



(51) МПК

A61K 35/56 (2006.01)*A61P 3/06* (2006.01)*A23L 1/29* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007109006/14, 12.03.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.03.2007

(45) Опубликовано: 10.11.2008 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. - Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. - М., 2004, с.13-22, 27. RU 2195949, C2, 10.01.2003. Исследования в области физико-химической биологии и биотехнологии. Тезисы докладов II региональной научной конференции, 19-21 (см. прод.)**

Адрес для переписки:

690002, Приморский край, г.Владивосток, ГСП,
пр-кт Острякова, 2, ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава,
патентный отдел, Г.А. Николаенко

(72) Автор(ы):

Потапов Владимир Николаевич (RU),
Лупач Наталья Михайловна (RU),
Веселкина Елена Юрьевна (RU),
Хлудеева Елена Альфредовна (RU),
Артюков Александр Алексеевич (RU),
Курика Александр Васильевич (RU),
Козловская Эмма Павловна (RU),
Рассказов Валерий Александрович (RU),
Долгих Сергей Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Владивостокский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава) (RU),
Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН) (RU)

(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к эндокринологии, и может быть использовано для коррекции нарушения липидного обмена. Способ включает диету, дозированные физические нагрузки и использование биологически активной добавки к пище «Тимарин» в дозе 5 мл 2 раза в день до еды ежемесячными курсами в течение 21

дня. Способ позволяет, ингибируя синтез холестерина в гепатоцитах и стимулируя синтез желчных кислот гепатоцитами (через увеличение доставки холестерина в составе липопротеидов высокой плотности), улучшить показатели липидного профиля с нормализацией оксидантного статуса. 2 табл.

(56) (продолжение):

декабря, 2006. - Владивосток, с.26, 133. КЛЮЕВ М.А. Справочник "Лекарственные средства", 2001. ЗАКИРОВА А.Н. Антиоксидант гистохром: влияние на перекисное окисление липидов и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией. - Терапевтический архив, 1996, №8. - с.12-14.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 35/56 (2006.01)*A61P 3/06* (2006.01)*A23L 1/29* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2007109006/14, 12.03.2007

(24) Effective date for property rights: 12.03.2007

(45) Date of publication: 10.11.2008 Bull. 31

Mail address:

690002, Primorskij kraj, g.Vladivostok, GSP,
pr-kt Ostrjakova, 2, GOU VPO VG MU Roszdrava,
patentnyj otdel, G.A. Nikolaenko

(72) Inventor(s):

Potapov Vladimir Nikolaevich (RU),
Lupach Natal'ja Mikhajlovna (RU),
Veselkina Elena Jur'evna (RU),
Khludeeva Elena Al'fredovna (RU),
Artjukov Aleksandr Alekseevich (RU),
Kurika Aleksandr Vasil'evich (RU),
Kozlovskaja Ehmna Pavlovna (RU),
Rasskazov Valerij Aleksandrovich (RU),
Dolgikh Sergej Nikolaevich (RU)

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovaniya
"Vladivostokskij gosudarstvennyj meditsinskij
universitet Federal'nogo agentstva po
zdravookhraneniu i sotsial'nomu razvitiju"
(GOU VPO VG MU Roszdrava) (RU),
Tikhookeanskij institut bioorganicheskoj
khimii Dal'nevostochnogo otdelenija
Rossijskoj akademii nauk (TIBOKh DVO RAN) (RU)

(54) **METHOD OF LIPID METABOLIC DISORDER CORRECTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; endocrinology.

SUBSTANCE: method includes diet, graduated
physical exercises and application of
biologically active food additive "Timarine"
dosed 5 ml 2 times a day before meal within
monthly courses within 21 days. Method inhibits

cholesterol synthesis in hepatocytes and
stimulates hepatocyte synthesis of bile acids
through higher delivery of cholesterol within
high-density lipoproteids.

EFFECT: improved lipid profile indices with
normalisation of oxidant status.

1 ex, 2 tbl

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, профилактической медицине, и касается способов коррекции нарушения липидного обмена у больных, страдающих различными заболеваниями.

Многочисленные экспериментальные, эпидемиологические и клинические исследования, проведенные в течение последних 50 лет, не оставляют сомнений о влиянии нарушений липидного спектра крови на развитие атеросклероза, заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний. В настоящее время гиперхолестеринемия считается признанным фактором риска атеросклероза и ИБС. В то же время повышение только общего холестерина крови (гиперхолестеринемия) не является единственным нарушением липидного обмена и фактором риска развития ИБС. Большое значение имеет соотношение фракций холестерина [Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead // Cell. - 2001. - №104. - P.503-516]. Так, уменьшение в крови концентрации холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) может играть существенную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Как известно, частицы ЛПВП участвуют в переносе ХС из тканей обратно в печень и тем самым препятствуют развитию атеросклеротического поражения.

Следующим важным липидным фактором риска развития ИБС может быть повышенная атерогенность ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) несмотря на его нормальный уровень в плазме крови. В недавних исследованиях установлена неоднородность фракции ХС ЛПНП. Показано, что апо-В-100-содержащие липопротеиды имеют 15 разновидностей и 3 подкласса: большие легкие (1,02-1,03 г/мл), промежуточные (1,03-1,04 г/мл) и маленькие плотные частицы (1,04-1,06 г/мл). Маленькие плотные частицы наиболее атерогенны и в норме составляют не более 30% фракции ЛПНП. Для них характерны плохое сродство к рецепторам ЛПНП, пролонгация времени пребывания в плазме, способность пенетрировать эндотелий, электростатическое связывание с протеогликанами, низкая резистентность к пероксидации. Показано, что уровень маленьких плотных частиц ЛПНП тесно связан с обменом липопротеидов, богатых триглицеридами (липопротеиды очень низкой плотности - ЛПОНП, липопротеиды промежуточной плотности - ЛППП), и бывает повышенным у 35% больных с комбинированной гиперлипидемией [Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: "Питер". - 1999. - С.291-360].

В последние годы получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что гипертриглицеридемия является независимым и существенным фактором риска развития ИБС. Насыщенные триглицеридами липопротеиды (ЛПОНП, ЛППП) ассоциируются с прогрессированием раннего атеросклероза (поражение венечной артерии менее 50%). Высокий уровень триглицеридов оказывает влияние на свертывающую систему крови, активирует фактор VII и коррелирует с повышенным уровнем ингибитора активатора плазминогена (РАI-1). Как показал метаанализ проспективных эпидемиологических исследований, гипертриглицеридемия имеет особое значение при высоком индексе атерогенности (более 5). В этом случае распространенность ИБС возрастает более чем в 2 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень триглицеридов.

Основой лечения дислипидемий являются диета, регулярные физические нагрузки, избегание стрессов и перенапряжения, прекращение курения. В настоящее время одним из важнейших подходов к профилактике и лечению ИБС и атеросклероза является использование гиполипидемических препаратов для снижения уровня холестерина в атерогенных ЛПНП. Среди широкого спектра гиполипидемических препаратов стоит отметить пробукол, который обладает умеренным гиполипидемическим действием и, кроме того, является антиоксидантом. Причем показано, что антиатерогенная активность пробукола связана с его антиоксидантным действием [Ланкин В.З., Лу панов В.П., Лякишев А.А., Ревенко В.М. // Кардиология. - 1991. - Т.31, №6. - С.18-24].

Редкое использование этого препарата в клинике связано с его умеренным гипохолестеринемическим действием и нежелательным эффектом в виде снижения уровня ХС ЛПВП.

В последние годы в качестве гиполипидемических препаратов широко используются статины, представляющие собой ингибиторы ключевого фермента биосинтеза холестерина - ГМГ-КоА-редуктазы. В настоящее время применяют такие препараты, как ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин.

5 В частности, использование аторвастатина для коррекции нарушений липидного обмена в дозе 10-80 мг в сутки проводится длительно (Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. - М.: Реафарм. - 2003. - 112 с.).

Под действием аторвастатина в результате снижения внутриклеточного содержания ХС увеличивается количество мембранных рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток печени, 10 которые распознают, связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП, таким образом, снижая концентрацию ХС в крови. Тем не менее, терапия с использованием статинов, как установлено ранее [Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. // Кардиология. - 2000. - Т40, №7. С.48-61.], может приводить к интенсификации процессов свободнорадикального окисления в ЛПНП in vivo, что, в свою очередь, приводит к 15 увеличению степени их атерогенности [Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2002. - Т134, №7. - С.48-51]. В этой связи представляется перспективным использование гипохолестеринемических препаратов с антиоксидантными свойствами, которые защищали бы ЛПНП от окисления.

Известен способ коррекции нарушений липидного обмена, включающий назначение 20 диеты, дозированных физических нагрузок и медикаментозную терапию (гиполипидемическими средствами, в том числе антиоксидантами). (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, Российские рекомендации, Всероссийское научное общество кардиологов, М, 2004, С 13-22, 27.) В данных Российских рекомендациях отмечается, что статины являются основными 25 гиполипидемическими препаратами в лечении гиперлипидемии.

Однако статины, в частности аторвастатин, обладают рядом побочных эффектов, среди которых - влияние на гепатоциты, сопровождающееся повышением уровня трансаминаз в крови. Среди больных и группы риска ИБС часто встречаются пациенты с метаболическим синдромом, который, помимо инсулинорезистентности, сопровождается стеатогепатозом. 30 Это ограничивает применение статинов у большого числа пациентов с метаболическим синдромом и заболеваниями печени.

К недостаткам коррекции липидного обмена статинами, в частности аторвастатином, относится то, что эффект можно получить к 6-12 неделям от начала лечения.

Задача изобретения - разработка способа коррекции нарушения липидного обмена, 35 пригодного для больных с сопутствующей патологией печени.

Поставленная задача решена способом коррекции нарушения липидного обмена у больных, включающим диету, дозированные физические нагрузки, и использование гиполипидемического препарата, в котором согласно изобретению в качестве 40 гиполипидемического препарата используют биологически активную добавку к пище «Тимарин». БАД «Тимарин» принимают по 5 мл два раза в день до еды ежемесячными курсами в течение 21 дня.

БАД «Тимарин» представляет собой этанольный экстракт морского ежа, действующим началом которого является эхинохром А, и дополнительно «Тимарин» содержит аскорбиновую кислоту [Санитарно-эпидемиологическое заключение 45 №77.99.03.935.Б.0001380604, ТУ 9350-064-02698170-2004; организация - изготовитель Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН]. Кроме эхинохрома А в экстракте определены фосфолипиды, свободные аминокислоты и пептиды, углеводы, селен, макро- и микроэлементы.

«Тимарин» обладает высокими антиоксидантными свойствами благодаря, в основном, 50 действующему началу экстракта морского ежа - известному антиоксиданту эхинохрому А [Закирова А.Н., Лебедев А.В., Кухарчук В.В., Мищенко Н.П., Федореев С.А. Антиоксидант гистохром: влияние на перекисное окисление липидов и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией. // Терапевтический архив. - 1996. - №8. - С.12-14].

Технический результат заключается в уменьшении побочных эффектов, присущих лечению гиперхолестеринемии с помощью статинов, а именно не вызывает повышения уровня трансминаз. Этот результат обеспечивается тем, что «Тимарин», обладая антиоксидантными свойствами, защищает липопротеиды низкой плотности от окисления в процессе их транспорта в сосудистом русле. По-видимому, «Тимарин» ингибирует синтез холестерина в гепатоцитах и стимулирует синтез желчных кислот гепатоцитами опосредованно через увеличение доставки холестерина в составе липопротеидов высокой плотности-2. [Лакеев Ю.В., Косых В.А., Косенков Е.И., Новиков В.Л., Лебедев А.В., Репин В.С. Влияние природных и синтетических антиоксидантов - полигидроксинафтахинонов на метаболизм холестерина в культивируемых гепатоцитах кролика. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1992. - №11. - С.477-480].

Технический результат заключается также в сокращении сроков коррекции нарушения липидного обмена у больных в 2-4 раза - с 6-12 недель при использовании аторвастатина до 3 недель при использовании БАД «Тимарин».

Эффективность и преимущества предлагаемого способа выявлены нами при проведении гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей патологией печени (метаболическим синдромом со стеатогепатитом). Нами обследовано 30 больных ИБС (14 мужчин и 16 женщин; средний возраст 53,7 года). При типировании гиперлипидемии (ГЛ) по D.Fridrickson et. al. ГЛ Па типа установлена у 13 (43%), Пб типа - у 17 (57%) пациентов. Диагноз ИБС был подтвержден клинически (стабильная стенокардия 1-2 функционального класса (ФК), данными эхокардиографии, велоэргометрии и коронароангиографии).

Больные основной группы получали стандартную терапию ИБС (диетотерапия, дозированные физические нагрузки, изменение образа жизни, а также медикаментозную терапию - бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты - по требованию), за исключением статинов, и дополнительно получали БАД «Тимарин» перорально по 5 мл 2 раза в день натощак в течение 3-х недель.

До начала и после окончания приема «Тимарина» у всех больных исследовался липидный профиль, уровень общей оксидантной и антиоксидантной активности.

Группа сравнения - 30 больных ИБС - получала аналогичную стандартную терапию с назначением аторвастатина (торговое название "Липримар") в дозе 20 мг в сутки в течение 12 недель.

Пациенты отмечали хорошую переносимость биологически активной добавки «Тимарин», осложнений, аллергических реакций, индивидуальной непереносимости отмечено не было.

Результаты проведенного исследования приведены в таблице 1.

Показатели	Таблица 1 Динамика исследуемых показателей			
	Основная группа		Группа сравнения	
	До приема "Тимарина"	После приема "Тимарина"	До приема "Липримара"	После приема "Липримара"
Общий холестерин, ммоль/л	6,15±1,15	5,4±0,74	6,49±0,65	4,00±0,24
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,77±0,91	3,14±0,56	3,88±0,31	2,43±0,13
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,32±0,54	1,38±0,42	0,99±0,15	1,09±0,10
Триглицериды, ммоль/л	1,98±1,50	1,61±1,00	2,12±0,44	1,88±0,23
Общая антиоксидантная активность, %	114,3±5,39	120,9±4,52	109,8±2,5	109,7±2,3
Общая оксидантная активность, %	16,4±3,26	11,3±2,01	14,6±1,9	14,0±2,3

Средний уровень ХС до лечения составил 6,15±1,15 ммоль/л, ЛПНП 3,77±0,91 ммоль/л, ЛПВП 1,32±0,54 ммоль/л; после проведенного лечения средний уровень ХС - 5,41±0,74 ммоль/л, ЛПНП 3,14±0,56 ммоль/л, ЛПВП 1,38±0,42 ммоль/л.

В группе сравнения общий холестерин до лечения - 6,49±0,65 ммоль/л, ЛПНП - 3,88±0,31 ммоль/л, ЛПВП - 0,99±0,15 ммоль/л; после 12-недельного лечения препаратом "Липримар" общий ХС составил 4,0±0,24 ммоль/л; ЛПНП - 2,43±0,13 ммоль/л; ЛПВП -

1,09±0,10 ммоль/л.

Кроме того, в основной группе снижение общего холестерина происходит на 12,2% от исходного, ХС ЛПНП - на 18,4%, триглицеридов - на 19,2%, повышение ХС ЛПВП - на 4,5% от исходного. При этом положительный эффект в виде нормализации липидного профиля отмечен у 25 больных (80,6%), отрицательный результат - у 3 человек (9,7%), отсутствие эффекта - у 3 пациентов (9,7%).

При этом все больные в основной группе отметили повышение работоспособности, появление чувства бодрости, улучшение фона настроения и общего самочувствия.

Анализ динамики уровня общей оксидантной и антиоксидантной активности сыворотки крови выявил, что на фоне приема «Тимарина» отмечается улучшение антиоксидантного статуса, снижение общего количества прооксидантов в сыворотке крови. При этом в группе сравнения улучшения этих показателей не выявлено, что подтверждает отсутствие положительных антиоксидантных свойств у использованного статина. В этой связи свойство статинов увеличивать окислительную модификацию ЛПНП обосновывает необходимость коррекции этого негативного эффекта с помощью антиоксидантов.

Сущность изобретения поясняется на следующем примере.

Пример. Больной К., 50 лет, страдает гипертонической болезнью около 10 лет с максимальным подъемом АД до 210/120 мм рт.ст., стабильной стенокардией напряжения страдает около 2 лет, соответствующей 2 ФК. Вредные привычки - курение 1/2 пачки сигарет в день около 20 лет. Имеет место отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии: мать - гипертоническая болезнь, бабушка - острое нарушение мозгового кровообращения, дедушка - острое нарушение мозгового кровообращения.

Больному рекомендованы диетотерапия, регулярные физические нагрузки, отказ от курения, а также лечение β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Лечение статинами противопоказано из-за наличия патологии печени - стеатогепатита.

Больному на фоне проводимой терапии дополнительно назначен «Тимарин» в дозе 5 мл 2 раза в сутки перорально натощак в течение 3-х недель.

Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 Динамика исследуемых показателей у больного К. на фоне приема «Тимарина»		
Показатели	До приема "Тимарина"	После приема "Тимарина"
Общий холестерин, ммоль/л	7,17	5,44
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,25	2,96
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19	1,15
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,73	1,33
Триглицериды, ммоль/л	8,43	5,75
Коэф-т атерогенности	5,03	3,7
Общая антиоксидантная активность, %	119	124
Общая оксидантная активность, %	20	14
Аспаратаминотрансфераза, U/1	87	43
Аланинаминотрансфераза, U/1	68	27

Анализ динамики липидного профиля на фоне приема БАД «Тимарин» выявил снижение общего холестерина на 24,1% от исходного показателя, ХС ЛПНП - на 43,6%, триглицеридов - на 31,8%, нормализацию индекса атерогенности. Положительный эффект достигнут в нормализации оксидантного статуса: снижение общей оксидантной активности сыворотки на 30%. Кроме того, отмечен положительный эффект на функции печени - нормализация уровня трансаминаз.

Таким образом, антиоксидантный комплекс «Тимарин», принимаемый в дозе 5 мл 2 раза в сутки натощак в течение 21 дня, способствует значительному улучшению показателей липидного профиля с нормализацией оксидантного статуса у пациента со стеатогепатитом.

Формула изобретения

Способ коррекции нарушения липидного обмена у больных, включающий диету,

дозированные физические нагрузки и использование гиполипидемического препарата, отличающийся тем, что в качестве гиполипидемического препарата используют биологически активную добавку к пище «Тимарин» в дозе 5 мл 2 раза в день до еды ежемесячными курсами в течение 21 дня.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50