



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87813

(13) U

(51) МПК

A61K 31/37 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: u 2013 08551	(72) Винахідник(и): Бойко Валерій Володимирович (UA), Клімова Олена Михайлівна (UA), Калашникова Юлія Валентинівна (UA), Мережко Ольга Сергіївна (UA), Прасол Віталій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 08.07.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.02.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2014, Бюл.№ 4	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ ІМЕНІ В.Т. ЗАЙЦЕВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", в'їзд Балакірева, 1, м. Харків-103, 61103 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНИХ І ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЗІВ**(57) Реферат:**

Спосіб лікування артеріальних і венозних тромбозів включає медикаментозну терапію з використанням антикоагулянту. При цьому додатково визначають вміст загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛППНЩ в сироватці крові на початку, в процесі лікування і після відміни антикоагулянтної терапії та в залежності від виявлених їх концентрацій доповнюють лікування призначенням терапії. При підвищеному рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності та нормальному рівні тригліцеридів призначають статини, при підвищеному рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької та понаднизької щільності та підвищеному рівні тригліцеридів призначають комбінацію статинів та фібрів. При нормальному рівні загального холестерину та підвищеному рівні ліпопротеїдів низької щільності та підвищеному рівні тригліцеридів призначають статини та/або фібрати, а при значно підвищеному рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької та понаднизької щільності та підвищеному рівні тригліцеридів призначають комбінацію статинів та фібрів та застосовують метод екстракорпоральної гемокорекції (плазмаферез).

UA 87813 U

Корисна модель належить до ангіології (терапії, медицини) і стосується безпосередньо удосконалення консервативного лікування таких небезпечних захворювань, як артеріальні та венозні тромбози.

Тромбоз - місцеве згортання крові із утворенням згустків, які повністю або частково перекривають просвіт артерії або вени і викликають порушення гемодинаміки. Вираженість клінічної симптоматики у зв'язку із патофізіологічними порушеннями тканинного кровообігу залежить від належності судини до артеріальної або венозної системи, від локалізації, протяжності та повноти обструкції судини. Несвоєчасне виявлення і недостатньо ефективне лікування артеріального тромбозу призводить до критичної ішемії тканин, які недостатньо забезпечуються кров'ю із тромбованої артерії, що може викликати гангрену та ризик ампутації ураженої кінцівки, тоді як несвоєчасне виявлення та недостатньо ефективне лікування венозного тромбозу підвищує ризик розвитку тромбоемболії легеневої артерії, яка у 10-12 % випадків за даними літератури призводить до летальності (Клигуненко Е.Н., Доценко В.В. Система гемостаза и венозный тромбоз (последствия, профилактика, лечение. Часть I // Медицина неотложных состояний. - 2008. - № 3 (16). - С. 17-26).

Відомо, що тромбоз виникає тоді, коли порушується баланс між тромбогенними факторами та захисними механізмами. До числа тромбогенних факторів належать: активація факторів коагуляції і стимуляція агрегації тромбоцитів; пошкодження стінки судини; уповільнення або порушення потоку крові. Захисні механізми: атромбогенні властивості інтактного ендотелію, нейтралізація активованих факторів згортання або переривання агрегації тромбоцитів потоком крові; інактивація активованих факторів згортання печінкою; функція фібринолітичної системи.

Метаболічний дисбаланс викликає активацію процесів згортання крові та пригнічення фібринолізу. Відомо, що у хворих на артеріальні та венозні тромбози виявлені підвищені концентрації загального холестерину, холестерину низької (ЛПНЩ) та понаднизької щільності (ЛППНЩ), тригліцеридів. За даними літератури щонайменше 40 % ЛПНЩ окислюється і приймає окислювальну модифікацію. Модифіковані ЛПНЩ знижують активність фібринолізу, пригнічуючи секрецію ендотеліальними клітинами тканинного активатора плазміногену (ТАП) та стимулюючи продукцію цими ж клітинами інгібітора ТАП (ІТАП-1), підсилюючи таким чином тромбоутворення (Белова Л.А. Процессы модификации липопротеинов, физиологическая и патологическая роль модифицированных липопротеинов / Л.А. Белова, О.Г. Оглобина, А.А. Белов и др. // Вопр. мед. хим. - 2000. - Т. 46. - № 1. - С. 8-22). При збільшенні концентрації як ЛПНЩ, так і ЛППНЩ настає накопичення в крові мілких часток ЛПНЩ, які легко піддаються окисленню. Такі модифіковані частки викликають дисфункцію ендотелію. Після потрапляння в субендотеліальний простір ЛПНЩ піддаються подальшому окисненню. Окиснено модифіковані ЛПНЩ мають на моноцити хемотаксичну дію, сприяють їх прилипанню до ендотелію. Крім цього вони лімітують проліферацію ендотеліальних клітин, яка є механізмом відновлення пошкодженого ендотелію, що загалом підвищує дисфункцію ендотелію (Bernando A. Effect of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow / Bernardo A., Ball C, L. Nolasco et al. // Blood. - 2004. - Vol. 104. - P. 100-106. Hedman A., CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting / A. Hedman, P.T. Larson, M. Alam et al. // Int. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 120. - P. 108-114).

В умовах гіпертригліцеридемії, наприклад при харчовій ліпемії, на клітинній поверхні ендотелію виникає активація фактора VII, що особливо виражено при високій концентрації в плазмі крові насичених жирних кислот. В результаті активації фактора VII підсилюється синтез фібриногену, який ініціює агрегацію тромбоцитів і утворення фібринового згортка, а процеси фібринолізу пригнічуються (Курашвили Л.В., Васильков В.Г. Липидный обмен при неотложных состояниях / Л.В. Курашвили, В.Г. Васильков. - Пенза, 2003. - 198 с.). При гіперхолестеринемії тромбоцити мають підвищену здатність до агрегації, продукують АДФ, адреналін, серотонін, тромбоксан, які викликають скорочення судин в зоні ушкодження ендотелію.

Таким чином, підвищення концентрації загального холестерину, холестерину низької та понаднизької щільності, загальних тригліцеридів є передумовою для формування станів підвищеної загрози тромбоутворення.

Відомий спосіб консервативного лікування тромбозів, який включає медикаментозну антикоагулянтну терапію з використанням штучного антикоагулянту гепарину (Чарная М.А., Морозов Ю.А. Тромбозы в клинической практике. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2009. - С. 40-41.)

Механізм дії гепарину (антикоагулянт прямої дії, який інактивує тромбін) заснований на активації природного фізіологічного антикоагулянту антитромбіну АТІІІ. Результатом дії гепарину є менш швидке згортання крові у пацієнта. Тобто недоліком відомого способу лікування є те, що прийом гепарину лімітований за часом (5-7 діб), може викликати

тромбоцитопенію та не виключає рецидиву тромбозу, тому що не ліквідує передумови формування станів підвищеної загрози тромбоутворення.

Найбільш близький відомий спосіб консервативного лікування венозних тромбозів, який включає медикаментозну терапію з використанням штучного антикоагулянту варфарину (антикоагулянт непрямої дії, який взаємодіє з вітамін К-залежними факторами згортання крові (II, VII, IX, X) - антагоніст вітаміну К) (Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Практические аспекты терапии варфарином // Медицина неотложных состояний. - 2007. - № 1 (8). - С. 25-28).

Недоліком описаного способу лікування є виникнення рецидивів венозних тромбозів на фоні прийому штучного антикоагулянту варфарину протягом тривалого часу, тому що цей спосіб також не ліквідує передумови формування станів підвищеної загрози тромбоутворення. Основна задача зазначеного способу полягає у забезпеченні менш швидкого згортання крові у пацієнта, ніж в нормі, і в недопусканні нових тромбоутворень. Однак, при цьому не береться до уваги стан інших систем гомеостазу, що становлять собою сприятливі умови для активації згортання крові. В той же час використання штучного антикоагулянту без усунення передумов формування станів підвищеної загрози тромбоутворення, а саме підвищеного вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛППНЩ, в процесі лікування призводить до ситуації, коли при відміні антикоагулянту зберігаються умови для тромбоутворення, що викликає рецидив тромбозу. Це негативно позначається на якості і надійності лікування артеріальних і венозних тромбозів.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу лікування тромбозів, який дозволяє запобігти тромбоутворенню шляхом забезпечення менш швидкого згортання крові у пацієнта, ніж в нормі, і недопускання нових тромбоутворень, також усунення передумов формування станів підвищеної загрози тромбоутворення, за рахунок визначення вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛППНЩ на початку та в процесі лікування на фоні прийому антикоагулянту та при його відміні, а отже, попередженні рецидивів тромбозу.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування венозних та артеріальних тромбозів, який включає медикаментозну терапію з використанням антикоагулянту, згідно з корисною моделлю, додатково визначають вміст загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛППНЩ на початку, в процесі лікування і після відміни антикоагулянтної терапії та в залежності від виявлених їх концентрацій доповнюють лікування призначенням терапії:

- при підвищеному рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності та нормальному рівні тригліцеридів - призначають статини;

- при підвищеному рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької та понаднизької щільності та підвищеному рівні тригліцеридів - призначають комбінацію статинів та фібратів;

- при нормальному рівні загального холестерину та підвищеному рівні ліпопротеїдів низької щільності та підвищеному рівні тригліцеридів - призначають статини та/або фібрати;

- при значно підвищеному рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької та понаднизької щільності та підвищеному рівні тригліцеридів призначають комбінацію статинів та фібратів та застосовують методу екстракорпоральної гемокореції (плазмаферез).

В залежності від виявлених концентрацій загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛППНЩ доповнення стандартної схеми антикоагулянтної терапії гіполіпемічною фармакотерапією для зниження вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛППНЩ має призвести до поліпшення функції ендотелію, зниження агрегації еритроцитів та тромбоцитів, зниження активації процесів гемокоагуляції, явищ гострого системного запалення.

Наприклад, статини впливають на формування тромбу, на здатність еритроцитів до деформації, на рівень інгібітора-1 активатора плазміногену (PAI-1) та на концентрацію фібриногену, при цьому можливі значні різниці в якостях між молекулами різних препаратів. Так, при аналізі результатів дослідження PROVE IT-TIMI 22 показано, що правастатин зменшує рівень С-реактивного білка та викликає зменшення ризику тяжких проявів серцево-судинних захворювань, пов'язаний з цим маркером запалення (Ridker P.M. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy / P.M. Ridker, C.P. Cannon, D. Morrow et al. // N. Engl. J. Med. - 2005. - V. 352, №. 1. - P. 20-28. Nissen S.E. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen et al. // N. Engl. J. Med. - 2005. - V. 352, №. 1. - P. 29-38. Ridker P.M. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial / P.M. Ridker, D.A. Morrow, L.M. Rose et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - V. 45. - №. 10. - P. 1644-1648).

Фібрати підвищують катаболізм багатих тригліцеридами ліпопротеїдів, збільшують експресію гена протеїну, який переносить жирні кислоти, що викликає прискорення окиснення жирних кислот, знижують синтез та стимулюють деградацію частинок ЛППНЩ із вторинним зниженням рівня ЛПНЩ (на 10-15 %), тригліцеридів (до 40 %), та підвищенням концентрації ЛПВЩ (на 15-20 %). (Shek A., Ferrill M.J. Statin-fibrate combination therapy // Ann. Pharmacother. 2001. - V.35. - P. 908-917). Фібрати, зокрема фенофібрат, знижують активність факторів, які викликають дисфункцію ендотелію, а саме системного запалення (прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНО- α та тканинного фактора в макрофагах), інгібують активацію ендотеліальних клітин та знижують концентрацію С-реактивного білка, впливають на фактори гемостазу. В контрольованому дослідженні впродовж 2 років терапія фенофібратом асоціювалась із достовірним зниженням концентрації фібриногену на 15 % ($P < 0,001$), (de la Serna G., Cadarso C. Fenofibrate decreases plasma fibrinogen, improves lipid profile, and reduces uricemia // Clin. Pharmacol. Ther. - 1999. V. 66. No. 2. P. 166-172)), що супроводжується поліпшенням реологічних властивостей крові та зниженням агрегації тромбоцитів. Фібрати також знижують рівень сечової кислоти в сироватці крові, високі концентрації якої призводять також до дисфункції ендотелію, яка викликає підвищену загрозу тромбоутворення.

Екстракорпоральна гемокорекція (еферентна терапія, плазмаферез) - спрямована зміна білкового, ліпідного, електролітного та газового складу крові шляхом її обробки ззовні організму. Для лікування резистентних до дієтотерапії та фармакотерапії гомозиготної та гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії запропонований аферез ЛПНП - елімінація із плазми апо-В-вміщуючих ліпопротеїдів за рахунок екстракорпоральної адсорбції імуносорбентами або декстринцелюлозою.

Плазмаферез призводить також до нормалізації згортання крові у хворих із потенцією до тромбоутворення шляхом зниження рівня фібриногену та агрегаційної здатності тромбоцитів.

Аналогічних технічних рішень зі схожими ознаками при проведенні патентно-інформаційного пошуку не виявлено.

Спосіб реалізується наступним чином. При лікуванні хворих на венозні та артеріальні тромбози шляхом медикаментозної терапії з використанням антикоагулянтів додатково визначають вміст загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛППНЩ на початку, в процесі лікування і після відміни антикоагулянтної терапії. В залежності від виявлених їх концентрацій доповнюють лікування призначенням терапії:

1) при виявленні підвищеного рівня загального холестерину (більше 6,2 ммоль/л) та ліпопротеїдів низької щільності (більше 4,0 ммоль/л) та нормального рівня тригліцеридів (менше 1,7 ммоль/л) антикоагулянтну терапію доповнюють призначенням статинів (наприклад аторвастатин, правастатин, розувастатин та ін.);

2) при виявленні підвищеного рівня загального холестерину (більше 5,2 ммоль/л) та ліпопротеїдів низької (більше 4,0 ммоль/л) та понизької щільності (більше 1,0 ммоль/л) та підвищеного рівня тригліцеридів (більше 2,2 ммоль/л) антикоагулянтну терапію доповнюють призначенням комбінації статинів та фібратів;

3) при виявленні нормального рівня загального холестерину (менше 5,2 ммоль/л) та підвищеного рівня ліпопротеїдів низької щільності (більше 4,0 ммоль/л) та підвищеного рівня тригліцеридів (більше 2,2 ммоль/л) антикоагулянтну терапію доповнюють призначенням статинів та/або фібратів;

4) при виявленні значно підвищеного рівня загального холестерину (більше 6,2 ммоль/л), ліпопротеїдів низької (більше 4,8 ммоль/л) та понизької щільності (більше 2,0 ммоль/л) та підвищеного рівня тригліцеридів (більше 4,5 ммоль/л) антикоагулянтну терапію доповнюють призначенням комбінації статинів та фібратів та застосуванням методу екстракорпоральної гемокорекції (плазмаферезу).

(Згідно Клінічного протоколу Надання медичної допомоги хворим із дисліпідеміями (Серцево-судинні захворювання. Класифікація стандарти діагностики та лікування / За ред... В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. - К., 2007. - С. 67-70).

Таким чином, виконання способу за корисною моделлю дозволяє запобігти тромбоутворенню шляхом забезпечення менш швидкого згортання крові у пацієнта, ніж в нормі, і забезпечує недопускання нових тромбоутворень, також усунення передумов формування станів підвищеної загрози тромбоутворення.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування артеріальних і венозних тромбозів, який включає медикаментозну терапію з використанням антикоагулянту, який **відрізняється** тим, що додатково визначають вміст

- загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛППНЩ в сироватці крові на початку, в процесі лікування і після відміни антикоагулянтної терапії та в залежності від виявлених їх концентрацій доповнюють лікування призначенням терапії: при підвищеному рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності та нормальному рівні тригліцеридів призначають статини; при
- 5 підвищеному рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької та понаднизької щільності та підвищеному рівні тригліцеридів призначають комбінацію статинів та фібратів; при нормальному рівні загального холестерину та підвищеному рівні ліпопротеїдів низької щільності та підвищеному рівні тригліцеридів призначають статини та/або фібрати; при значно підвищеному
- 10 рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької та понаднизької щільності та підвищеному рівні тригліцеридів призначають комбінацію статинів та фібратів та застосовують метод екстракорпоральної гемокорекції (плазмаферез).

Комп'ютерна верстка І. Миرونенко

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