



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121589** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)

A61K 31/00

C08G 12/14 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 06085	(72) Винахідник(и): Бондар Вадим Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 16.06.2017	(73) Власник(и): ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.12.2017	пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.12.2017, Бюл.№ 23	

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗА БОНДАРЕМ В.М.

(57) Реферат:

Спосіб комбінованого лікування артеріальної гіпертензії в поєднанні з метаболічним синдромом включає призначення пацієнтам з індексом інсулінрезистентності НОМА більше трьох Телмісартану в комбінації з антидіабетичним препаратом із групи бігуанідів Метформіном.

UA 121589 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме внутрішньої медицини, кардіології та ендокринології, і може бути використана для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та супутнім метаболічним синдромом (МС).

Артеріальна гіпертензія є важливою медико-соціальною проблемою охорони здоров'я. Більш ніж 20 % дорослого населення світу страждає на це захворювання. Протягом останніх десятиліть спостерігається подальший зріст захворюваності на вказану патологію. Досягнення ефективного контролю артеріального тиску є основною лікувальною метою. В більшості країн, навіть високорозвинених, ефективність не досягає 60 %. Супутні метаболічні порушення, такі як ожиріння, метаболічний синдром, преддіабетні та діабетні стани, суттєво знижують ефективність лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією [1, 2].

Висока розповсюдженість МС формує актуальність даної патології в сучасній медицині. Однією із основних причин розвитку МС та порушень вуглеводного обміну є інсулінорезистентність (ІР), яка запускає патологічний каскад метаболічних порушень, що приводять у результаті до розвитку інсулінонезалежного цукрового діабету та серцево-судинних захворювань, які на сьогодні є провідною причиною інвалідизації та смертності населення всього світу [3].

Патогенез взаємодії АГ та МС до кінця не вивчений, але в основі цієї взаємодії лежить інсулінрезистентність (ІР) та викликана нею компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ) у поєднанні з супутніми метаболічними порушеннями. Вплив ІР на артеріальний тиск досі залишається суперечливим. Хронічна ГІ може стимулювати симпато-адреналову систему, що посилює викид у кров з депо глюкози та вільних жирних кислот, призводить до збільшення затримки натрію і води, серцевого викиду, частоти серцевих скорочень, підвищення судинного тону та чутливості до вазоконстрикторних агентів, в результаті чого зростає рівень АТ і відбувається стабілізація АГ [4, 5].

Вклад ІР у розвиток серцево-судинних захворювань є дуже суттєвим: приблизно у кожного 5-го пацієнта з гіперінсулінемією протягом 5 років розвиваються не тільки АГ, ІХС, а й їх цереброваскулярні або периферичні судинні ускладнення. При цьому без супутньої корекції порушеного обміну смертність хворих МС, незважаючи на успішний контроль артеріального тиску, залишається на високому рівні. Крім цього за даними численних досліджень, ІР та АГ тісно асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, формуючи порочне коло [6]. Незважаючи на те, що питання про взаємозв'язок ІР при МС та ЕД досі залишається дискусійним, безперечно роль інсулінопосередкованої дисфункції ендотелію при метаболічному синдромі.

Важливим завданням лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім метаболічним синдромом є як корекція метаболічних факторів ризику, так і ефективна антигіпертензивна терапія.

Найближчим аналогом є спосіб комбінованого лікування артеріальної гіпертензії з супутнім ожирінням, який полягає у комбінованому лікуванні артеріальної гіпертензії із супутнім ожирінням шляхом включення перорального введення інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту Еналаприлу в дозі 5-20 мг та додаткового застосування агоніста дофамінових рецепторів Бромкриптину при кількості дофаміну в добовій порції сечі менше 700 нмоль/добу [7].

Недоліком прототипу є використання Бромкриптину, який має широкий спектр побічних дій, пов'язаних із субклінічними ендокринними порушеннями, тому він не може бути використаний протягом тривалого часу.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім метаболічним синдромом за рахунок впливу на додаткову патогенетичну ланку інсулінрезистентність, що дозволяє підвищити антигіпертензивну ефективність базової терапії в даній категорії пацієнтів.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб комбінованого лікування артеріальної гіпертензії в поєднанні з метаболічним синдромом, що включає пероральне застосування антигіпертензивного препарату з групи блокаторів рецепторів до ангіотензину II, згідно з корисною моделлю, пацієнтам з індексом інсулінрезистентності НОМА більше трьох призначають Телмісартан у дозі 40-80 мг на добу в комбінації з антидіабетичним препаратом із групи бігуанідів Метформіном у дозі 250 мг двічі на добу, постійно.

В даний час базовим медикаментозним препаратом, що може зменшувати інсулінорезистентність, є Метформін - антидіабетичний препарат з групи бігуанідів. У рекомендаціях IDF (International Diabetes Federation, 2012) даний препарат може застосовуватись у хворих з МС без ЦД. В деяких дослідженнях показано позитивний вплив Метформіну не тільки на супутні метаболічні порушення, а й на рівень АТ [8, 9]. Застосування Метформіну з метою підвищення антигіпертензивної ефективності за рахунок корекції

інсулінрезистентності у пацієнтів з АГ та супутнім МС є новим та дуже перспективним і становить значний науковий та практичний інтерес.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА) є одним з найсучасніших класів антигіпертензивних препаратів. Механізм антигіпертензивної дії АРА полягає в селективній блоkadі рецепторів ангіотензину II типу 1, що дозволяє оптимально впливати на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). В даний час завершився цілий ряд великомасштабних досліджень, які підтвердили високу ефективність та безпеку АРА у хворих з АГ при наявності цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Телмісартан займає особливе місце в класі антигіпертензивних препаратів АРА завдяки своєму додатковій специфічній властивості частково активувати рецептори PPAR- γ і цим позитивно впливати на регуляцію вуглеводного, ліпідного обміну та знижувати масу тіла. Це властивість Телмісартану вигідно виділяє його не тільки серед антигіпертензивних препаратів, а й серед препаратів метаболічно коригуючої дії, і може бути віднесений до пріоритетних антигіпертензивних препаратів класу АРА для лікування АГ у пацієнтів з ЦД 2 типу та метаболічним синдромом [10, 11].

Технічний результат, що досягається, полягає у підвищенні антигіпертензивної ефективності базової терапії на тлі впливу на інсулінрезистентність у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім метаболічним синдромом.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином.

У дослідженні було обстежено 112 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім метаболічним синдромом. Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювався на підставі протоколу МОЗ України 2012 року та рекомендації Європейського товариства кардіологів 2013 року. Для виявлення метаболічного синдрому користувались критеріями IDF 2005 року з модифікаціями 2009 р. [12]. Обов'язковим додатковим критерієм включення була наявність порушень вуглеводного обміну у вигляді інсулінрезистентності за індексом НОМА більше 3, оскільки значення даного індексу менше 3 свідчить про відсутність інсулінрезистентності.

Пацієнти були розподілені на 2 групи - основну і контрольну (58 і 54 хворих - відповідно). Як базову терапію АГ всі пацієнти отримували Телмісартан у початковій дозі 40 мг на добу. Антигіпертензивну ефективність оцінювали через 2 тижні після початку прийому Телмісартану та при неадекватному контролі АТ підвищували дозу до 80 мг на добу. В основній групі зазначена антигіпертензивна схема лікування була доповнена пероральним прийомом Метформіну в низькій дозі 250 мг двічі на добу. Доза Метформіну була фіксованою протягом всього дослідження. Тривалість лікування склала (91,3 \pm 6,9) днів. Пацієнтам обох груп була рекомендована дієта DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension - дієтологічний підхід до лікування гіпертонії). Пацієнти основної та контрольної груп були порівняні за статтю, віком, тривалістю, рівнем АТ, середньою дозою антигіпертензивного препарату та наявністю супутньої патології.

У обстежуваних пацієнтів вивчався гемодинамічний профіль АТ за даними добового моніторування до та після лікування за допомогою портативних реєстраторів АВРМ-04 ("Meditech", Угорщина), що фіксують АТ і ЧСС у фазі декомпресії осцилометричним методом. Також вивчали показники вуглеводного обміну та інсулінрезистентності до та після лікування - рівень глюкози натще, інсуліну натще, а також розраховували індекс НОМА (Homeostasis Model Assesment). Рівень імунореактивного інсуліну натще у плазмі венозної крові оцінювався методом хемілюмінісценції на автоматичному аналізаторі "Access". Індекс НОМА розраховувався за формулою:

$$\text{Індекс НОМА} = \frac{ГН \times ІІІ}{22,5}, \text{ де:}$$

Індекс НОМА - індекс інсулінрезистентності,

ГН - глюкоза натще, ммоль/л,

ІІІ - імунореактивний інсулін натще, мкОд/мл

Наявність інсулінрезистентності підтверджувалась при значенні індексу більше, ніж 3.

Оцінюючи антигіпертензивну ефективність заявленого комбінованого способу лікування за даними добового моніторування (таблиця 1), встановлено, що ефективний антигіпертензивний контроль (АТ менше 140/90 мм рт. ст.) в основній групі був досягнутий у (68,9 %/40) пацієнтів, у контрольній - в (46,3 %/25) пацієнтів (різниця між групами достовірна, $p < 0,01$). Середньодобовий систолічний артеріальний тиск (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) в основній групі знизився більш істотно - до (126,2 \pm 3,1) і (79,4 \pm 2,6) мм рт. ст. - відповідно, ($p < 0,05$); у контрольній групі також спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зниження даних показників, однак менш виражене - САТ до (136,6 \pm 3,7) і ДАТ до (86,2 \pm 2,6) мм рт. ст., різниця між групами достовірна, $p < 0,05$. Знизилися індекси навантаження САТ та ДАТ у денний час як у

основній, так і в контрольній групах, але найбільш істотно ці показники знизились в основній групі, особливо в нічний час.

Таблиця 1

Показники АТ за даними добового моніторування у обстежуваних хворих до і після лікування, (M±m)

Показник	Контрольна група (n=54)		Основна група (n=58)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САТ ср. доб. мм рт. ст.	154,6±4,2	136,6±3,7*	153,5±3,2	126,2±3,1*/#
ДАТ ср. доб. мм рт. ст.	93,2±2,8	86,2±2,6*	92,4±2,7	79,4±2,6*/#
САТ день мм рт. ст.	157,8±3,1	143,2±3,0*	157,1±3,1	132,0±2,8*/#
ДАТ день мм рт. ст.	95,2±2,0	88,3±2,1*	96,8±2,1	81,8±2,0*/#
САТ ніч мм рт. ст.	141,3±2,9	126,4±2,6*	140,8±3,1	114,2±2,1*/#
ДАТ ніч мм рт. ст.	82,4±1,8	76,6±1,9*	83,2±1,7	72,2±1,6*/#
ІЧСАТ день %	50,6±1,9	34,7±1,6*	49,9±1,7	20,2±1,4*/#
ІЧДАТ день %	42,2±1,8	28,6±1,6*	42,1±1,7	19,1±1,4*/#
ІЧСАТ ніч %	61,4±1,6	40,5±1,7*	60,2±1,3	16,4±1,3*/#
ІЧДАТ ніч %	52,9±1,4	32,0±1,6*	52,6±1,3	15,2±1,4*/#
РПСАТ мм рт. ст.	32,4±1,8	22,2±1,2*	32,8±1,6	14,2±1,2*/#

Примітка: САТ - систолічний артеріальний тиск; ДАТ - діастолічний артеріальний тиск; ІЧСАТ - індекс часу систолічного артеріального тиску; ІЧДАТ - індекс часу діастолічного артеріального тиску; РПСАТ - ранковий підйом систолічного артеріального тиску.

* - Достовірність відмінності показників до і після лікування (p<0,05)

- Достовірність відмінності показників між основною і контрольною групами після лікування (p<0,05).

- 5 Після лікування в основній групі збільшилась кількість хворих з фізіологічним типом профілю АТ "dipper" до 74,6 %, в контрольній групі - до 60,2 % (p<0,05). Кількість пацієнтів з типом профілю АТ "non-dipper" в основній групі зменшилась до 20,2 %, у контрольній групі - 32,2 % (p<0,05). Кількість пацієнтів з типом профілю АТ "night-peaker" у основній групі зменшилась до 5,2 %, в контрольній групі - до 7,6 %. При цьому середні дози базового антигіпертензивного
- 10 препарату Телмісартану в основній та контрольній групах достовірно не відрізнялися і склали (58,6±4,2) мг та (62,4±6,2) мг, відповідно (p>0,05).

- На тлі заявленого комбінованого лікування значно покращились показники вуглеводного обміну (таблиця 2). Концентрація глюкози в крові натще у пацієнтів основної групи достовірно знизилася з (6,46±0,16) до (5,12±0,12) ммоль/л (p<0,05), у контрольній групі зниження було
- 15 незначне та недостовірне - з (6,42±0,24) до (6,12±0,18) ммоль/л, різниця показників між групами була достовірною (p<0,05). Рівень інсуліну натще в основній групі достовірно знизився та склав (12,16±0,44) мкОД/мл, (p<0,05), в контрольній групі даний показник знизився незначно - з (17,86±0,62) до (16,21±0,61) мкОД/мл, різниця показників між групами після лікування була достовірною, (p<0,05). Індекс НОМА в основній групі після лікування знизився з (5,26±0,17) до
- 20 (2,78±0,14) од., (p<0,05), у контрольній групі - знизився недостовірно з (5,22±0,16) до (4,81±0,18) од., різниця показників між групами була достовірною, (p<0,05).

Таблиця 2

Показники вуглеводного обміну та інсулінрезистентності у обстежуваних хворих до і після лікування, ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=54)		Основна група (n=58)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	6,42±0,24	6,12±0,18	6,46±0,16	5,12±0,12*/#
Інсулін натще, мк Од/мл	17,86±0,62	16,21±0,61	17,68±0,58	12,16±0,44*/#
Індекс НОМА, од.	5,22±0,16	4,81±0,18	5,26±0,17	2,78±0,14*/#

Примітка:

* - Достовірність відмінності показників до і після лікування ($p < 0,05$)

- Достовірність відмінності показників між основною і контрольною групами після лікування ($p < 0,05$).

Корекція показників вуглеводного обміну, зниження рівня інсуліну та індексу НОМА при додатковому застосуванні Метформіну в низьких дозах до Телмісартану свідчить про позитивний та коригуючий вплив Метформіну на інсулінрезистентність, що суттєво підвищує базову антигіпертензивну ефективність та сприяє більш ефективному контролю артеріального тиску, особливо в нічний час.

Додаткове застосування низьких доз Метформіну до антигіпертензивного препарату Телмісартану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім метаболічним синдромом можна рекомендувати з лікувальною та профілактичною цілями як для підвищення ефективності антигіпертензивної терапії, так і для зниження ризику подальшого розвитку ЦД 2 типу та серцево-судинних ускладнень.

Клінічний приклад

Пацієнтка Ч., 40 років, медична карта стаціонарного хворого № 2838, 15.03.17 р. була госпіталізована в кардіологічне відділення Університетської клініки ОНМедУ з проявом неускладненого гіпертензивного кризу. Попередня антигіпертензивна терапія: Лізиноприл 10 мг, Амлодіпін 5 мг. При обстеженні пацієнтки був встановлений діагноз: Гіпертонічна хвороба 2 стадії (артеріальна гіпертензія 3 ступеню). Гіпертензивне серце. Метаболічний синдром (ожиріння 3 ст., дисліпідемія, порушення глікемії натще).

До призначення запропонованого комбінованого лікування було проведено обстеження: визначення ІМТ - 41 кг/м², ОТ - 106 см, показники добового моніторування АТ склали - середньодобовий САТ-150 мм рт. ст., середньодобовий ДАТ - 92 мм рт. ст., САТ вдень - 158 мм рт. ст., ДАТ вдень - 98 мм рт. ст., САТ вночі - 144 мм рт. ст., ДАТ вночі - 88 мм рт. ст.; показники вуглеводного обміну - вміст глюкози натще склав 6,6 ммоль/л, інсуліну натще склала 18 мкОд/мл, індекс НОМА - 5,3 од.

Надалі пацієнтці було призначено лікування, що включало: дієтичні рекомендації, пероральне застосування Телмісартану в дозі 80 мг на добу, Метформіну 250 мг двічі на добу. На 10-й день перебування у стаціонарі клінічно було досягнуто покращення загального стану, відсутність гіпертензивних кризів, АТ знизився до 132/84 мм рт. ст. Пацієнтка була виписана на подальше амбулаторне спостереження. Через 3 місяці після початку лікування було проведено контрольне обстеження: індекс маси тіла (ІМТ) склав 37,2 кг/м², окружність талії (ОТ) склала 101 см; за даними добового моніторування АТ середньодобовий САТ складав 130 мм рт. ст., середньодобовий ДАТ - 80 мм рт. ст., САТ вдень - 132 мм рт. ст., ДАТ вдень - 82 мм рт. ст., САТ вночі - 128 мм рт. ст., ДАТ вночі - 76 мм рт. ст.; вміст глюкози натще був 5,2 ммоль/л, інсуліну натще склав 12 мкОд/мл, індекс НОМА - 2,7 од.

Таким чином, запропонований спосіб комбінованого лікування за рахунок сполучного застосування Телмісартану та Метформіну в низькій дозі дозволяє покращити суб'єктивний стан пацієнтів, нормалізувати показники артеріального тиску, знизити масу тіла, глікемію натще, концентрацію інсуліну натще та індекс інсулінрезистентності, що вказує на нормалізацію вуглеводного обміну.

Джерела інформації:

1. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н. Сиренко. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. - 288 с.

2. Mancia G. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G.Mancia, R.Fagard, K.Narkiewicz et al. // J. Hypertens. 2013-Vol. 31(7). - P. 1281-1357.
3. Hanefeld M., Kohler C. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective. Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich, 2002. -.
4. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. Eur. Heart J. - 2005. -.
5. Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талалаева, В.А. Шумаков. - К.: Четверта хвиля, 2009. - 416 с.
6. Naruse M., Tanabe A., Takagi S., Tago K., Takano K. Insulin resistance and vascular function. Nippon Rinsho 2000 Feb. -.
7. Пат. 54324 Україна, МПК 7 А61К 31/48. Спосіб комбінованого лікування артеріальної гіпертензії з супутнім ожирінням / Лизогуб В.Г., Долинна О.В.; Заявник Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. - № заяви 2002086557 від 03.05.2012; опубл. 17.02.2003, бюл. № 2.
8. Mehnert H. Metformin, the revirth of a biguanide: mechanism of action and place in the prevention and treatment of insulin resistance. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2001. - (Suppl. 2). - 259-264.
9. Costas T., Georgios K., Thomas M. Metformin and blood pressure lowering: a questioned association. Journal of Hypertension. 2017. - Vol... -P. 27-28.
10. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Дуишвили Д.Э., Мамырбаева К.М., Масенко В.П. Телмисартан - новое эффективное средство для лечения метаболического синдрома // Consilium medicum. - 2006. - № 5. - С. 3-7.
11. Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PRAR- γ modulating activity // Hypertension. - 2004. - № 43. - P. 993-1002.
12. Мітченко О.І., Корпачев В.В.; Робоча група з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань; Українська асоціація кардіологів, Українська асоціація ендокринологів (2009) Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації. - К., 2009. - 42 с. (<http://strazhesko.org.ua/inc/materials>).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 35 Спосіб комбінованого лікування артеріальної гіпертензії в поєднанні з метаболічним синдромом, що включає пероральне застосування антигіпертензивного препарату з групи блокаторів рецепторів до ангіотензину II, який **відрізняється** тим, що пацієнтам з індексом інсулінрезистентності НОМА більше трьох призначають Телмісартан у дозі 40-80 мг на добу в комбінації з антидіабетичним препаратом із групи бігуанідів Метформіном у дозі 250 мг двічі на добу, постійно.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601