



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **78110**

(13) **U**

(51) МПК

A61P 3/06 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 10032**

(22) Дата подання заявки: **21.08.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.03.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.03.2013, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):

**Горшунська Мар'яна Юріївна (UA),
Караченцев Юрій Іванович (UA),
Кравчун Нона Олександрівна (UA),
Лещенко Жанна Анатоліївна (UA),
Гладких Олександр Іванович (UA),
Тижненко Тетяна Василівна (UA),
Опалейко Юлія Анатоліївна (UA),
Полторак Вікторія Віталіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ.
В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 (UA)**

(54) СПОСІБ ЗМЕНШЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ЧИННИКІВ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб зменшення експресії чинників кардіоваскулярного ризику у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою фармакологічних засобів. При незмінному патерні антидіабетичної терапії пацієнтам додатково призначають препарат Омакору по 1 капсулі на день протягом 3 місяців.

UA 78110 U

Корисна модель належить до медицини і може бути використана для корекції проявів цукрового діабету (ЦД) 2 типу та його кардіоваскулярних ускладнень.

Згідно з даними IDF (Міжнародна діабетична федерація) натеper більш ніж 366 млн. осіб в усьому світі страждають на ЦД, що становить 8,3 % від усього дорослого населення планети, а до 2030 року їх загальна кількість зросте до 552 млн. [1]. ЦД 2 типу складає 90-95 % від загальної кількості хворих на ЦД та являє собою складне полігенне захворювання. Стрижньову роль в розвитку ЦД 2 типу та асоційованого з ним підвищеного ризику розвитку серцево-судинної хвороби відіграє інсулінорезистентність (ІР) [2]. Натеper існує декілька гіпотез щодо механізмів її формування, але найбільш аргументованою і переконливою є точка зору, відповідно до якої провідним чинником її розвитку та патогенетичною основою атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, діабетичної кардіоміопатії є порушення обміну ліпідів і ліпопротеїдів крові, зростання в ній рівня тригліцеридів та вільних жирних кислот (ВЖК), оскільки припускають, що причини ІР більш "ліпогенічні", ніж "глюкогенічні" [3, 4, 5].

Дисфункцію жирової тканини вважають одним із провідних чинників підвищеного ризику розвитку ЦД 2 типу, неалкогольної жирової хвороби печінки та кардіоваскулярних захворювань [6]. Зміна показників концентрацій адипокінів у сироватці крові є ранньою ознакою порушення функціонування жирової тканини й може призвести до розвитку асоційованих з ожирінням метаболічних зсувів. У хворих на ЦД 2 типу виявлено підвищення рівнів фактору некрозу пухлин α (TNF α), С-реактивного білка (CRP), інтерлекіну (IL) -1,-6,-8, інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1), ретинолзв'язуючого протеїну 4 (RBP4), хемерину, фетуїну-А, вісфатину, резистину та зниження рівня адипонектину та IL-10 [7].

Зниження маси тіла на 10-15 % у даного контингенту хворих сприяє підвищенню чутливості до інсуліну, зменшує виразність гіперінсулінемії та артеріальний тиск, поліпшує показники ліпідного та вуглеводного обміну, що дозволяє зменшити вплив чинників кардіоваскулярного ризику. Загальна тактика - це раціональне харчування у сполученні з індивідуальним фізичним навантаженням, а за необхідності - їх комбінація з фармакологічними препаратами. На сьогодні використовують п'ять основних класів лікарських засобів, що призначаються з урахуванням механізмів їх дії, ефективності та наявності побічних ефектів, а також протипоказань за умов того чи іншого типу дисліпідемії: статини, нікотинова кислота та її похідні, фібрати, секвестранти жовчних кислот, антиоксиданти [8]. Але пошук нових, більш ефективних способів корекції проявів ЦД 2 типу та його кардіоваскулярних ускладнень, здатних впливати як на глікемічну, так і на ліпідну складову вищезазначених порушень, є актуальною проблемою сучасної діабетології.

Задача корисної моделі - розробка способу корекції метаболічних розладів, асоційованих з діабетом, зменшення виразності параметрів інсулінорезистентності та проявів чинників кардіоваскулярного ризику у хворих на ЦД 2 типу.

Поставлена задача вирішується застосуванням пацієнтами з ЦД 2 типу 1 капсули Омакору на день протягом 3 місяців за умов незмінної патерну антидіабетичної терапії.

Лікарський препарат природного походження Омакор рекомендований FDA (Міжнародна Агенція з контролю якості та безпечності лікарських засобів і продуктів харчування) використовують для корекції дисліпідемії. До складу Омакору входять незамінні омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), а саме - ейкозапентоєнова та докозагексаєнова. Цим жирним кислотам поряд з гіполіпідемічним ефектом притаманні загальнозміцнююча, антиоксидантна, антиаритмічна, протизапальна, антитромботична, онкопротекторна дії, вони сприятливо впливають на функціонування клітин мозку та імунної системи, знижують ризик атеросклерозу, серцево-судинних захворювань (інфаркту, гіпертонії, інсульту) [9].

Технічний результат - підвищення ефективності корекції проявів ЦД 2 типу та його кардіоваскулярних ускладнень за рахунок покращення показників глікемічного контролю, підвищення антиатерогенних і інсулінсенситайзерних ефектів циркулюючого адипонектину та зменшення виразності параметрів інсулінорезистентності і концентрації атерогенного остеопротегерину у плазмі крові.

Дослідження проведено на 60 хворих на ЦД 2 типу (чоловіки/жінки: 34/26, середній вік $53,93 \pm 1,20$ років, HbA_{1c} $7,80 \pm 0,18$ %) і 21 контрольній особі, співставній за віком та статтю з основною групою. Пацієнти з ЦД 2 типу отримували 1 капсулу Омакору на день (1 капсула містить 4 мг α -токоферолу + етилові ефіри омега-3 ненасичених жирних кислот; а саме, 460 мг ейкозапентоєнкової та 380 мг докозагексаєнкової кислот; оболонка капсули - желатин, гліцерил, вода очищена) протягом 3 місяців на тлі незмінної антидіабетичної терапії.

Зразки крові для біохімічних та гормональних досліджень були взяті на початку та по закінченню 3-місячного періоду спостереження. За допомогою імуноферментних наборів ELISAs у плазмі крові були визначені базальні рівні загального та високомолекулярного адипонектину

("Biovendor", Чеська Республіка; "ALPCO Diagnostics", США), остеопротегерину (ОПГ) ("Raybiotech", США) та інсуліну (DRG insulin ELISA kit, Німеччина).

Глікемію натще визначали глюкозооксидазним методом за допомогою аналізаторів глюкози "Ексан-Г" та "Biosens Line", глікозильований гемоглобін (HbA_{1c} фотоколориметричним методом наборами АТ "Реагент" та за допомогою аналізатору біорідин "Флюорет-02-АБЛФ-Т".

Індекс інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) та індекс чутливості до інсуліну QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) були розраховані за використанням індивідуальних базальних рівнів інсуліну і глюкози в сироватці крові натщесерце [10, 11]. Рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот (ВЖК) були визначені на автоаналізаторі "LX20-Pro" (Beckman-Coulter, Нідерланди) за допомогою наборів (Beckman-Coulter, Нідерланди та Wako Diagnostics, США, відповідно). Кількість загального глутатіону в еритроцитах було оцінено за допомогою комерційних наборів Randox та Ransod (Randox Laboratories Ltd, Велика Британія), а відновленого глутатіону колориметрично.

Статистичний аналіз результатів проведено за програмним комплексом SPSS, версія 13. Нормальність розподілу перемінних оцінювали за допомогою непарного тесту Колмогорова-Смірнова. Порівняння між групами проведено за допомогою непарного t-тесту [12]. Дані надано у вигляді $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$.

В ході проведеного дослідження у хворих на ЦД 2 типу на відміну від осіб контрольної групи було визначено значуще зростання глікемії та інсуліну натще, ВЖК, тригліцеридів, індексу маси тіла, співвідношення обвід стегон/обвід талії, індексу HOMA-IR, а також зниження індексу чутливості до інсуліну QUICKI, рівнів загального та високомолекулярного адипонектину (таблиця). Крім того, у хворих на ЦД 2 типу було виявлено виразне підвищення рівня остеопротегерину, який відіграє важливу роль в розвитку атеросклерозу і є маркером макросудинної хвороби як в загальній популяції, так і у хворих на ЦД 2 типу [13].

Таблиця

Клініко-біохімічні показники обстеженого загалу

Параметри (одиниці вимірювання)	Контроль	Хворі на ЦД 2 типу	
		до терапії	після терапії
Вік (роки)	53,80±0,48	53,93±1,20 p>0,05	
Тривалість діабету (роки)	-	6,29±0,67	
Індекс маси тіла (кг/м ²)	26,80±0,76	32,68±0,77 p<0,001	30,85±0,69
Обвід стегон/обвід талії	0,78±0,01	0,90±0,01 p<0,001	0,87±0,04
Систолічний тиск (мм рт.ст.)	123,36±5,20	143,20±23,10 p<0,001	140,70±20,30
Діастолічний тиск (мм рт.ст.)	79,42±3,41	89,56±2,04 p<0,01	80,48±6,25
Глікемія натще (ммоль/л)	5,52±0,49	8,97±0,37 p<0,001	6,52±0,34 p ₁ <0,01
HbA _{1c} (%)	5,40±0,1	7,80±0,18 p<0,001	7,14±0,20 p ₁ <0,01
Інсулін натще (пмоль/л)	85,21±8,00	131,72±11,57 p<0,001	110,58±8,18
HOMA-IR	4,53±0,58	7,50±0,74 p<0,001	4,35±0,33 p ₁ <0,001
QUICKI	0,50±0,01	0,48±0,01 p<0,05	0,53±0,01 p ₁ <0,0001
ВЖК, ммоль/л	0,70±0,06	1,19±0,07 p<0,001	0,77±0,04 p ₁ <0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	1,56±0,20	3,29±0,41 p<0,001	2,71±0,23

Продовження таблиці

Параметри (одиниці вимірювання)	Контроль	Хворі на ЦД 2 типу	
		до терапії	після терапії
Загальний адипонектин (мкг/мл)	1,18±0,14	0,58±0,04 p<0,001	0,67±0,06 p ₁ <0,01
Високомолекулярний адипонектин (мкг/мл)	0,68±0,10	0,24±0,03 p<0,001	0,31±0,03 p ₁ =0,05
Остеопротегерин (пг/мл)	312,56±24,78	473,00±38,80 p<0,001	358,61±25,81 p ₁ <0,01

Примітки: p - вірогідність розбіжностей між групами хворих на ЦД 2 типу та контрольною;
P₁ - вірогідність розбіжностей між групами хворих на ЦД 2 типу до та після терапії Омакором.

Після 3-місячного лікування Омакором у хворих на ЦД 2 типу спостерігалось суттєве поліпшення метаболічних параметрів (таблиця 1). Так, показник рівня глюкози крові натще достеменно знизився на 27,3 %, рівень HbA_{1c} на 8,5 %, рівень ВЖК на 35,3 %. До того ж, тривала терапія досліджуваним препаратом сприяла підвищенню антиоксидантного захисту, а саме, вміст загального глутатіону еритроцитів збільшувався з 39,10±2,50 до 48,35±2,43 мкмоль/ммоль Hb (p<0,01), а відновленого - з 29,8±2,15 до 36,19±2,38 мкмоль Hb (p<0,05).

Терапевтичний вплив Омакору сприяв також значущому зростанню рівнів адипонектину: загального на 15,5 %, а високомолекулярного на 20,4 %, а також зниженню проявів інсулінорезистентності (індекс HOMA-IR зменшився на 42,1 %, а QUICKI підвищився на 10,4 %) і зменшенню рівнів циркулюючого остеопротегерину на 24,2 %.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що омега-3 поліненасичені жирні кислоти, що являють собою активну складову Омакору, мають позитивний вплив на асоційовані з діабетом метаболічні розлади. Розроблений спосіб дозволяє покращити показники глікемічного контролю, знизити рівні вільних жирних кислот, підвищити антиоксидантний захист, зменшити виразність параметрів інсулінорезистентності, покращити функціональний патерн адипоцитокінів, а саме, підвищити рівні циркулюючого адипонектину (загального та високомолекулярного) і зменшити концентрацію остеопротегерину у плазмі.

Джерела інформації:

1. International Diabetes Federation. Diabetes and Impaired Glucose Tolerance [Електрон, ресурс] // IDF Diabetes Atlas. - Режим доступа: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>.

2. Cheng, D. Prevalens, predisposition and prevention of type 2 diabetes [Text] / D. Cheng // Nutr. Metab. - 2005. - Vol. 18. - P. 2-29.

3. Boden, G. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction // G. Boden, G. Shulman [Text] / Eur. J. Clin. Invest. - 2002. - Suppl. 32. - № 3. - P. 14-23.

4. Niu, Y. Utilization, °F triacylglycerol-rich lipoproteins by the working rat heart: routes of uptake and metabolic fates [Text] / Y. Niu, D. Hauton, R. Evans // J. Physiol. - 2004. - Suppl. 558 (Part 1). - P. 225-237.

5. Human Triglyceride-rich lipoproteins impair glucose metabolism and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells independently of non-esterified fatty acid levels [Text] / M. Pedrini, M. Kranebitter, A. Neiderwanger [et al.] // Diabetologia. - 2005. - Suppl. 48. - № 4. - P. 756-766.

6. Bluher, M. The dysfunction of metabolically "healthy" from "unhealthy" obese individuals [Text] / M. Bluher // Curr. Opin. Lipidol. - 2010. - Suppl. 21. - №1. - P. 38-43.

7. Adipokine pattern in subjects with impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes [Text] / A. Tonjes, M. Fasshauer, J. Kratzsch [et al.] // Plos. one. - 2010. - Vol. 5. - № 11. - P. 1-6.

8. Moon, Y. S. Pharmacologic treatment of type 2 diabetic dyslipidemia [Text] / Y. S. Moon, M. L. Kashyap // Pharmacotherapy. - 2004. - Vol. 24. - № 5. - P. 1692-1713.

9. Синчихин, С. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицинской практике (обзор литературы) [Текст] / С. Синчихин, О. Мамиев // Гинекология. - 2005. - Т. 11. - № 4. - С. 51-55.

10. Homeostasis model assessment insulin resistance and f3-cell function from fasting plasma glucose and insulin [Text] / D. R. Matthews, J. R. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. - 1985. - Vol. 28. - P. 412-419.

11. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans [Text] / A. Katz, S. S. Nambi, K. Mather [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 2000. - Vol. 85. - P. 2402-2410.

12. Атраментова, Л. Статистичні методи в біології [Текст]: підручник / Л. Атраментова, О. Утєвська. - Х.: ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2007. - 288 с.

13. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients [Text] / A. Avignon, A. Sultan, C Piot [et al.] // Diabetes Care. - 2007. - Vol. 30. - P. 3934-3939.

10

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб зменшення експресії чинників кардіоваскулярного ризику у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою фармакологічних засобів, який **відрізняється** тим, що при незмінному патерні антидіабетичної терапії пацієнтам додатково призначають препарат Омакору по 1 капсулі на день протягом 3 місяців.

15

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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