



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88503

(13) U

(51) МПК

A61K 31/60 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 07876	(72) Винахідник(и):	Запровальна Ольга Євгенівна (UA), Бондар Тетяна Миколаївна (UA), Ткаченко Ольга Віталіївна (UA)
(22) Дата подання заявки:	20.06.2013	(73) Власник(и):	ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ НАМН УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2-А, м. Харків, 61039 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.03.2014	(74) Представник:	Беседіна Алла Семенівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2014, Бюл.№ 6		

(54) СПОСІБ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНИХ ПРЕПАРАТІВ У ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ З АСПІРИНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

(57) Реферат:

Спосіб призначення антитромбоцитарних препаратів у терапії хворих на хронічні форми ішемічної хвороби серця з аспіринорезистентністю, у якому у складі комплексної терапії хронічних форм ішемічної хвороби серця призначають як антитромбоцитарний препарат ацетилсаліцилову кислоту (АСК), при цьому до початку лікування у хворих оцінюють індивідуальну чутливість до АСК. Крім цього, індивідуальну чутливість до АСК оцінюють у пацієнтів, які у догоспітальний період приймали АСК, для цього у сечі визначають концентрацію стабільного метаболіту тромбоксану A_2 , 11-дегідротромбоксану TxB_2 , і, якщо концентрація 11-дегідротромбоксану TxB_2 у сечі більше або дорівнює 3,0 нг/мг креатиніну, свідчать про наявність резистентності до АСК, яка проявляється зниженим пригніченням активності тромбоцитів у пацієнтів, які приймають даний препарат, і додатково до АСК призначають клопідогрель, при цьому антитромботичні препарати призначають у ефективних терапевтичних дозах з постійним моніторингом аспіринорезистентності на тлі регулярного прийому АСК на черговому етапі обстеження кожні 3 місяці.

UA 88503 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії, і може бути використана кардіологами, терапевтами, кардіохірургами, сімейними лікарями для індивідуального підбору антитромбоцитарних препаратів у терапії хворих, зокрема при хронічних формах ішемічної хвороби серця (ІХС) (стабільна стенокардія напруження, післяінфарктний кардіосклероз) та наявності аспіринорезистентності.

Відомо, що призначення у складі базової терапії ІХС ацетилсаліцилової кислоти (АСК) як антитромбоцитарного препарату дозволяє на 25 % знизити ризик розвитку серцево-судинних подій (Antithrombotic Trialists Collaboration; Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. - 2002. - Vol. 324. - P. 71-86). Поряд з накопиченими даними про позитивний вплив АСК на перебіг захворювання з'являються дані про її неефективність у окремих груп пацієнтів. Так, за даними популяційних досліджень з 20 млн хворих, які приймали АСК для профілактики інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту, виявлено близько 250 тис. хворих, у яких за різними методами була відсутня чутливість до АСК, що пов'язують з варіабельністю індивідуальної відповіді на АСК та з так званим феноменом аспіринорезистентності (AP) (Kuzniatsova N., Shantsila E., Blann A., Lip G.Y. A contemporary viewpoint on 'aspirin resistance' // Ann. Med. - 2012. - Vol. 44(8). - P. 773-783. doi: 10.3109/07853890.2011.605388.). При цьому у аспіринорезистентних хворих серцево-судинні події відбуваються у три рази частіше, ніж у аспіриночутливих осіб. Оскільки на теперішній час відсутні рекомендації щодо призначення антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів і наявністю аспіринорезистентності, необхідним є розробка патогенетично обґрунтованих способів призначення антитромбоцитарних препаратів саме у цієї категорії хворих.

Відомий спосіб лікування хворих на хронічні форми ІХС (див. М.І. Лутай, Л.Ф. Лисенко Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. // Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. - Київ, 2008), у якому, у складі комплексної терапії ІХС із застосуванням антиангінальних (нітрати та бета-адреноблокатори), антигіпертензивних (ІАПФ та ін.), гіполіпідемічних (статиїни) препаратів, всім пацієнтам, які не мають медичних протипоказань (індивідуальна непереносимість аспірину, наявність шлунково-кишкової кровотечі), призначають як антитромбоцитарний препарат ацетилсаліцилову кислоту (АСК) (діапазон доз 81-162 на добу) для постійного прийому. При наявності медичних протипоказань до АСК або при тахіфілаксії як антитромбоцитарний препарат замість АСК призначають клопідогрель 75 мг/добу. Згідно з діючими рекомендаціями, подвійну терапію АСК та клопідогрелем призначають пацієнтам лише за регламентованими медичними показаннями: після гострих коронарних подій (ІМ, нестабільна стенокардія), проведення кардіохірургічних втручань, ангіопластики та стентування коронарних артерій строком принаймні на рік.

Недоліком можна вважати те, що у способі не передбачається оцінка індивідуальної чутливості до призначення АСК, окрім урахування наявності або відсутності медичних протипоказань, що знижує об'єктивність призначення препарату. Крім цього, оцінка резистентності до АСК в значній мірі гальмується відсутністю в клініці методів її адекватної оцінки.

Відомий "Спосіб диференційованого призначення антиагрегантів у терапії хворих на ішемічну хворобу серця" (див. Патент України № 11852u, опубл. 16.01.2006. Бюл. № 1, 2006 р.), вибраний за прототип, який включає дослідження до початку лікування індивідуальної чутливості до антиагрегантів з використанням методики агрегації тромбоцитів *in vitro*. При цьому як оціночний критерій аспіринорезистентності визначають та здійснюють кількісну оцінку за формулою (розробленою авторами) сумарного індексу адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (CIAT) до та після введення антиагрегаційного препарату (ацетилсаліцилової кислоти (АСК)) та індуктора агрегації (адреналіну) у паралельні проби крові. І при певних визначених значеннях CIAT, у порівнянні з контрольною пробою, диференційовано призначають або АСК, або тієнопридин (клопідогрель), або їх комбінацію.

Завдяки проведенню оцінки індивідуальної чутливості до призначення АСК у способі-прототипі забезпечується можливість виявляти до початку лікування групу хворих з аспіринорезистентністю та диференційовано призначати препарати антитромбоцитарної терапії.

Але недоліком є те, що визначення як оціночного критерію аспіринорезистентності адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, недостатньо достовірно та опосередковано відображає антиагрегаційні можливості АСК. Це пояснюється тим, що антитромбоцитарний ефект АСК обумовлений блокуванням іншого механізму агрегації, а саме: безпосереднім блокуванням ЦОГ-1-залежного утворення тромбоксану A2 та, відповідно, арахідонат-залежної

агрегації тромбоцитів. Крім цього метод інвазивний, не стандартизований, складний, вимагає наявності агрегометра та висококваліфікованого персоналу, що дозволяє його використовувати лише для наукових досліджень.

В основу корисної моделі поставлена задача - забезпечити більш достовірну та спрощену оцінку індивідуальної чутливості до АСК до початку лікування, що надасть можливість при використанні у медичній практиці здійснити патогенетично обґрунтований та адекватний підбір антитромбоцитарних препаратів у комплексній терапії хворих на хронічні форми ІХС з наявністю аспіринорезистентності. А це дозволить покращити прогноз (зменшити смертність та нефатальні серцево-судинні ускладнення) та підвищити ефективність лікування цієї категорії хворих у цілому.

Задача вирішується у способі призначення антитромбоцитарних препаратів у терапії хворих на хронічні форми ішемічної хвороби серця з аспіринорезистентністю, у якому у складі комплексної терапії хронічних форм ішемічної хвороби серця призначають як антитромбоцитарний препарат ацетилсаліцилову кислоту (АСК), при цьому, до початку лікування у хворих оцінюють індивідуальну чутливість до АСК.

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

- індивідуальну чутливість до АСК оцінюють у пацієнтів, які у догоспітальний період приймали АСК;

- для цього у сечі визначають концентрацію стабільного метаболіту тромбоксану A_2 , 11-дегідротромбоксану B_2 (TxB_2);

- і, якщо концентрація 11-дегідро TxB_2 у сечі більше або дорівнює 3,0 нг/мг креатиніну, свідчать про наявність резистентності до АСК, яка проявляється зниженням пригнічення активності тромбоцитів у пацієнтів, які приймають даний препарат, і додатково до АСК призначають клопідогрель, при цьому антитромботичні препарати призначають у ефективних терапевтичних дозах з постійним моніторингом аспіринорезистентності на тлі регулярного прийому АСК на черговому етапі обстеження кожні 3 місяці.

Вибір як критерію для оцінки індивідуальної чутливості до АСК концентрації стабільного метаболіту тромбоксану A_2 11-дегідро TxB_2 , згідно з корисною моделлю, забезпечує більш вірогідну її оцінку. Це обумовлено тим, що АСК безпосередньо блокує механізм агрегації тромбоцитів, пов'язаний з метаболізмом арахідонової кислоти, що вивільнюється з мембран фосфоліпідів, та призводить до утворення тромбоксану A_2 , який швидко перетворюється у стабільний метаболіт 11-дегідро TxB_2 (див. Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M. Cyclooxygenases 1 and 2. //Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 1998. - Vol. 38. - P. 97-120). Тому визначення концентрації 11-дегідро TxB_2 забезпечить оцінку саме тромбоксанового шляху активації тромбоцитів та більш об'єктивно відобразить дезагрегаційні можливості АСК. Незважаючи на те, що оціночний критерій може бути визначений у ряді біологічних рідин, більш доцільним є його визначення у сечі. Це пояснюється тим, що визначення у крові може дати хибні результати, оскільки тромбоцити можуть бути активовані під час забору крові та продовжувати вивільняти тромбоксани в пробірці, що може негативно впливати на результати аналізу.

Новим є те, що вибір та кількісна оцінка (за власними даними оригінальних досліджень (дані НДР) концентрації стабільного метаболіту тромбоксану A_2 , 11-дегідротромбоксану TxB_2 , у сечі забезпечить можливість при використанні у медичній практиці на початку лікування здійснювати більш достовірну оцінку індивідуальної чутливості до АСК простим, відтворюваним та неінвазивним методом. А це дозволить у аспіринорезистентних хворих здійснювати адекватну корекцію антитромбоцитарних препаратів у комплексній терапії хронічних форм ІХС, зменшити смертність та нефатальні серцево-судинні події та підвищити ефективність лікування цієї категорії в цілому.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ „Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України". Обстежено 60 хворих (60 % чоловіків і 40 % жінок у віці від 45 до 74 років (середній вік $55,56 \pm 1,28$ років) хворих на хронічні форми ІХС, зокрема 56 хворих зі стабільною стенокардією напруження 2-3 класу. При обстеженні у 5 хворих виявлена наявність аспіринорезистентності та призначена патогенетично обґрунтована та адекватна (подвійна) антитромбоцитарна терапія.

Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статичної програми Statistical. Вірогідність різниць оцінювали за критерієм 1-Стьюдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

При лікуванні хворих зі встановленими хронічними формами ГХС, зокрема при лікуванні хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження, у складі комплексної терапії із застосуванням антиангінальних (нітрати та бета-адреноблокатори), антигіпертензивних (ІАПФ

та ін.), гіполіпідемічних препаратів (стати́ни), призначають як антитромбоцитарний препарат ацетилсаліцилову кислоту (АСК) (діапазон доз 81-162 на добу) для постійного прийому. При цьому до початку лікування у хворих оцінюють індивідуальну чутливість до АСК з виявленням групи хворих з аспіринорезистентністю.

Згідно з корисною моделлю індивідуальну чутливість до АСК оцінюють у пацієнтів, які у догоспітальний період приймали АСК. Для цього у сечі визначають концентрацію стабільного метаболіту тромбоксану A_2 , 11-дегідротромбоксану TxB_2 , відомим імунферментним методом (див. P.Tijssen Practice and Theory of enzyme immunoassays. - Amsterdam: Elsevier, 1985.) При цьому сечу збирають у пробірку, що містить інгібітор простагландин синтетази (індометацин або меклафенамінова кислота) в концентрації 10 мкг/мл. До проведення аналізу зразки зберігають при $-20^{\circ}C$. Для аналізу використовують 100 мкл сечі без розведення. Концентрацію 11-дегідротромбоксану TxB_2 розраховують в нг/мг креатиніну.

Якщо концентрація 11-дегідротромбоксану TxB_2 у сечі на тлі регулярного прийому АСК більш або дорівнює 3,0 нг/мг креатиніну, свідчать про наявність резистентності до АСК, яка проявляється зниженням пригнічення активності тромбоцитів у пацієнтів, які приймають даний препарат, і додатково до АСК (у дозі 75 мг/добу) призначають клопидогрель у дозі 75 мг/добу. При цьому здійснюють постійний моніторинг аспіринорезистентності на тлі регулярного прийому АСК на черговому етапі обстеження, кожні 3 місяці.

Відтворюваність результатів при використанні способу, що заявляють, у клінічній практиці - 95 %.

Можливість використання корисної моделі у медичній практиці підтверджується на прикладах з хворими зі стабільною стенокардією напруження або з післяінфарктним кардіосклерозом та з наявністю аспіринорезистентності.

Приклад 1. Хворий Д., 54 р. (історія хвороби 1972) госпіталізований в клініку Інституту терапії зі скаргами на давлючий біль за грудиною при ході на дистанцію до 300 метрів, який припиняється при застосуванні нітрогліцерину через 1-2 хвилини, а також виникає, при ході з прискоренням.

Анамнез. В 2006 році переніс гострий Q-негативний нижній інфаркт міокарда. Після ІМ залишалася стенокардія напруги II функціонального класу. Приймав бета-блокатори (карведілол), статини (аторвастатин) та ацетилсаліцилову кислоту (аспірин). Протягом наступного часу стан хворого неодноразово погіршувався; щорічно 1-2 рази на рік перебіг ускладнювався розвитком нестабільної стенокардії.

Діагноз був уточнений на підставі скарг, анамнезу, об'єктивного огляду, даних додаткових методів дослідження (загальні та біохімічні дослідження, інструментальні методи - ЕКГ, УЗД та ВЕМ). Діагноз: стенокардія напруги III функціональний клас; післяінфарктний (2006 р. Q-негативний інфаркт міокарда) кардіосклероз; гіпертонічна хвороба III ступеня, 1 стадія, високий серцево-судинний ризик; серцева недостатність 1 стадії.

Згідно з встановленим діагнозом хворому у складі комплексної терапії призначають антиангінальні (бета-адреноблокатори - бісопролол 5 мг на добу до досягнення цільової ЧСС), антигіпертензивні (раміприл 10 мг на добу), гіполіпідемічні (аторвастатин 20 мг на добу) препарати. Оскільки хворий у догоспітальний період тривало приймав як антитромбоцитарний препарат АСК у дозі 75 мг на добу, тому, згідно з корисною моделлю, до початку лікування оцінюють індивідуальну чутливість до АСК шляхом визначення у сечі концентрації стабільного метаболіту тромбоксану A_2 -11-дегідротромбоксану $B_2(TxB_2)$.

Результати: концентрація 11-дегідротромбоксану TxB_2 становить 3,5 нг/мг креатиніну і збільшена відносно оціночного критерію (3,0 нг/мг креатиніну) на 16,6 %, що свідчить про наявність резистентності до АСК, яка проявляється зниженням пригнічення активності тромбоцитів у хворого, який приймає даний препарат, тому додатково до АСК призначають клопидогрель у дозі 75 мг на добу з постійним моніторингом аспіринорезистентності на тлі регулярного прийому АСК на черговому етапі обстеження кожні 3 місяці. За даними річного спостереження за хворим з визначена ефективність призначеної подвійної антитромбоцитарної терапії: додавання клопидогрелю до АСК не призвело до розвитку геморагічних ускладнень та тромбоцитопенії, та сприяло запобіганню розвитку серцево-судинних подій. За період спостереження дестабілізації перебігу ІХС не відзначалося.

Приклад 2.

Пацієнт К., 66 років, госпіталізований у клініку Інституту терапії зі скаргами на стискуючий біль за грудиною, що виникає у спокої та при незначному навантаженні (ходьба 500 метрів) та проходить самостійно при зупиненні навантаження.

Анамнез. Із анамнезу відомо, що ангінозні приступи з'явилися протягом останніх двох років і хворий з метою лікування стабільної стенокардії та профілактики серцево-судинних подій

постійно приймав протягом останнього року ацетилсаліцилову кислоту (АСК) 75 мг/добу та стандартну терапію (бета-адреноблокатор бісопролол, гіполіпідемічний препарат аторвастатин) без перерви.

Діагноз був уточнений на підставі скарг, анамнезу, об'єктивного огляду, даних додаткових методів дослідження (загальні та біохімічні дослідження, інструментальні методи - ЕКГ, УЗД та ВЕМ). Діагноз: ІХС, стабільна стенокардія напруження II функціональний клас. СН II-А ст., зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. II функціональний клас.

Згідно з встановленим діагнозом хворому у складі комплексної терапії призначають антиангінальні (бета-адреноблокатори - бісопролол 10 мг на добу до досягнення цільової ЧСС), гіполіпідемічні (аторвастатин 20 мг на добу) препарати. Оскільки хворий у догоспітальний період тривало приймав як антитромбоцитарний препарат АСК у дозі 75 мг на добу, тому, згідно з корисною моделлю, до початку лікування оцінюють індивідуальну чутливість до АСК шляхом визначення у сечі концентрації стабільного метаболіту тромбоксану A_2 , - 11-дегідро TxB_2 .

Результати: концентрація 11-дегідротромбоксану TxB_2 склала 2,52 мг/мг креатиніну і була знижена відносно оціночного критерію (3,0 нг/мг креатиніну) на 16 %, що свідчить про відсутність аспіринорезистентності, тому призначають АСК у дозі 75 мг на добу. За результатами річного спостереження дестабілізації перебігу ІХС не відзначалося, визначена ефективність призначеної антитромбоцитарної терапії. Моніторинг аспіринорезистентності на тлі регулярного прийому АСК здійснюють через рік.

Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці забезпечить більш достовірну та спрощену оцінку індивідуальної чутливості до АСК до початку лікування, що надасть можливість при використанні у медичній практиці здійснити патогенетично обґрунтований та адекватний підбір антитромбоцитарних препаратів у комплексній терапії хворих на хронічні форми ІХС з наявністю аспіринорезистентності. А це дозволить покращити прогноз (зменшити смертність та нефатальні серцево-судинних ускладнення) та підвищити ефективність лікування цієї категорії хворих у цілому.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб призначення антитромбоцитарних препаратів у терапії хворих на хронічні форми ішемічної хвороби серця з аспіринорезистентністю, у якому у складі комплексної терапії хронічних форм ішемічної хвороби серця призначають як антитромбоцитарний препарат ацетилсаліцилову кислоту (АСК), при цьому до початку лікування у хворих оцінюють індивідуальну чутливість до АСК, який **відрізняється** тим, що індивідуальну чутливість до АСК оцінюють у пацієнтів, які у догоспітальний період приймали АСК, для цього у сечі визначають концентрацію стабільного метаболіту тромбоксану A_2 , 11-дегідротромбоксану TxB_2 і, якщо концентрація 11-дегідротромбоксану TxB_2 у сечі більше або дорівнює 3,0 нг/мг креатиніну, свідчать про наявність резистентності до АСК, яка проявляється зниженим пригніченням активності тромбоцитів у пацієнтів, які приймають даний препарат, і додатково до АСК призначають клопідогрель, при цьому антитромботичні препарати призначають у ефективних терапевтичних дозах з постійним моніторингом аспіринорезистентності на тлі регулярного прийому АСК на черговому етапі обстеження кожні 3 місяці.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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