ЦИСТОР

Цистеамин против атеросклероза,

в том числе при диабете.

Британские и голландские исследователи обнаружили, что антиоксидант цистеамин уменьшает атеросклеротические бляшки. Через 8 недель после применения ЦИСТОРА размер атеросклеротических бляшек в крови аорты уменьшается на 32%, а в грудном и брюшном отделе аорты – на 52%. Похожие результаты наблюдаются в коронарных, сонных, бедренных почечных и других артериях.

Атеросклероз сосудов провоцирует появление угрожающих жизни состояний, например, инфарктов или инсультов. При атеросклерозе в стенке артерий откладывается холестерин и некоторые липопротеины, и это сопровождается хроническим воспалением. Липиды, в частности липопротеины низкой плотности, в атеросклеротической бляшке поглощают иммунные клетки – макрофаги. Эти макрофаги затем умирают, и из них формируется некротическое ядро, покрытое коллагеном, который изолирует бляшку от кровотока. Эти бляшки очень нестабильны и часто отрываются, вызывая тромбоз сосудов.

Липиды, которые захватываются макрофагами, окисляются в лизосомах. Это провоцирует дисфункцию лизосом, клеточное старение и гибель этих иммунных клеток. В экспериментах с человеческими макрофагами британские и голландские кардиологи обнаружили, что антиоксидант цистеамин подавляет процессы окисления липопротеинов низкой плотности. В первой работе ученые под руководством Дэвида Лина из Университета Реринга решили проверить поможет ли цистеамин облегчить течение атеросклероза у мышей. Они взяли для эксперимента генетическую линию мышей, у которой быстро и рано развивается атеросклероз. Животных предварительно восемь недель кормили пищей, содержащей большое количество жиров, чтобы вызвать у них атеросклероз. Затем одну группу мышей усыпили, чтобы проверить, действительно ли у них развилось атеросклеротическое поражение сосудов, и, убедившись в том, продолжили эксперимент. Оставшихся мышей разделили на две группы по 20 животных, одной из них к пище добавили цистеамин, а другой – нет.

1

Эксперимент продолжался восемь недель, а затем мышей усыпили и посмотрели размер атеросклеротических бляшек в аорте. Оказалось, что у группы, которой давали цистеамин, размер атеросклеротических бляшек в корне аорты был меньше на 40%, чем у контрольной группы, а в грудном и брюшном отделе аорты на 60% меньше.

Цистеамин разрешен к использованию у людей.

Использование ЦИСТОРА касается лечения состояний, обусловленных патологическим метаболизмом глюкозы и липидов. К тому же, ЦИСТОР обеспечивает нормализацию таких факторов, как С-пептид, мочевая кислота, микроальбумин и адипонектин.

Холестерин представляет собой природно присутствующее в организме вещество, необходимое для выполнения нормальных биологических функций.

Например, он используется для синтеза желчных кислот в печени, для создания и репарации клеточной мембраны, для выработки витамина D и синтеза стероидных гормонов. Существуют как экзогенные, так и эндогенные источники холестерина. Например, в среднем люди ежедневно употребляют приблизительно 450 мг холестерина, и дополнительно в печени и других тканях образуется от 500 до 1 000 мг холестерина. Другим источником являются подвергающиеся реасорбции приблизительно 50% от 500 до 1 000 мг холестерина, ежедневно с желчью секретируемого в кишечнике (энтеропатическая циркуляция).

Циркуляция холестерина в кровотоке осуществляется посредством липопротеинов плазмы, являющихся частицами сложной липидной и белковой композиции, обеспечивающими перенос липидов в крови. Существуют конкретные виды липопротеинов, содержащих холестерин, а именно липопротеины высокой плотности (ЛВП) и триглицериды.

Приблизительно 75% циркулирующего в крови холестерина обычно содержится в виде ЛНП. Считается, что ЛНП отвечает за доставку к внепеченочным тканям организма холестерина из печени, где он синтезируется или поступает из пищевых источников. Термин «обратный перенос холестерина» означает перенос холестерина из внепеченочных тканей в печень, где он разлагается и элиминируется.

Существует три важных метаболических последствия накопления в клетках свободного холестерина, высвобожденного из ЛНП. Сначала наблюдается уменьшение синтеза HMG-CoA-редуктазы (гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы), фермента который регулирует уровень синтеза ===== холестерина de novo. Во-вторых,

2

наблюдается активация фермента ацилхолестеринацилтрансферазы

(ACAT), который этерифицирует свободный холестерин до сложного эфира холестерина, представляющего собой форму накопления холестерина в клетке. В-третьих, накопление холестерина подавляет клеточный синтез новых рецепторов ЛНП. Этот механизм обратной связи уменьшает захват клеткой ЛНП из кровотока.

С другой стороны, считается, что частицы ЛВП в плазме крови играют основную роль в механизме обратного переноса, действуя как нейтрализаторы тканевого холестерина, ЛВП также отвечает за удаление из циркулирующей крови липидов нехолестеринового происхождения, оксихолестерина и других окисленных продуктов. Высокие уровни ЛВП в плазме являются не только защитой против болезни коронарных артерий, но фактически могут стимулировать регресс атеросклеротической бляшки.

В настоящее время предположительно 105 миллионов человек имеют нежелательные (высокие) уровни холестерина, а именно общие уровни холестерина в крови, составляющие 200 миллиграммов на децилитр (мг/дл) и выше. Среди этого количества 42 миллиона жителей имеют уровни холестерина 240 мг/дл или выше и считаются населением с высоким фактором риска.

Признак, который делает холестерин полезным для клеточных мембран, а именно его нерастворимость в воде. В то же самое время

Делает этот же признак потенциально смертельным при циркуляции в крови больших количеств холестерина. Например, высокий уровень холестерина обычно связывают с повышенным риском возникновения инфаркта миокарда, атеросклероза и нарушениями кровообращения.

Кроме того, нарушения расщепления холестерина вызывают различные заболевания, такие как желчно-каменная болезнь, атеросклероз, гиперлипидемию и некоторые болезни накопления липидов.

Атеросклероз, например, медленно прогрессирующим заболеванием, характеризующимся накоплением холестерина внутри стенки артерий.

Представлены очевидные доказательства относительно роли окисленных ЛНП в возникновении атеросклеротических поражений. Когда ЛНП окисляется, их свойства и механизмы взаимодействия с клетками значительно изменяются. Эти изменения являются причиной повреждающего действия окисленного ЛНП на различных уровнях развития атеросклеротического поражения.

Многочисленные данные указывают на то, что снижение

3

нежелательных уровней холестерина будет уменьшать или предотвращать атеросклеротические осложнения. В дополнение к диете, поддерживающей нормальный вес тела и снижающей до минимума концентрации липидов в плазме, стратегии терапии для снижения уровня холестерина включают в себя устранение факторов, которые усугубляют высокий уровень холестерина, и назначение лекарственных средств, снижающих концентрацию липопротеинов в плазме как путем уменьшения выработки липопротеинов, так и путем повышения эффективности выведения их из плазмы. Например, последние исследования показали, что применение антиоксидантов, таких как витамин Е или бета-каротин, уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда у отдельных больных , предположительно путем предотвращения окисления ЛНП.

Дополнительные способы поддержания желательнх/полезных уровней холестерина в сыворотке включают в себя использование средств, снижающих уровень холестерина (то есть Розувастина, Лавостатина, Правостатина, Симвастатина, Фазовастатина и Атовастатина). Несколько испытаний по длительному воздействию препаратов, снижающих уровень холестерина у пациентов, показали снижение заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда. Несмотря на то, что эти препараты могут вызывать значительное снижение уровня холестерина в сыворотке, большинство из них, если не все, имеют нежелательные побочные эффекты.

Несмотря на выявленное полезное влияние эстрогенов на уровень ЛНП в сыворотке, длительная терапия эстрогенами имела последствия в виде различных нарушений, включая повышение риска возникновения рака матки, и, возможно, рака молочной железы. Недавно предложенные схемы лечения, направленные на уменьшение риска возникновения рака, такие как введение комбинации прогестерона и эстрогена, вызывают регулярные кровотечения у больных, что недопустимо для большинства женщин старшего возраста. Кроме того, комбинирование прогестерона с эстрогеном сглаживает влияние эстрогена на снижение уровня холестерина в сыворотке. Обеспокоенность по поводу значительных нежелательных эффектов, связанных с эстрогенной терапией, диктует необходимость разработки альтернативного лечения для снижения нежелательных уровней холестерина, оказывающего положительное воздействие на уровень ЛНП в сыворотке, но не вызывающее нежелательных эффектов.

4

Диабет, который часто связывают с высоким уровнем холестерина, является хроническим неизлечимым заболеванием. В настоящее время около 18,2 миллионов человек больны диабетом. По приблизительным данным диагноз констатирован 13 миллионов больных, вместе с тем по приблизительной оценке не знает о своей болезни 5,2 миллиона человек. Ежегодные затраты на диабет, являющийся 6-й ведущей причиной смертности от болезней, обходятся системе здравоохранения в 134 миллиарда долларов. Более серьезным, чем связанные с диабетом экономические затраты, являются снижение качества жизни, серьезные осложнения состояния здоровья – последствия и смертельные исходы, связанные с диабетом.

Диабет представляет собой ведущую причину вновь выявленных случаев слепоты у взрослых больных в возрасте от 20 до 75 лет, что составляет приблизительно от 12 000 до 24 000 новых случаев ежегодно. Диабет также является ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности, составляя около 44% новых случаев заболевания ежегодно. Только в 2021 году около 42 800 человек начали лечение конечной стадии болезни почек (почечной недостаточности) по причине диабета. Примерно 60-70% людей с диабетом имеют диабетическое поражение нервной системы по степени тяжести от умеренных до тяжелых форм, которое, в случае тяжелой формы, может приводить к ампутациям нижней конечности. В 2020-2021 годах у больных диабетом было проведено около 82 000 нетравматических ампутаций нижних конечностей. У больных диабетом вероятность инсульта от 2 до 4 раз выше. Кроме того, больные диабетом взрослые имеют показатели смертности от сердечных заболеваний примерно от 2 до 4 раз выше, чем взрослые, не страдающие диабетом.

Диабет представляет собой группу заболеваний, отличающихся высокими уровнями глюкозы крови, причиной которых являются дефекты выработки инсулина, действия инсулина, или оба дефекта одновременно. Поскольку диабет может оставаться невыявленным в течение ряда лет, многие люди узнают о том, что они больны диабетом, только после развития одного из его опасных для жизни осложнений. Несмотря на то, что причина диабета остается неизвестной, общепринято считать, что важными факторами являются и генетические факторы, и факторы окружающей среды, такие как ожирение и недостаточная физическая активность.

5

Одни группы заболеваний диабетом, диабет 1 типа (или инсулинозависимый сахарный диабет), развивается, когда иммунная система организма уничтожает клетки поджелудочной железы, вырабатывающие гормон инсулин, регулирующий уровень глюкозы в крови.

Диабет 1 типа обычно встречается у детей и взрослых молодого возраста; вместе с тем начало болезни может наблюдаться в любом возрасте. Диабет 1 типа составляет примерно от 5 до 10% от всех диагностированных случаев диабета. Факторы риска для развития диабета 1 типа включают в себя аутоиммунные, генетические факторы и факторы окружающей среды. Людям с диагностированным диабетом 1 типа необходима ежедневная доставка инсулина посредством инъекций или насосов.

Другая группа заболеваний диабетом, диабет 2 типа (или инсулиннезависимый сахарный диабет), является метаболическим нарушением, возникающим по причине неспособности организма в достаточной мере вырабатывать или должным образом использовать инсулин. Эта болезнь обычно начинается в виде резистентности к инсулину, то есть с нарушения, при котором клетки не используют инсулин должным образом, и с повышением потребности в инсулине поджелудочная железа постепенно теряет свою способность вырабатывать инсулин. Диабет 2 типа является наиболее распространенной формой болезни, составляющей 90-95% случае диабета. Диабет 2 типа приближается к эпидемическим размерам вследствие увеличения численности людей старшего возраста и большей распространенности ожирения и сидячего образа жизни.

Гиперинсулинемия относится к избыточной выработке инсулина клетками поджелудочной железы. Часто гиперинсулинемия встречается как результат резистентности к инсулину, являющейся состоянием, которое определяется резистентностью клеток к действию инсулина.

Резистентность к инсулину, как определено выше, является состоянием (нарушением, при котором нормальное количество инсулина производит недостаточную биологическую (метаболическую) реакцию. Например, считается, что у больных с диабетом, леченных инсулином, резистентность к инсулину присутствует всегда, когда терапевтическая доза инсулина превышает уровень секреции инсулина у здорового человека.

6

Артериальную гипертензию связывают с гиперинсулинемией. Наряду с другими эффектами, действие инсулина заключается в стимуляции роста клеток сосудов и в увеличении задержки натрия в почках. Последняя из этих функций может осуществляться без влияния на уровне глюкозы и является известной причиной артериальной гипертензии. Рост периферической сосудистой сети, например, может вызвать сужение периферических капилляров, в то время как задержка натрия увеличивает объем крови. Таким образом, снижение уровней инсулина при гиперинсулинемии может предотвращать патологический рост сосудов и задержку натрия в почках, вызванные высокими уровнями инсулина, и, таким образом, частично снимать артериальную гипертензию.

Нарушение гомеостаза (метаболизма) глюкозы относят к состоянию, при котором уровни сахара в крови выше нормальных, но не достаточно высоки, чтобы их можно было классифицировать как диабет. Существуют две категории, которые считаются факторами риска для развития диабета и сердечно-сосудистого заболевания. Пониженная толерантность к глюкозе (ПТГ) проявляется, когда уровни глюкозы после 2-х часовой пероральной пробы на толерантность к глюкозе составляют от 140 до 199 мг/дл. ПТГ представляет собой основной фактор риска для развития диабета 2 типа и выявляется примерно у 11% взрослого населения или примерно у 20 миллионов человек. Примерно 40-45% людей в возрасте 65 лет или старше имеют как диабет 2 типа, так и ПТГ.

Нарушенная гликемия натощак (НГН) проявляется, когда уровни глюкозы во время 8-часового теста на уровень глюкозы в плазме натощак составляют выше 110, но ниже, чем 126 мг/дл.

Характерными особенностями больных диабетом являются раннее развитие атеросклероза и повышенный уровень сердечно-сосудистых заболеваний и болезней периферических сосудов. Гиперлипидемия является важным ускоряющим фактором развития этих заболеваний. Гиперлипидемия представляет собой состояние, обычно отличающееся патологическим увеличением циркулирующих липидов в сыворотке крови и являющееся важным фактором риска для развития атеросклероза и заболеваний сердца.

Липопротеины сыворотки являются переносчиками липидов в циркулирующей крови. Их классификация основана на их плотности. Они подразделяются на:

7

- хиломикроны;

- липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП);

- липопротеины промежуточной плотности (ЛПП);

- липопротеины низкой плотности (ЛНП);

- липопротеины высокой плотности (ЛВП).

Гиперлипидемию обычно классифицируют как первичную или вторичную гиперлипедимию.

Причиной первичной гиперлипидемии обычно являются генетические дефекты, тогда как вторичная гиперлипидемия обычно вызывается другими факторами, такими как различные патологические состояния прием лекарственных препаратови факторы питания. Альтернативно, гиперлипидемия может быть следствием комбинации как первичных, так и вторичных причин гиперлипидемии. Повышенные уровни холестерина связаны с рядом патологических состояний, включая болезнь коронарных артерий, стенокардию, болезнь каротидных артерий, инсульты, церебральный артериосклероз и ксантому.

Часто у людей с сахарным диабетом выявляется дислипидемия или аномальные уровни липопротеинов в плазме крови, что является одной из основных составляющих повышенной распространенности случаев коронарных болезней и смертности среди субъектов с диабетом. Эпидемиологические исследования с тех пор подтвердили взаимосвязь и выявили в несколько раз повышенную частоту случаев смертности от коронарных болезней среди людей с диабетом по сравнению с людьми, не страдающими от диабета.

Гипергликемия, являющаяся общим признаком диабета, вызывается пониженной утилизацией глюкозы печенью и периферическими тканями и увеличенной выработкой глюкозы в печени. Глюкокиназа (ГК), являющаяся основным глюкозофосфорилирующим ферментом в бета-клетках печени и поджелудочной железы, играет важную роль в регулировании гомеостаза глюкозы в крови. В значительной мере уровни этого фермента понижаются у больных диабетом 2 типа.

Как описано выше, диабет повреждает фактически каждую систему органов организма. Осложнения могут включать в себя слепоту, почечную недостаточность, заболевания сердца, инсульт, ампутацию конечностей, потерю чувствительности нервов, раннюю потерю зубов, беременность высокого риска и рождение детей с врожденными дефектами. В настоящее время инъекции инсулина являются

8

единственным способом лечения, доступным более 1,5 миллионов больных диабетом 1 типа, и становятся потенциальным способом лечения для многих из более чем 16 миллионов больных диабетом 2 типа. Лечение диабета 2 типа обычно состоит из комбинации диеты, физических упражнений, пероральных средств, понижающих уровень сахара в крови, например, тиазолидиндионов, и в более тяжелых случаях, инсулина. Вместе с тем, клинически доступные средства, понижающие уровень сахара в крови, могут иметь побочные эффекты, которые ограничивают их использование, или средство может быть неэффективным для конкретного пациента.

В случае диабета 1 типа инсулин обычно является первичным курсом лечения. Несмотря на давнее открытие инсулина и его последующее широко распространенное использование в лечении диабета, и более позднего открытия и использования препаратов сульфонилмочевины, бигуанидов и тиазолидиндионов, таких как троглитазон, розиглитазон или пиоглитазон в качестве пероральных средств, понижающих уровень сахара в крови, лечение диабета остается менее чем удовлетворительным. Основное влияние на стоимость связанного с диабетической помощью длительного лечения будет иметь диетотерапия, положительно взамодействующая на усвоение глюкозы, несмотря на недостаточность инсулина.

Адипонектин представляет собой полученный из адипоцитов гормон с множественными биологическими функциями. Ожирение, диабет 2 типа и ишемическая болезнь сердца ассоциированы со сниженными уровнями адипонектина в плазме, и адипонектин имеет антиатерогенные свойства. Повышение уровня циркулирующего адипонектина снижает выработку глюкозы в печени. Кроме того, адипонектин повышает окисление жирных кислот и вызывает потерю веса. Адипонектин резко активирует АМФ-киназу в скелетных мышцах, таким образом активируя окисление жирных кислот и усвоение глюкозы. Адипонектин постоянно активирует альфа-рецептор активатора пролиферации пероксисом PPAR-альфа, что также приводит к повышению окисления жирных кислот, по снижению содержания триглицеридов. Все эти изменения направлены на повышение чувствительности к инсулину.

Вышеприведенные результаты доказывают причастность дефицита адипонектина к ожирению, сердечно-сосудистым заболеваниям и диабету. Выработка и концентрации циркулирующего адипонектина

9

снижена у людей, страдающих ожирением. Низкие уровни адипонектина в плазме являются фактором риска для развития ишемической болезни сердца, а также значительно снижены его концентрации при диабете 2 типа. Этот белок прямо или опосредованно воздействует по меньшей мере на четыре типа клеток. Адипонектин модулирует NF-наппа-В – опосредованные сигналы в эндотелиальных клетках аорты человека, объясняющие их сниженную адгезию к моноцитам. Белок подавляет дифференцировку миелоидных клеток – предшественников и оказывает дискретное влияние на две моноцитарные клеточные линии. Также адипонектин может индуцировать метаболические изменения в клетках печени.

Цистеамин является полезным для модуляции биологических факторов, таких как уровни адипонектина и уровни мочевой кислоты в крови, с целью терапии нарушений метаболических функций (то есть метаболизма глюкозы или липидов).

ЦИСТОР – это способ модуляции биологических факторов посредством введения цистеамина для лечения биологических состояний, таких как патологический метаболизм глюкозы или липидов. Биологические факторы, модулируемые ЦИСТОРОМ, включают в себя инсулиноподобные факторы роста (такие как инсулиноподобный фактор роста 1 или ИФР-1), уровни сахара в крови, уровни инсулина, уровни С-пептида, уровни триглицеридов, уровни свободных жирных кислот, уровни мочевой кислоты в крови, уровни микроальбуминурии, экспрессию переносчика глюкозы, уровни адипонектина, общий уровень холестерина в сыворотке крови, уровни липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и уровни липопротеинов низкой плотности (ЛНП), но не ограничены вышеперечисленным.

Биологические состояния, которые можно лечить применением ЦИСТОРА, включают в себя:

- атеросклероз;

- гиперхолестеринемия;

- гиперинсулинемия;

- дисгликемия;

- гиперурикемия;

- высокий уровень триглицеридов (включая высокий уровень ЛНП);

- ожирение;

- сердечно-сосудистые заболевания;

10

- артериальная гипертензия;

- гипергликемия;

- отсутствие толерантности к глюкозе;

- низкий уровень ЛВП;

- диабет 1 и 2 типа;

- а также любые другие симптомы, осложнения, состояния или заболевания, связанные или с высоким уровнем холестерина, или с диабетом, но неограниченные вышеперечисленным.

Применение пациентом ЦИСТОРА замедляет и предотвращает развитие биологических состояний (таких, как диабет и высокий уровень холестерина) и любых сопутствующих симптомов, осложнений, состояний или заболеваний, связанных с указанным биологическим состоянием).

ЦИСТОР обеспечивает способ лечения и профилактики нарушений метаболизма липидов или предотвращение, замедление развития и лечение осложнений, связанных с нарушением метаболизма липидов. Более конкретно, ЦИСТОР обеспечивает способ лечения и предотвращения высокого уровня холестерина или гиперхолистеринемии, или предотвращение, замедление развития и лечения развивающихся осложнений, связанных с гиперхолестеринемией ( или с высоким уровнем холестерина), посредством введения пациенту цистеамина. Использование ЦИСТОРА обеспечивает снижение общих уровней холестерина в крови, уровней свободных жирных кислот, уровней ЛНП и уровней триглицеридов. Одновременно ЦИСТОР повышает у пациента уровни ЛВП (хороший холестерин).

Дополнительно ЦИСТОР является способом лечения диабета. ЦИСТОР является уникальным препаратом для лечения и профилактики сопутствующих диабету симптомов, а также профилактики и значительного замедления развития сопутствующих диабету осложнений, состояний или заболеваний. Например, можно предотвращать или лечить посредством применения ЦИСТОРА осложнения, состояния или заболевания, такие как:

- фоновая диабетическая ретинопатия;

- макулярный отек;

- катаракта;

- липоидный некробиоз;

11

- ожирение (особенно по брюшному типу);

- гиперинсулинемия;

- гипертензия;

- гипергликемия;

- диабетическая дермопатия;

- грибковые инфекции;

- сердечно-сосудистые заболевания;

- застойная сердечная недостаточность;

- заболевания почек;

- дисгликемия;

- гиперурикемия;

- высокие уровни триглицеридов (плохой холестерин);

- высокий уровень ЛНП (плохой холестерин);

- диабетическая нейропатия (все из которых обычно связаны с диабетом).

Также ЦИСТОР рекомендуется пациентам, не имеющим наблюдаемых симптомов биологического состояния, но с выявленной предрасположенностью к развитию биологического состояния (пациенты группы риска).

К пациентам группы риска также относятся люди с риском развития высокого уровня холестерина.

Дополнительные факторы, которые можно использовать как единственные или в комбинации, для «определения предрасположенности пациента группы риска к развитию гиперхолестеринемии» включают в себя, без ограничения, наследственность (то есть семейную гиперхолестеринемию), повышенное артериальное давление, интенсивность курения, потребление алкоголя, диабет, ожирение, физическую инертность, возраст и пол (то есть женщины в постменопаузе в возрасте старше 50 лет) и стресс.

ЦИСТОР применяют пациентам до или после диагностики биологического состояния (то есть диабета или высокого уровня холестерина) для лечения, замедления появления симптомов или улучшения симптоматики, связанной с биологическим состоянием и осложнениями, сопутствующими биологическому состоянию.

Введение цистеамина пациенту повышает экспрессию переносчика глюкозы (glut4) в печени, мышцах, адипоцитах и других тканях. Кроме

12

того, применение ЦИСТОРА снижает уровни инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФ-1), снижает уровень С-пептида, уровни мочевой кислоты в крови, снижает уровни микроальбуминурии и повышает уровни адипонектина. Модуляция этих и других биологических факторов путем применения ЦИСТОРА увеличивает чувствительность пациента к инсулину, снижает гиперинсулинемию, уменьшает значения модели оценки гомеостаза (НОМА), снижает гипергликемию и уменьшает интолерантность к глюкозе.

Применение ЦИСТОРА пациенту модулирует биологические факторы, которые могут отображать или развиваться в осложнения или состояния, связанные с диабетом или с высокими уровнями холестерина. Как указано выше, было выявлено, применение ЦИСТОРА воздействует на уровни инсулина, глюкозы или уровни сахара в крови, уровни С-пептида, инсулиноподобных факторов роста, уровни мочевой кислоты в крови, уровни свободных жирных кислот, уровни адипонектина, на экспрессию glut4, уровни триглицеридов, уровни липопротеинов высокой плотности (ЛВП), уровни липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и уровни микроальбуминурии у пациента. В частности, применение ЦИСТОРА пациенту может: уменьшить гиперинсулинемию, уменьшить инсулиноподобный фактор роста 1 (ИПФ-1), уменьшить уровни С-пептида, повышать экспрессию glut4 в тканях, уменьшить уровни жирных кислот, уменьшить уровни мочевой кислоты в крови, повышать уровни адипонектина, уменьшать уровни триглицеридов, уменьшать уровни ЛНП, увеличивать уровни микроальбуминурии.

Поскольку все эти биологические факторы связаны с развитием симптомов, связанных с диабетом или с высоким уровнем холестерина, с осложнениями или состояниями, применение ЦИСТОРА можно использовать согласно описанию для лечения сопутствующих диабету или высокому уровню холестерина осложнений и состояний, а также предотвращать развитие таких биологических состояний у пациентов группы риска. Рассматриваемые осложнения, которые нужно лечить или предотвращать с помощью ЦИСТОРА, включают в себя следующие осложнения: гиперинсулинемия, дисгликемия, гиперуринемия, высокие уровни триглицеридов, повышенный уровень холестерина ЛНП, гипертензия, ожирение, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярный тромбоз или кровотечения, инсульт,

13

стенокардия, коронарный тромбоз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, перемежающаяся хромота и ишемия конечностей, но не ограничены вышеперечисленным.

Применение ЦИСТОРА пациенту может изменить метаболизм таким образом, чтобы диабет или высокий уровень холестерина не развивался или развивался в меньшей степени. Модулируя вышеупомянутые биологические факторы, ЦИСТОР может лечить и предотвращать биологические состояния (такие, как диабет или высокий уровень холестерина) и сопутствующие симптомы, а также лечить и предотвращать биологическим состояниям осложнения или состояния. Например, у людей с нарушением метаболизма глюкозы или резистентностью к инсулину, но без резко выраженного диабета (например, у страдающих ожирением пациентов), не должен развиваться диабет благодаря улучшенному усвоению глюкозы и резистентности к инсулину в результате цистеаминовой активности (то есть наблюдаемой цистеаминовой модуляции переносчиков глюкозы и метаболизма адипонектина и липидов).

ЦИСТОР можно применять как единственное средство или одновременно с другими известными средствами или способами лечения, снижающими уровень холестерина. Рассматриваемые средства, снижающие уровень холестерина, или способы лечения включают в себя, без ограничения, изменения в приеме пищи, увеличение физической активности, снижение веса, заместительную гормонотерапию в постменопаузе у женщин и лекарственные препараты (то есть Розувастин, Ловастатин, Правастатин, Симвастатин, Флувастатин, Аторвастатин, смолы желчной кислоты, никотиновая кислота или ниацин и фибраты).

В другом варианте ЦИСТОР применяют пациенту с диагностированным диабетом для лечения диабета, а также предотвращения и уменьшения тяжести сопутствующих диабету осложнений. В родственном варианте осуществления ЦИСТОР применяют в комбинации с другими известными средствами, применяемыми для лечения диабета (то есть инсулин, сульфонилмочевина, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозиразы, тиазолидиндионы, меглитидины, Д-фенилаланин), с целью как предотвращения, так и лечения диабета и сопутствующих диабету осложнений.

14

Предпочтительно ЦИСТОР обеспечивает способ лечения или предотвращение появления высокого уровня холестерина (или гиперхолестеринемии, или гиперлипидемии) у пациента и лечения или замедления и предотвращения появления осложнений, состояний или заболеваний, связанных с высоким уровнем холестерина (или гиперхолистеринемии, или гиперлипидемии). ЦИСТОР также предпочтительно лечит и предотвращает развитие диабета и сопутствующих диабету симптомов, а также осложнений, состояний и заболеваний, связанных с диабетом.

Используемый в настоящей инструкции термин «лечение» или его любые варианты (то есть «лечить», при «лечении» и т. д.) относится к любому лечению пациента с диагностированными биологическими состояниями, такими как гиперхолистеринемия или диабет. Используемый в настоящем описании термин «лечение» включает в себя:

1. Предотвращение или замедление проявления симптомов у пациента группы риска, связанных с биологическим состоянием, представляющим интерес, у которого, тем не менее, выявились симптомы, связанные с биологическим состоянием;
2. Улучшение симптомов, связанных с биологическим состоянием, представляющим интерес у пациента с диагностированным биологическим состоянием;
3. Предотвращение , замедление или улучшение проявления симптомов, связанных с осложнениями, состояниями или заболеваниями, связанных с биологическим состоянием, представляющим интерес (то есть гиперхолистеринемия и/или диабет) как у пациента группы риска, так и у пациента с диагностированным биологическим состоянием;
4. Облегчение состояния (то есть вызывая обратное развитие гиперхолистеринемии и/или диабета или связанных с ним осложнений, состояний или заболеваний).

Используемый в настоящем описании термин

«гиперхолистеринемия» (также известный как высокий уровень холестерина, гиперхолестеремия, гиперлипидемия, гиперхолистстеринемия) относятся к состоянию, характеризующемуся уровнями общего холестерина в сыворотке, или ЛНП и триглицеридов, которые являются более высокими по сравнению с уровнями,

15

считающимися нормой рядовыми специалистами в данной области. Например, Национальные институты здоровья указывают, что нормальные или оптимальные уровни общего холестерина в сыворотке составляют менее чем 200 мг холестерина на дл крови, и нормальные или оптимальные уровни ЛНП составляют менее чем 100 мг ЛНП на дл крови. Гиперхолестеринемия включает в себя состояния, при которых общий уровень холестерина составляет приблизительно 200 мг/дл или выше; и уровни ЛНП составляют 100 мг/дл или выше.

Выявление пациентов, нуждающихся в лечении гиперхолестеринемии, уверенно попадает в объем знаний и способностей специалиста в данной области. Например, индивидуумы, имеющие уровень холестерина ЛНП, выявленные клиническими лабораторными анализами, являющиеся выше, чем считающиеся нормальным специалистами в данной области являются пациентами, нуждающимися в лечении от гиперхолестеринемии. Используя последующий пример, клинический специалист, квалифицированный в данной области, может легко выявить при помощи клинических тестов, физического обследования и медицинского/семейного анамнеза, пациентов, страдающих от гиперхолестеринемии, а также пациентов, предрасположенных к развитию холестеринемии, и, таким образом, легко определяя, является ли индивидуум пациентом, нуждающимся в лечении от гиперхолестеринемии.

Используемый в настоящем описании термин «атеросклероз» относится к состоянию заболевания, характеризующемуся развитием и ростом атеросклеротических поражений или бляшек. Выявление пациентов, нуждающихся в лечении от атеросклероза, уверенно попадает в объем знаний и способностей специалиста в данной области. Например, пациенты, как стадающие от клинически выраженного атеросклероза, так и составляющие группу риска по развитию атеросклероза в результате гиперхолестеринемии, считаются пациентами, нуждающимися в лечении от осложнения, ассоциированного с гиперхолестеринемией.

Используемый в настоящем описании термин «диабет» предназначен для обозначения всех диабетических состояний, включая без ограничения, сахарный диабет, диабет беременных, диабет 1 типа и диабет 2 типа. Термин «диабет» также относится к хроническому заболеванию, характеризующемуся относительным или абсолютным

16

дефицитом инсулина, который приводит к отсутсвию толерантности к глюкозе. Диабет 1 типа также относится к инсулинзависимому сахарному диабету (ИЗСД) и также включает в себя, например, ювенильный сахарный диабет. Диабет 1 типа возникает прежде всего вследствие деструкции бета-клеток поджелудочной железы. Сахарный диабет 2 типа также относится к инсулинзависимому сахарному диабету и отчасти характеризуется нарушением высвобождения инсулина после приема пищи. Резистентность к инсулину также может являться фактором, ведущим к возникновению сахарного диабета 2 типа. Генетический диабет возникает вследствие мутаций, которые воздействуют на функцию и регуляцию бета-клеток.

Также используемый в настоящем описании термин «диабет» отличается значением уровня глюкозы в крови натощак, составляющим приблизительно 130 мг/дл или больше, или значением

уровня глюкозы в плазме, составляющим приблизительно 180 мг/дл или больше, при измерении уровней примерно через 2 часа после перорального введения нагрузки глюкозы в дозе около 75 г или после приема пищи.

Термин «диабет» также подразумевает включение в него индивидуумов с гипергликемией, включающей в себя хроническую гипергликемию, нарушение гомеостаза глюкозы или толерантность и резистентность к инсулину. Уровни глюкозы в плазме у индивидуумов с гипергликемией включают в себя, например, концентрацию глюкозы, являющиеся выше нормальных, что определяется достоверными диагностическими показателями. Такие индивидуумы с гипергликемией являются группой риска или предрасположены к развитию явных клинических симптомов сахарного диабета.

Используемый в настоящем описании термин «осложнение (осложнения) гиперхолестеринемии» относится к медицинским/клиническим проблемам, которые встречаются чаще у больных с диагностированной гиперхолестеринемией, чем в популяции в целом. Рассматриваемые в настоящем описании осложнения, связанные с гиперхолестеринемией, включают в себя, без ограничения, сердечно-сосудистые заболевания (то есть артериосклероз, атеросклероз, инсульт, повышенное артериальное давление, стенокардию, инфаркт миокарда/недостаточность, сердечную аритмию), панкреатит, диабет, ожирение и цереброваскулярную болезнь (инсульт).

17

Используемый в настоящем описании термин «диабетическое осложнение (осложнения)» относится к медицинским/клиническим проблемам, которые встречаются чаще у больных с диагностированным диабетом. Рассматриваемые в настоящем описании диабетические осложнения включают в себя медицинские/клинические проблемы, которые обусловлены изменениями в кровеносных сосудах и/или нервах в результате диабета. Они включают в себя состояния кожи(то есть бактериальные инфекции, грибковые инфекции, диабетическую дермопатию, диабетический липойдный некробиоз (то есть диабетический пузырь), эруптивный ксантоматоз, кожные аллергические реакции, пальцевой склероз, диссеминированную анулярную гранулему и акантокерадермию, болезни десен, патологии глаз (то есть катаракту, ретинопатию), болезни почек, нейропатию (то есть системную нейропатию, дистальную системную полинейропатию, проксимальную нейропатию, бедренную нейропатию, нейропатическую артропатию, краниальную нейропатию, автономную нейропатию, компрессионную нейропатию и диабетическую амиотрофию), гиперинсулинемию, дисгликемию, гиперурикемию, ожирение, гиперхолестеринемию, сердечно-сосудистые заболевания/нарушения (то есть артериальную гипертензию, болезни сердца, инфаркт миокарда, инсульт) и не ограничены вышеперечисленным.

Термины «одновременное введение» и «одновременно вводить», используемые в настоящем описании, включают в себя введение соединения или способ лечения, подходящий для применения со способами настоящего описания (введение цистеамина) для модуляции биологических факторов с целью лечения конкретного биологического состояния. В некоторых вариантах осуществления ЦИСТОР принимают одновременно с дополнительным терапевтическим средством, известным в качестве полезного для лечения диабета или гиперхолестеринемии. Например, согласно настоящему описанию ЦИСТОР можно применять одновременно со способами лечения или терапевтическими средствами, полезными для лечения гиперхолестеринемии (то есть увеличение физической активности, изменение в употреблении диеты, снижение/прекращение потребления алкоголя и курения, применение терапевтических средств, таких как розувастатин, лавостатин, правастатин, симвастатин, флувастатин и аторвастатин) или для лечения сопутствующих гиперхолестеринемии

18

осложнений, состояний или заболеваний.

В других вариантах осуществления ЦИСТОР можно применять одновременно по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством, подходящим для использования при лечении диабета (то есть инсулин и/или соединения, понижающее уровень сахара в крови) или для лечения связанных с диабетом осложнений, состояний или заболеваний.

ЦИСТОР лечит гиперхолестеринемию и/или осложнения, связанные с гипрехолестеринемией, а также диабет и/или осложнения, сопутствующие диабету.

ЦИСТОР можно применять одновременно с материалами и/или способами, применямыми для лечения осложнений, связанных с гиперхолестеринемией, включая, без ограничения лекарственные препараты и способы лечения сердечно-сосудистых заболеваний (то есть изменения образа жизни – потребление пищи, физическую активность, уменьшение или прекращение курения, применение бета-блокаторов, беназеприла, рамилприла и торасемида), артериосклероза (то есть изменения образа жизни, применение альфа-адреноблокаторов), атеросклероза (то есть изменение образа жизни, применение аспирина или ингибиторов АСЕ), инсульты (то есть применение антитромбоцитарных средств, противосвертывающих средств), высокого артериального давления, то есть изменение образа жизни, применение антигипертензивных средств), панкреатита (то есть применение антибиотиков, блокаторов Н-2 рецепторов), диабета (то есть применение инсулина), и ожирение (то есть изменение потреюления пищи).

ЦИСТОР можно применять одновременно с инсулином для лечения диабета 1 типа, диабета 2 типа и сопутствующих состояний и симптомов. При диабете 2 типа, резистентности к инсулину, гиперхинсулинемии, вызванной диабетом артериальной гипертензии, ожирении или поражении кровеносных сосудов, глаз, почек, нервов, вегетативной нервной системы, кожи, соединительной ткани или иммунной системы ЦИСТОР можно применять одновременно с гипогликемическим соединением вместо инсулина. Альтернативно, ЦИСТОР можно применять одновременно с инсулином и гипогликемическим соединением для лечения диабета 2 типа, резистентности к инсулину, гиперинсулинемии, вызванной диабетом артериальной гипертензии,

19

ожирения или поражения кровеносных сосудов, глаз, почек, нервов, вегетативной нервной системы, кожи, соединительной ткани или иммунной системы. Дополнительные соединения и/или лекарственные препараты, с которыми одновременно можно применять ЦИСТОР, включают в себя, без ограничения лекарственные препараты на генно-инженерной основе; инсулин и способы введения инсулина (то есть инсулиновый насос, подкожное вливание инсулина, введение через ингалятор); сульфонилмочевины (то есть глибурид, глипизид, глимеприд, толбутамид, хлорпропрамид); средства, усиливающие секрецию инсулина (то есть репаглинид, натеглинид); ингибиторы альфа-глюкозидазы (то есть акарбоза, миглитол); бигуаниды и тиазолидиндионы (то есть розиглитазон, пиаглитазон).

Профилактическое применение ЦИСТОРА может быть полезным для предотвращения начала как диабета, так и гиперхолестеринемии у пациентов группы риска.

Таким образом, применение ЦИСТОРА является способом модуляции по меньшей мере одного биологического фактора для лечения биологического состояния, ассоциированного с указанным биологическим фактором, где состояние выбрано из группы, состоящей из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гиперинсулинемии, высоких уровней триглицеридов, высоких уровней липопротеинов высокой плотности, а биологический фактор представляет собой по меньшей мере один из факторов, выбранных из группы, состоящей из уровней С-пептида, уровней мочевой кислоты в крови, уровней микроальбумина и уровней адипонектина, где указанный способ включает в себя введение пациенту, у которого диагностировано указанное биологическое состояние, эффективного количества цистеамина.

Состав: цистеамин.

Форма выпуска:

Способ применения:

20