаної з ішемічним синдромом використаних у способі, що пропонується на прототипі вказані у таблиці.

Таблиця

Порівняльна характеристика ефективності використання запропонованого та відомого способу в клінічній практиці

Критерії	Запропонований спосіб	Відомий прототип
1. Скорочення терміну лікування в стаціонарі	На 4-5 днів	На 2-3 дні
2. Зменшення кількості дестабілізацій	У 71 % пацієнтів	62 %
3. Зменшення реєстрації зміщення сегменту ST	У 86 % хворих	75 %
4. Зменшення кількості екстрасистол	У 92 % пацієнтів	74 %
5. Покращення ефекту лікування	У 92 % хворих	68 %
6. Зменшення тривалості тимчасової непрацездатності (у днях, у випадках, у тривалості випадку)	У 83 % хворих	67 %

Теоретичне підґрунтя для використання способу.

Кверцетин має властивості модулятора активності різних ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за клітинний біосинтез оксиду азоту, протеїназ. Інгібуюча дія кверцетину на мембранотропні ферменти і, насамперед, на 5-ліпоксигеназу позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC<sub>4</sub> і LTB<sub>4</sub> [Н.П. Максютіна, О.О. Мойбенко, О.М. Пархоменко]. Поряд з цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному та реперфузійному ураженні серця [Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N., Irkin O.I.]. Препарат виявляє також антиоксидантні та імуномодулюючі властивості, знижує вироблення цитотоксичного супероксид аніона, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їх активації. Гальмуючи продукцію протизапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-8, дія препарату позитивно позначається на зменшенні обсягу некротизованого міокарда і посиленні репаративних процесів. Захисний механізм дії препарату пов'язаний також із запобіганням збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію в тромбоцитах і активації агрегації, з гальмуванням процесів тромбогенезу [Lo Presti R., Tozzi Ciancarelli M.G., Hoffmann E.].

Наводимо приклад застосування корисної моделі.

Приклад. Хворий Ц., 54 роки, історія хвороби № 6243 від 24.11.2012 р., госпіталізований зі скаргами на стискаючі болі за грудиною, які іррадіювали у ліву руку та ліву лопатку, виникали при фізичному навантаженні, знімалися 4-5 таблетками нітрогліцерину, запаморочення, задухи при ходьбі, загальну слабкість, серцебиття. Неодноразово лікувався амбулаторно та в стаціонарі з приводу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії. Має ознаки метаболічного синдрому. Приймає інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприлу в дозі 10 мг/добу) та антиагреганти (аспірин - 75 мг/добу). При поступленні ЧСС - 86 уд/хв, АТ-150/100 мм рт.ст. На ЕКГ: ішемічні зміни по задній стінці лівого шлуночка. При проведенні Холтерівського моніторування ЕКГ виявлено епізоди депресії сегменту ST сумарною тривалістю 12,7 хвилин та часті надшлуночкові та шлуночкові екстрасистолі. Пацієнту призначено наступні групи препаратів: низькомолекулярні гепарини (еноксапарин), антиагреганти (аспірин, клопідогрель), інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

(лізіноприлу), статини (розувастатин), інгібітор 5-ліпоксигенази (кверцетин). Застосування кверцетину розпочали з його внутрішньовенної форми: у дозі 0,5 г препарату, розчиненого у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу впродовж 8 днів з наступним прийомом гранул кверцетину по 1,0 г тричі на добу до завершення

5 стаціонарного лікування і в амбулаторних умовах впродовж трьох місяців, а потім перехід до курсової схеми лікування кверцетином. Через три місяці після проведеного лікування отримані наступні результати: при проведенні Холтерівського моніторингу ЕКГ зменшилась сумарна тривалість депресії сегменту ST до 4,8 хвилин та реєструються лише поодинокі надшлуночкові екстрасистולי. Хворому було рекомендовано в подальшому проводити курсове лікування

10 гранулами кверцетину.

Таким чином, застосування запропонованого способу лікування хронічної ішемічної хвороби серця поєднаної з метаболічним синдромом під контролем Холтерівського моніторингу ЕКГ дозволяє оптимізувати лікувальну тактику у таких пацієнтів та більш достовірно оцінити ефективність проведених лікувальних заходів.

15

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хронічної ішемічної хвороби серця, поєднаної з метаболічним синдромом, шляхом призначення базисної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково використовують препарат кверцетину в ін'єкційній формі "Корвітин" у дозі 0,5 г, який розчиняють у 50 мл

20 ізотонічного розчину натрію хлориду і вводять внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу впродовж 8 днів з наступним прийомом гранул кверцетину по 1,0 г тричі на добу до завершення стаціонарного лікування і в амбулаторних умовах впродовж трьох місяців.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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

---

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