



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93429** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61P 9/00
A61B 17/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 05461	(72) Винахідник(и): Волошина Лариса Олександрівна (UA), Марчук Юлія Федорівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 22.05.2014	(73) Власник(и): БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2014, Бюл.№ 18	

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

(57) Реферат:

Спосіб підвищення ефективності профілактики судинних ускладнень у хворих на остеоартроз шляхом призначення аспірину по 100 мг один раз на добу. Крім цього, при високому ступені ризику васкулярних подій додатково призначають препарат L-аргініну (тівортін) по 5 мл тричі на день впродовж 4-6 тижнів з подальшим переходом на препарат кверцетину по 40 мг двічі на день до 4-6 місяців, а при помірному ступені васкулярних ризиків L-аргінін призначають по 5 мл тричі на день впродовж 3 тижнів, з четвертого тижня подальша профілактика здійснюється кверцетином по 40 мг двічі на день до трьох місяців.

UA 93429 U

Корисна модель належить до галузі медицини і може бути використана в клінічній практиці в ревматології, кардіології, терапії, загальній практиці - сімейній медицині та інших галузях клінічної медицини для профілактики тромбоемболічних судинних ускладнень у хворих на остеоартроз.

5 Відомо, що остеоартроз (ОА) є однією з найбільш актуальних проблем в загальнотерапевтичній практиці [В.М. Коваленко, О.П. Борткевич, 2010; N. Arden. M.C. Nevitt, 2006]. Приблизно 15 % населення у світі хворіє на ОА, при тому майже 65 % із цього числа - люди у віці 60 років та старше. Це захворювання визнано як вікзалежну патологію [А.Л. Верткий и соавт., 2009]. зокрема, у віковій категорії за 70 років на ОА хворіють 80 % осіб. Людям зазначеного віку притаманні також зростаючі за поширеністю та вираженістю такі вікові хвороби як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, цукровий діабет, ожиріння, які мають прогресуючий характер та є основою артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркту міокарда, інсульту, тромбозу судин сітківки очей та ін.).

15 Прогрес в дослідженні біохімічних аспектів патогенезу ішемічної хвороби серця, есенціальної гіпертензії, цукрового діабету, серцевої недостатності та ожиріння показав, що при всіх зазначених патологічних станах розвиваються та прогресують явища атеросклеротичного ураження судин та ендотеліальної дисфункції, які є основою тромбоемболічних ускладнень, а також оксидативного, нітрозитивного стресу. Доведено опосередковане відношення зазначених явищ до патогенезу ОА як місцевої гіпоксії, ішемії, низькоінтенсивного запалення, що посилюють дегенеративно-дистрофічний процес в суглобовому хрящі, субхондральній кістці, синовіальній оболонці та періартикулярних тканинах [Findlay P.M... 2007]. На думку провідних ревматологів [акад. В.А. Насонова. 2009; R. Terkeltaub et al, 2007] вищезазначені метаболічні неспецифічні загально-патологічні процеси мають кумулятивні тенденції за рахунок всіх вищенаведених захворювань, внаслідок чого таку сукупність хвороб об'єднують в поняття "коморбідних захворювань", тобто, що мають певні спільні патогенетичні корені [Ф.И. Белялов, 2012]. З позиції васкулярної патології, включаючи ураження судин в субхондральній кістці та пов'язаних з ними метаболічними порушеннями, з'явилися нові погляди на ОА як системну метаболічну хворобу [S. Apsden, 2008] під назвою "остеоартрит". Профілактику васкулярних ускладнень розглядають як складову частину стандартів лікування ОА [Рекомендації EULAR, 2005; W. Zhang et al. EULAR evidence based recommendations for the management of osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies //Ann. Rheum. Dis., 2005. Vol. 64. - P. 669-681].

30 Одними з ключових симптоматичних засобів лікування ОА є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які здатні провокувати вищезазначені судинні ускладнення та є додатковою причиною загроз погіршення дієздатності хворих на ОА, їх якості життя.

35 Прототипом є спосіб профілактики васкулярних ускладнень у хворих на ОА за Рекомендаціями Європейської ліги ревматологів (EULAR) 2005 року з визначення ступенів їх ризику та відповідного диференційованого призначення неселективних чи селективних НПЗП та малих доз аспірину [Рекомендації EULAR, 2005; W. Zhang et al. EULAR evidence based recommendations for the management of osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies //Ann. Rheum. Dis., 2005. Vol. 64. - P. 669-681]. Зокрема, виділяють низький рівень васкулярного ризику (менше 1 %), при якому немає потреби призначати низькі дози аспірину, помірний (ризик судинних подій 1-3 %), при якому можна призначати неселективні чи селективні НПЗП одночасно з низькими дозами аспірину, та високий (вище 3 %), при якому можливе призначення тільки селективних (інгібітори ЦОГ-2) НПЗП в поєднанні з інгібіторами протонної помпи + низькі дози аспірину.

40 Недоліком прототипу-способу є впливи низьких доз аспірину переважно на реологічні властивості крові та їх дезагрегантна дія. Цей препарат не здатний належно впливати на ендотеліальну дисфункцію, метаболічні та системні регуляторні порушення в організмі при високих ступенях васкулярного ризику. Крім цього, у пацієнтів старших вікових груп можливі шлунково-кишкові кровотечі, спричинені дією навіть низьких доз аспірину, особливо якщо в анамнезі були рецидивуючі виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки, а на момент розгляду ситуації профілактики васкулярних подій мають місце атрофічні явища гастродуоденальної слизової оболонки. Обтяжуючими факторами виникнення васкулярної події можуть бути метаболічні ураження міокарда з явищами серцевої недостатності, порушень серцевого ритму, діабетичні макро- і мікроангіопатії, гіперхолестеринемія.

55 В основу корисної моделі поставлено задачу диференційованого підвищення ефективності профілактики васкулярних подій залежно від ступеня ризику васкулярних порушень.

Спільними ознаками прототипу та способу є застосування базисного стандартного лікувального комплексу з приводу ОА та аспірину як засобу профілактики васкулярних ускладнень, в тому числі від застосування НПЗП.

Відмінними ознаками прототипу та корисної моделі є те, що з метою надійного запобігання судинним ускладненням при високому ступені васкулярних порушень призначається препарат багатогранної метаболічної та поліорганної дії L-аргініну (тівортін, Юрія-Фарм, Україна) до 4-6 тижнів, при середньому ступені - 3-4 тижні з переходом на препарат судинно-метаболічної, антиоксидантної та репаративної дії кверцетину.

Визначення термінів: остеоартроз, васкулярний ризик, профілактика.

Теоретичні передумови здійснення способу, що заявляється.

L-аргінін - напівнезамінима амінокислота, основний попередник оксиду азоту (NO). Доведено, що NO бере активну участь в регуляції судинного тонуусу і кровотоку, артеріального тиску, системної і регіонарної гемодинаміки, стимулює синтез ендотеліального фактора росту та ангіогенез, зменшує апоптоз при атеросклерозі [X.M. Макаров, 2005; J. Cooke et al, 2012], має антиоксидантні властивостями [Z. Schulz, 2003]. Основною причиною дефіциту NO є зниження в ендотеліальних клітинах його попередника L-аргініну [X.M. Макаров, 2005].

Доведено, що є два способи підвищення синтезу NO: збільшення в ендотеліальних клітинах концентрації L-аргініну і/або підвищення експресії ендотеліальної NO-синтази шляхом застосування антиоксидантів [K. Esposito et al, 2003; F. Nigris et al, 2003]. На теперішній час одним із найбільш ефективних, безпечних і легко здійснюваних в умовах клінічних установ методом підвищення рівня NO, усунення його дефіциту вважається введення в організм L-аргініну.

Встановлено позитивні ефекти застосування L-аргініну при лікуванні артеріальної гіпертензії, атеросклеротичних судинних ураженнях, серцевій недостатності, стенокардії, фібриляції передсердь, у хворих на цукровий діабет, ожиріння [Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // Журн. АМН Украины. - 2004. - № 10. - С. 340-352].

З наведених наукових фактів видно, що препарати L-аргініну ефективні при найбільш поширених захворюваннях, які, як правило, є супутніми захворюваннями у хворих на остеоартроз.

Кверцетин - один з найбільш поширених високоактивних біофлавоноїдів, притаманний більшості лікарських рослин. Численними дослідженнями [Н.П. Максютіна, 1999, Т.О. Ілащук, 2007] доведено, що кверцетину притаманні виражені антиоксидантні, капілярозміцнювальні, цитопротективні, репаративні, кардіо-, гастроентеропротективні, дезагрегантні властивості, здатність сприятливо впливати на кістковий метаболізм і ангіогенез. В останні роки з нього створена водорозчинна форма корвітин (Борщагівський ХФЗ), яка успішно випробувана в лікуванні хворих на інфаркт міокарда, хронічні форми ішемічної хвороби серця, серцеву недостатність [О.М. Сичев, 2005, 2010], а кверцетин - при лікуванні гастродуоденітів, виразкової хвороби, цирозів печінки. Більшість із зазначених хвороб часто супутні остеоартрозу.

Отже, L-аргінін та кверцетин мають спільні метаболічні поліорганні системні позитивні ефекти, але різні механізми дії, що доповнюють один одного. Оскільки L-аргінін, як попередник NO, має більш швидку та потужнішу системно-метаболічну дію, в тому числі на агрегантний стан крові, в корисній моделі він використовується в системі протидії васкулярним ризикам на першому етапі (загострення остеоартрозу) як стартовий базовий засіб впродовж часу, необхідного для суттєвого регресу клінічних проявів супутніх захворювань, особливо явищ ішемії та гіпоксії

Поставлена задача вирішується наступним чином:

1. При високому ступені васкулярних ризиків (наявність виражених проявів 2-3 захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, метаболічного синдрому з ожирінням II ступеня, можливого субклінічного гіпотиреозу з біохімічними явищами оксидативного та нітрозитивного стресів) стартовий етап профілактики починається з призначення інфузійно впродовж 5-7 днів препаратів L-аргініну (наприклад, тівортін по 100 мл Юрія-Фарм, Україна), а потім per os по 5 мл тівортіну (1 мірна ложка) 3-4 рази на день за 10-15 хвилин до прийому їжі впродовж 4-6 тижнів, та малі дози (100 мг) аспірину після прийому їжі на ніч (постійно). З 5-7-го тижня хворому замість тівортіну призначається кверцетин-гранули (або квертин таблетки 0,04) по 1 пакетику (таблетці) в 30-50 мл теплої води за 30 хвилин до прийому їжі двічі на день до 4-6 місяців + аспірин (100 мг). За стану ремісії ОА та відсутності клініки кардіальної патології подальша профілактика васкулярних ризиків здійснюється тільки аспірином (пожиттєво).

2. При помірному ступені васкулярних ризиків (наявність помірних проявів 2-3 захворювань серцево-судинної системи, ожиріння I ступеня чи надмірна маса тіла, помірні оксидативні та

нітрозитивні порушення, без ознак гіпотиреозу) стартовий етап профілактики васкулярних порушень починається з призначення препаратів L-аргініну (наприклад, тівортін) per os по 5 мл 3 рази на день впродовж 3 тижнів + аспірин низькі дози (100 мг), з 4-го тижня - кверцетин-гранули (або квертин таблетки) по 1 пакетику 1-2 рази на день (2 рази на день особам старше 60 років); розчинивши в теплій воді (30-50 мл) за 30 хвилин впродовж 3-4 тижнів + аспірин в низьких дозах (100 мг) ввечері після прийому їжі та в подальшому перехід на пожиттєву профілактику аспірином в тих же дозах.

Апробація способу підвищення ефективності профілактики васкулярного ризику у хворих на ОА проведена у 82 хворих.

З них 42 пацієнти склали основну групу, 40 групу контролю. Для більшої переконливості в позитивних ефектах запропонованого методу в основну групу включені пацієнти з високим та помірним ступенями васкулярних ризиків. Критеріями оцінки ефективності запропонованого способу профілактики були клінічні ознаки (початок регресу клінічних проявів серцево-судинних захворювань (ССЗ), рівень артеріального тиску) та динаміка змін оксиду азоту в крові [П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева, И.А. Гавриленко, Оксид азота и перекисное окисление липидов как фактора эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Биол. экспер. биол. мед. 2000. - № 7. - С. 6-9].

Тривалість клініко-біохімічного контролю й інтенсивного спостереження склала два місяці, до 6 місяців - диспансерне спостереження в поліклінічних умовах.

Таблиця

Порівняльна характеристика методів профілактики васкулярних подій у хворих основної та контрольної групи

Критерії ефективності	Здорові, n=20	Група високого васкулярного ризику, n=18	Група помірного васкулярного ризику, n=24	Група контролю, n=40
1. Початок регресу клінічних проявів ССЗ	-	7-8 день	5-6 день	10-12 день
2. Рівень артеріального тиску (чисельник - до лікування, знаменник - через 1 місяць лікування)	127,0±3,22	168,4±6,74* 142,4±3,56**	159,6±5,18* 139,4±3,22**	166,8±4,56* 158,2±4,18*
3. NO-загальний мг/мл	2,41±0,5	1,12±0,01* 1,76±0,01*	1,32±0,02* 1,98±0,01***	1,21±0,01* 1,46±0,02****
4. NO ₂ мг/мл	0,38±0,01	0,14±0,01* 0,31±0,01*	0,16±0,01* 0,33±0,01**	1,21±0,01* 1,46±0,02****
4. NO ₃ мг/мл	2,01±0,05	1,38±0,02* 1,72±0,01*	1,42±0,02* 1,87±0,03***	1,41±0,03* 1,59±0,02****

Примітка:

* - достовірність відмінності показників порівняно зі здоровими;

** - достовірність відмінності показників до і після лікування;

*** - достовірність відмінності після лікування в основній і контрольній групах.

Дані таблиці засвідчують, що клінічні критерії ефективності є непереконаливими через їх суб'єктивність з боку хворих, проте вимірювання артеріального тиску вказує на вірогідне покращення та досягнення цільового значення його рівня за міжнародними критеріями. Більш переконаливими є динаміка показників системи NO крові, які у всіх групах спостереження до лікування були вірогідно гіршими, ніж у здорових. Через 2 місяці лікування за запропонованим способом в обох підгрупах основної групи досягнуто вірогідного покращення, в той час як в групі контролю цього не спостерігалось, при цьому показники після лікування в даній групі були вірогідно гіршими, ніж в обох підгрупах основної групи. Проте, рівні загального NO₂ та NO₃ в крові в основній групі все ж таки вірогідно були гірші, ніж у здорових, що є свідченням потреби продовжувати прийом вибраних препаратів більш тривало, що підтверджено позитивними результатами диспансерного спостереження (позитивна динаміка клінічних проявів супутніх уражень серцево-судинної системи, гастропатій, відсутність рецидивів ІХС).

Технічний результат. Запропонований спосіб профілактики васкулярних подій у хворих на остеоартроз з високим та помірним ризиком васкулярних подій дає змогу покращити загальні

результати лікування цього контингенту хворих, зменшити прояви артеріальної гіпертензії, нитрозитивних порушень в крові як патогенетичної основи тромбоемболічних ускладнень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб підвищення ефективності профілактики судинних ускладнень у хворих на остеоартроз шляхом призначення аспірину по 100 мг один раз на добу, який **відрізняється** тим, що при високому ступені ризику васкулярних подій додатково призначають препарат L-аргініну (тівортін) по 5 мл тричі на день впродовж 4-6 тижнів з подальшим переходом на препарат кверцетину по 40 мг двічі на день до 4-6 місяців, а при помірному ступені васкулярних ризиків L-аргінін призначають по 5 мл тричі на день впродовж 3 тижнів, з четвертого тижня подальша профілактика здійснюється кверцетином по 40 мг двічі на день до трьох місяців.
- 10

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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