



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39110 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61K 31/04
A61K 31/06 (2008.01)
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

1

2

(21) u200808996

(22) 09.07.2008

(24) 10.02.2009

(46) 10.02.2009, Бюл.№ 3, 2009 р.

(72) СЕРІК СЕРГІЙ АНДРІЙОВИЧ, UA, ТКАЧЕНКО
ОЛЬГА ВІТАЛІЙВНА, UA, ВОЛКОВ ВОЛОДИМИР
ІВАНОВИЧ, UA, ЧЕНЧИК ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІ-
ВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМ. Л.Т.МАЛОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРА-
ЇНИ", UA

(57) 1. Спосіб вторинної профілактики ішемічної
хвороби серця при цукровому діабеті 2 типу, у
якому за результатами клініко-лабораторних до-
сліджень, враховуючи супутню патологію та харак-
тер протидіабетичної терапії, призначають на тлі
стандартної антиішемічну терапію з використан-
ням селективних або неселективних бета-
адреноблокаторів, який **відрізняється** тим, що до

призначення антиішемічних препаратів додатково
здійснюють кількісну оцінку ступеня вираженості
інсулінорезистентності (IP), при цьому для розраху-
нку IP використовують математичну модель го-
меостазу (Homeostasis Model Assessment - HOMA)
з визначенням за відомою формулою індексу HO-
MA - IR, як нормальний вважають показник індексу
HOMA - IR < 2,77, і тим хворим з цукровим діабетом
2 типу, у яких відмічають виражену ступінь IP, що
характеризується перевищенням нормального
значення показника індексу HOMA - IR більш, ніж у
2 рази, призначають неселективний бета-
адреноблокатор у адекватній дозі згідно з останні-
ми консенсусними документами щодо використан-
ня цих препаратів.

2. Спосіб вторинної профілактики ішемічної хворо-
би серця при цукровому діабеті 2 типу за п. 1, який
відрізняється тим, що як неселективний бета-
адреноблокатор призначають карведілол.

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини, а саме до кардіології і може бути використа-
на для вторинної профілактики атеросклеротичних
уражень судин при цукровому діабеті (ЦД) 2-го
типу на основі корекції інсулінорезистентності (IP).

Серцево-судинні захворювання, і у першу чер-
гу ішемічної хвороби серця (ІХС), є основною при-
чиною смертності хворих на цукровий діабет (ЦД).
При ЦД атеросклероз має агресивний характер,
починається на 20 років раніше, ніж у осіб без діа-
бету, та швидко прогресує. Механізми швидкого
прогресування атеросклеротичних уражень судин
при ЦД багатокомпонентні і до теперішнього часу
остаточно не з'ясовані.

Тому розробка нових патогенетичних стратегій
запобігання асоційованих з ЦД 2-го типу серцево-
судинних захворювань (зокрема ІХС) та гальму-
вання коронарних ускладнень на основі комплекс-
ної активної корекції усіх значимих факторів ризику

(гіперглікемії, інсулінорезистентності, гіпертензії та
ін.) є актуальною.

Одним з важливих напрямків не тільки вто-
ринної, але й первинної профілактики серцево-
судинних ускладнень при ЦД є використання анти-
тромбоцитарних препаратів - в першу чергу аспі-
рину (ацетилсаліцилової кислоти (АКС)).

Згідно відомим сучасним рекомендаціям [Лу-
тай М.І., Лисенко А.Ф. Вторичная профилактика и
медикаментозное лечение больных с ишемичес-
кой болезнью сердца. Можно ли изменить про-
гноз? // Український кардіологічний журнал. - 2004.
- №3. - С.9-20], усім хворим на ЦД з встановленим
діагнозом ІХС для проведення довготривалої
профілактики серцево-судинних ускладнень при-
значають аспірин у дозі 75-100 мг/добу (при відсу-
тності протипоказань). При цьому блокується агре-
гація тромбоцитів, пов'язана з синтезом
тромбоксану А₂. У клінічних ситуаціях, якщо необ-

(13) U

(11) 39110

(19) UA

хідний швидкий антитромботичний ефект (гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт), дозу аспірину підвищують до 160-325мг/добу. У якості засобу первинної профілактики аспірин показаний хворим на ЦД 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком: пацієнтам старіше 40 років або при наявності інших факторів ризику (сімейний анамнез ІХС, гіпертензія, паління, дисліпідемія).

У відомих, проведених у 1996 році дослідженнях CAPRIE за участю 19185 хворих на ІХС з ЦД, показано, що клопідогрель був ефективніший по відношенню до зниження ризику серцево-судинних ускладнень, ніж аспірин, (під впливом клопідогрелю частота розвитку серцево судинної смертності, інфаркту міокарда (ІМ), інсульту зменшилась на 8,7% у порівнянні з такою при використанні аспірину). При цьому хворі краще переносять клопідогрель [CAPRIE: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patient at risk for ischemic events // Lancet. - 1996. - Vol.348. - P.1329-1339]. Недоліком, що обмежує його широке використання, є висока вартість препарату. Клопідогрель рекомендують призначати хворим діабетом як доповнення до аспірину, особливо у випадках з тяжкою прогресуючою ІХС, або при непереносимості аспірину.

Відомий також спосіб вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу шляхом призначення поєднаної гіполіпідемічної та гіпотензивної терапії. У якості двокомпонентної схеми вторинної профілактики обрана наступна комбінація препаратів з: статини + інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) Курс лікування упродовж не менш, ніж 8 тижнів [див. Волков В.І., Серик С.А Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете 2-го типа: эпидемиология, патофизиология и профилактика // Международный медицинский журнал. - 2006. - №4. - С.41-47]. Вищенаведена терапевтична стратегія вторинної профілактики спрямована на зменшення дисфункції ендотелію та хронічного запалення, а також на корекцію таких факторів ризику, як дисліпідемія та гіпертензія, що опосередковано покращує метаболічний стан цих хворих.

Але недоліком цього способу є те, що відсутній вплив цих препаратів на інсулінорезистентність, яка є ще однією характерною рисою ЦД 2-го типу та важливим фактором атерогенезу.

Відомий також спосіб вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу [Рекомендации ESC/EASD 2007г.: тактика ведения больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // ESC and EASD Guidelines. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: full text// European Heart Journal - Supp. 2007. - С.3-74; European Heart Journal 2007; 28 (1): 88-136. [w.w.w.-документ], далі Рекомендації 2007р.], обраний за прототип.

Суть прототипу. Базуючись на сучасних доказових даних, що свідчать про покращення виживаності хворих, попередження повторних інфарктів, раптової смерті, тактика ведення хворих на ішемічну хворобу з цукровим діабетом, згідно Рекомендаціям 2007р., передбачає у якості антиішемічної терапії призначення селективних або неселектив-

них бета-адреноблокаторів. При цьому вибір конкретного препарату серед різних бета-адреноблокаторів рекомендовано здійснювати індивідуально, враховуючи супутню патологію та характер протидіабетичної терапії. Селективним бета-адреноблокаторам рекомендують віддавати перевагу у випадках інсулінотерапії. А призначення неселективних альфа- та бета-адреноблокаторів можуть бути корисні хворим з облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок або вираженою інсулінорезистентністю. Бета-адреноблокатори рекомендують призначати у адекватних дозах; згідно останніми консенсусними документами щодо використання цих препаратів.

Але сучасні дані свідчать, що хворі на ІХС з ЦД 2-го типу рідко одержують таку життєво рятувальну терапію.

Тому в основу корисної моделі була покладена задача вибору та кількісної оцінки додаткового критерію для більш об'єктивного, патофізіологічного обґрунтування призначення селективних або неселективних бета-адреноблокаторів, що сприятиме гальмуванню розвитку ІХС при ЦД 2-го типу та покращенню прогнозу захворювання.

Задача вирішується у способі вторинної профілактики ІХС при ЦД 2-го типу, що заявляють, у якому за результатами клініко-лабораторних досліджень, враховуючи супутню патологію та характер протидіабетичної терапії, на тлі стандартної призначають антиішемічну терапію з використанням селективних або неселективних бета-адреноблокаторів.

Ознаки, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такі:

- до призначення антиішемічних препаратів додатково здійснюють кількісну оцінку ступеня вираженості інсулінорезистентності (ІР), при цьому для розрахунку ІР використовують математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment - HOMA) з визначенням за відомою формулою індексу HOMA-IR, як нормальний вважають показник індексу HOMA-IR<2,77, і тим хворим з цукровим діабетом 2 типу, у яких відмічають виражену ступінь ІР, що характеризується перевищенням нормального значення показника індексу HOMA-IR більш, ніж у 2 рази, призначають неселективний бета-адреноблокатор у адекватній дозі згідно з останніми консенсусними документами щодо використання цих препаратів.

- додатковою ознакою є те, що у якості неселективного бета-адреноблокатору призначають карведілол.

Вибір у якості антиішемічної терапії бета-адреноблокаторів для лікування серцево-судинних захворювань та додаткове здійснення кількісної оцінки ступеня вираженості ІР у хворих на ІХС при ЦД 2-го типу обумовлено наступним:

Призначення у якості антиішемічної терапії бета-адреноблокаторів обумовлено їх метаболічною нейтральністю та додатковими, окрім бета-блокади, механізмами їх дії, що підвищують можливість лікування серцево-судинних захворювань [Карпов Ю.А. beta-адреноблокаторы: дополнительные, помимо beta-блокады, механизмы действия увеличивают возможности лечения сердечно-сосудистых заболеваний [w.w.w.-документ]

http://www.consilium-medicum.com/media/bss/07_01/18.shtml, 26-Apr-2007].

На даний час мається обмежена кількість досліджень, у яких приводять точні характеристики пацієнтів з ЦД та серцево-судинними захворюваннями, включаючи інформацію про те, як проводились діагностика та лікування. Значні проспективні рандомізовані клінічні дослідження, у відповідності до характерних критеріїв, за якими включають та виключають пацієнтів, звичайно охоплюють невелику кількість хворих на ЦД, а клінічні іспити, що виконують у межах діабетичної популяції, рідкісні.

У зв'язку з цим, більша частина даних про лікування діабетиків з серцево-судинними захворюваннями (зокрема хворих на ІХС) одержана із ретроспективних аналізів у підгрупах та з реєстрів. Декілька досліджень, виконаних на підставі реєстрів, показали, що ефективність лікування хворих з ЦД нижча, ніж пацієнтів без діабету (відносно використання доказово обґрунтованої медикаментозної терапії). Підраховано, що розповсюдженість „німії“ ішемії у діабетиків становить 10-20%, у той час як у пацієнтів без ЦД - всього 1-4%. Відповідно „німії“ інфаркти або інфаркти з атипичною клінікою також частіше зустрічаються у хворих з діабетом, що не тільки збільшує час, який витрачається на прийняття рішення про госпіталізацію таких хворих і саму постановку діагнозу, але й знижує ймовірність призначення адекватного лікування. [Рекомендации ESC/EASD 2007г.: тактика ведения больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // ESC and EASD Guidelines. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: full text // European Heart Journal - Supp.2007. - С.3-74; European Heart Journal 2007; 28 (1): 88-136. [w.w.w.-документ]].

ЦД 2-го типу займає важливіше місце у профілактичних, лікувальних та реабілітаційних програмах охорони здоров'я у всьому світі. Це пояснюється не тільки епідемічними масштабами розповсюдженості ЦД 2-го типу в популяції, але й високою соціально-економічною значимістю даної патології, враховуючи ризик розвитку мікро- та макросудинних ускладнень, що призводять до ранньої інвалідизації та смертності.

Сформульована концепція розвитку ЦД 2-го типу, що базується на наявності двох фундаментальних патофізіологічних дефектів: інсулінорезистентності (ІР) та дисфункції бета - клітин підшлункової залози. Причому обидва феномену існують взаємо обумовлюючи друг друга та випереджують маніфестацію захворювання на довгий час. У теперішній час ІР розцінюється як провідне патофізіологічне порушення у розвитку ЦД 2-го типу, що передусє декомпенсації функції бета - клітин підшлункової залози, що обумовлена тривалою компенсаторною гіперінсулінемією, [Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. // Проблемы эндокринологии. - 2002. - Т.48, №3. - с.31-36.]. ІР також пояснює у генезі ЦД 2-го типу тісний зв'язок даної патології з іншими компонентами метаболічного синдрому, такими як абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, порушення гемостазу, ранній атеросклероз та ішемічна хвороба серця, артеріальна

гіпертензія. [Демидова Т.Ю., Ерохина Е.Н. Коррекция инсулинорезистентности обеспечивает многофакторную стратегию управления сахарного диабета 2 типа, [w.w.w.-документ] (2008 рік); Шестакова М.В. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: влияние инсулинорезистентности и ее коррекции на сердечнососудистый прогноз//http://www.consilium-medicum.com/media/bss/06_02/4.shtml, 17-Sep-2006].

З огляду на вищенаведені сучасні дані особливу актуальність набуває розробка нових, більш ефективних, патофізіологічно обґрунтованих підходів до терапії ІХС при ЦД 2-го типу.

Дослідження способу вторинної профілактики ІХС при ЦД 2-го типу, що заявляють, проведені в ДУ "Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України" у відділі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця на 40 хворих на ІХС, що поєднана з ЦД 2-го типу (29 чоловіків та 11 жінок, середній вік - 58,8±6,9 років).

Додаткова оцінка ступеня вираженості ІР, як основної патогенетичної складової ЦД 2-го типу, (за даними власних оригінальних досліджень) дозволяє більш об'єктивно встановити особливості клінічного перебігу ІХС при ЦД 2-го типу і на цій підставі патофізіологічно обґрунтовано призначати у якості антиішемічної терапії селективні або неселективні бета-аденоблокатори пацієнтам з високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм "Microsoft Excel 2002".

Відтворюваність способу вторинної профілактики ішемічної хвороби серця при цукровому діабеті 2-го типу, що заявляють, складає 95%.

Запропоновану корисну модель здійснюють у такій послідовності:

1. Для ідентифікації можливих супутніх захворювань та факторів, що посилюють кардіоваскулярний ризик та пришвидшують розвиток ІХС, яка поєднана з ЦД 2-го типу, здійснюють збір необхідної інформації (анамнез, огляд хворого, аускультацию, рівень артеріального тиску (АТ), паління, особливості образу життя; проводять електрокардіографію (ЕКГ), ультразвукове дослідження (УЗД) (згідно з рекомендаціями Української наукової спілки кардіологів (2006р.)). Для підтвердження діагнозу ІХС при ЦД 2-го типу (визначення показань до призначення лікарських препаратів та корекції їх дози) обстеження хворих включає, окрім рутинних діагностичних методів, ЕКГ на фоні фізичного навантаження (на тредмілі або велоергометрі), а також тривалу реєстрацію ЕКГ (Холтеровське моніторування) (виходячи з того, який метод найбільш можливий для даного пацієнта у конкретних клінічних умовах). Найбільш вірогідним методом, що дозволяє об'єктивно оцінити стан венечних артерій та оптимізувати подальше лікування, є коронарографія.

2. За результатами біохімічного дослідження крові натще ретельно аналізують такі фактори ризику як рівень глюкози, вміст ліпідів (вихідні значення загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛГТВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС

ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) - для виявлення атерогенної дисліпідемії. На підставі отриманих даних встановлюють клінічний діагноз: ІХС, що поєднана з ЦД 2-го типу та призначають стандартну терапію (аспірин, статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту)

3. Згідно корисної моделі, до призначення антиішемічної терапії (на тлі стандартної) додатково оцінюють ступінь вираженості ІР.

Для кількісної оцінки ступеня вираженості ІР використовують математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment - HOMA) з визначенням за відомою формулою [інсулін натще (мОд/мл)х глюкоза натще (ммоль/л) /22,5] індексу HOMA - IR. Як нормальний вважають показник індексу HOMA - IR <2,77.

При цьому, додаткова оцінка у цієї категорії хворих поряд з загальновизнаними факторами ризику розвитку ІХС (показники ліпідного та вуглеводного обмінів) ступеня вираженості ІР, як провідного патофізіологічного порушення у розвитку ЦД 2-го, свідчить про високий додатковий ризик серцево-судинних ускладнень.

4. І тим хворим з ЦД 2-го типу, у яких відмічають виражену ступінь ІР, що характеризується перевищенням нормального значення показника індексу HOMA - IR більш, ніж у 2 рази, призначають неселективний бета-адреноблокатор (карведілол) у адекватній дозі (початкова доза 6,25мг 2 рази на добу) згідно з останніми консенсусними документами щодо використання цих препаратів.

5. Для оцінки впливу обраної (на тлі стандартної) антиішемічної терапії на патофізіологічні ланки поєднаної патології, що асоціюється з вираженою ІР, визначають зміни показників ліпідного, вуглеводного обмінів, ступінь вираженості ІР, рівень АТ після 3 місяців лікування у порівнянні з вихідними їх значеннями. При цьому при порівнянні змін показників ліпідного та вуглеводного обмінів використовують останні сучасні рекомендації, розроблені Європейським кардіологічним товариством (ESC) сумісно з Європейською асоціацією по вивченню ЦД (EASD) в 2007р., що призначені спеціалістам-практикам, ендокринологам, кардіологам, терапевтам для того, щоб зорієнтувати їх у великій кількості різноманітної медичної інформації. Діагностичні та критерії компенсації ЦД відображають досягнення в області клінічної та експериментальної діабетології, що одержані за останні 10 років. [ESC and EASD Guidelines. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: full text // European Heart Journal - Suppl. 2007. - С.3-74], далі Рекомендації. Згідно Рекомендаціям цільові рівні показників ліпідного та вуглеводного обмінів більш жорсткі і становлять: ЗХС більше, ніж 4,5ммоль/л, ТГ менш, ніж 1,7ммоль/л, ХС ЛПВЩ більш, ніж 1,0ммоль/л для чоловіків та 1,2ммоль/л для жінок, ХС ЛПНЩ менш, ніж 1,8ммоль/л; глюкози крові натще більш, ніж 6,0ммоль/л; АТ менш, ніж 130/80мм рт.ст.

Можливість здійснення корисної моделі підтверджується клінічними прикладами

Приклад І. Хворий Д., 54р. (Історія хвороби 1971) госпіталізований з діагнозом: ІХС. Стенокардія напруги ІІІ функціональний клас. Після інфарктний (2003р. Q-негативний передній інфаркт міо-

карду) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба ІІІ ступеня, ІІ стадія, дуже високий додатковий ризик. Серцева недостатність І стадії, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Супутня патологія: ЦД 2-го типу, стадія компенсації, середньої важкості.

Скарги при госпіталізації: на давліючу біль за грудиною при ході на дистанцію до 300 метрів, яка припиняється при застосуванні нітрогліцерину через 1-2 хвилини, а також виникає при виході на холодне повітря.

Анамнез. Вважає себе хворим з 1998 року, коли переніс Q-позитивний нижній інфаркт міокарду (ІМ). З того ж часу знав про підвищення артеріального тиску (АТ) (максимальний АТ 160 та 100мм рт.ст., адаптований до цифр 140 и 80мм рт.ст.). Після ІМ залишалася стенокардія напруги ІІІ функціонального класу. В 2001 році було проведено коронарографію (обструкція 70% гілки лівої коронарної артерії, та 40% правої коронарної артерії), та аорто-коронарне шунтування. На протязі року стан залишався задовільним. Хворий припинив прийом рекомендованих препаратів (окрім аспіка-рду). Болі за грудиною відновилися. Неодноразово був обстежений у клініках міста. У 2005 році був виявлений ЦД 2-го типу, призначався розіглітазон 30мг на добу. Протягом останнього року регулярно приймав нітрати, статини, антагоністи кальцію, але стан не покращувався. Останнє погіршення виникло через 3-4 місяці по тому, що обумовлено зниженням толерантності до фізичних навантажень.

Об'єктивно: загальний стан відносно стабільний. Бліда шкіра. Рубець по серединній лінії після торакотомії. Над легенями: аускультативно везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості: права - в ІV міжребер'ї на 1см латеральніше від правого краю грудини, верхня - в ІІІ міжребер'ї щодо лівої парастернальної лінії, ліва - у V міжребер'ї на 0,5см медіальніше лівої середнеключичної лінії. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС=78уд. в хвил., пульс - 78 ударів за хвилину, задовільних якостей, рівень АТ 155 та 90мм рт.ст.. Живіт м'який, не болючий. Печінка не збільшена. Периферичних набряків немає.

Результати додаткових методів обстеження: ЕКГ. Ритм синусовий. Рубцові зміни нижньої ділянки лівого шлуночка. Порушення процесів реполяризації по боковій стінці лівого шлуночка.

Ехокардіокопія: гіпокінезія задніх відділів. Фракція викиду 46%.

Велоергометрія. Потужність навантаження 50Вт. Заключення: стенокардія напруги ІІІ функціонального класу.

За результатами біохімічного дослідження крові натще ретельно аналізують до лікування такі фактори ризику як рівень глюкози крові, вміст ліпідів (вихідні значення ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ). Також аналізують рівень АТ.

За результатами проведених клініко-лабораторних досліджень хворому призначають стандартну терапію: антитромбоцитарна (кардіомагніл 75мг), гіполіпідемічна (аторис 20мг на добу), гіпотензивна (хартіл 5мг на добу та амлодіпін 10мг 2 рази на добу), антидіабетична (діабетон MR 30мг на добу).

Згідно корисної моделі, до призначення (на тлі стандартної) антиішемичної терапії додатково оцінюють ступінь вираженості ІР за розрахунком за відомою формулою індексом Нота-ІР (див. п.3, стор.8 опису). Визначено, що індекс НОМА-ІР перевищує норму у 1,9 разів (менш, ніж у 2 рази). Додаткова оцінка поряд з загальновизнаними факторами ризику розвитку ІХС (показники ліпідного та вуглеводного обмінів) ступеня вираженості ІР, як провідного патофізіологічного порушення у розвитку ЦД 2-го, свідчить, що у хворого, який переніс ІМ, у наявності підвищений додатковий ризик серцево-судинних ускладнень (розвиток серцевої недостатності, повторний ІМ), що потребує більш ефективної терапії.

Тому, враховуючи супутню патологію та характер протидіабетичної терапії, на тлі стандартної призначають антиішемичну терапію з використанням (при відсутності індивідуальних протипоказань) селективного бета-адреноблокатору, а саме конкору у адекватній дозі згідно з останніми консе-

нсуними документами щодо використання цих препаратів. А саме початкова доза 5мг/добу. Цільова доза (10мг 1 раз на добу) встановлюється шляхом титрування з досягненням адекватного та стійкого зменшення частоти скорочення серця (при здійснюванні регулярного контролю за провідимістю) до рівня у спокої у межах 55-60/хвилину (у деяких випадках - до 50/хвилину), що визначає розвиток повноцінного кардіопротекторного ефекту.

Для підтвердження доцільності призначення кардіоселективного бета-адреноблокатору (конкору) хворому, що переніс ІМ, та позитивного впливу обраної (на тлі стандартної) антиішемичної терапії на патофізіологічні ланки поєднаної патології, що асоціюється з вираженою ІР, надається динаміка змін показників ліпідного, вуглеводного обмінів, ступінь вираженості ІР, рівень АТ після 3 місяців лікування у порівнянні з вихідними їх значеннями. Результати наведені у Табл.1.

Таблиця 1

Динаміка показників, що досліджувалися у пацієнта Д., 54 р. під впливом обраної на тлі стандартної антиішемичної терапії (селективного бета-адреноблокатору конкору)

Показники, що досліджують	Цільові рівні згідно Рекомендацій 2007р.	До лікування	Після лікування (через 3 місяці)	Динаміка у % від вихідного
САТ, мм рт.ст.	130	155	130	16,1
ДАТ, мм рт.ст.	80	90	80	11,1
ЗХС, ммоль/л	4,5	6,6	5,6	15,1
ТГ, ммоль/л	1,7	2,3	1,6	30,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0	0,8	0,9	-12,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,8	4,7	3,9	17,0
Глюкоза крові натще, ммоль/л	6,0	7,9	7,6	3,7
Індекс Нота ІР	2,77	5,20	5,00	3,8

Наведені дані у Табл. 1 свідчать про виражений сприятливий ефект кардіоселективного бета-адреноблокатору (конкору) на серцево-судинний прогноз у хворого, що переніс ІМ, має ЦД-2-го типу з вираженою ІР. Зменшення ІР мало виражене, але зміни в бік зменшення. Це свідчить про позитивний вплив на сукупність факторів ризику (ФР) та ефективність обраної терапії. Тобто можна вважати, що вторинна профілактика ІХС у цього хворого достатньо ефективна, і терапія підібрана адекватно.

В результаті проведеного лікування зменшилась вираженість симптоматики, стан хворого покращився: знизилась частота та вираженість ішемічних епізодів, суттєво підвищилась толерантність до фізичного навантаження (дистанція зросла до 500 метрів).

Приклад 2. Хворий А., 57р. (Історія хвороби 1933) госпіталізований з діагнозом: ІХС. Стенокардія напруги ІІІ функціональний клас. Після інфаркту (2000 р. Q-негативний задній ІМ) кардіосклероз. Серцева недостатність ІІ-А стадії, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Супутня патологія: ЦД2-го типу, стадія компенсації, середньої важкості.

Скарги: на давлючу біль за грудиною при ході на дистанцію до 200 метрів, яка припиняється при застосуванні нітрогліцерину через 1-2 хвилини.

Анамнез. Вважає себе хворим з 2000 року, коли переніс Q-негативний задній інфаркт міокарду. Після інфаркту залишалася стенокардія напруги ІІІ функціонального класу.

На протязі 5 років страждає ЦД 2-го типу (приймає похідний сульфонілсечовини - розіглітазон 30мг на добу), палить.

Об'єктивно: загальний стан відносно стабільний. Бліда шкіра. Над легенями: аускультативно везикулярне дихання. Межі відносно серцевої тупості: права - у ІV міжребер'ї на 1см латеральніше від правого краю грудини, верхня - в ІІІ міжребер'ї щодо лівої парастернальної лінії, ліва - у V міжребер'ї на 0,5см медіальніше лівої середнелюничної лінії. Серцева діяльність ритмічна, тахікардія, тони приглушені. ЧСС=90уд./у хвил., пульс - 90 ударів за хвилину, задовільних якостей, рівень АТ 145 та 90мм рт.ст. Живіт м'який, не болючий. Печінка не збільшена. Периферичних набряків немає. Знижена пульсація на артеріях стоп.

Результати додаткових методів обстеження:

Електрокардіографія (ЕКГ). Ритм синусовий. Порушення процесів реполяризації у задньобазальних відділах.

Ехокардіоскопія (ЕХОКГ): гіпокінезія задньої стінки лівого шлуночка. Фракція викиду (ФВ) - 50%.

Велоергометрія (ВЕМ). Потужність навантаження 50Вт. Заключення: стенокардія напруги III функціонального класу.

За результатами біохімічного дослідження крові натще ретельно аналізують до лікування такі фактори ризику як рівень глюкози крові, вміст ліпідів (вихідні значення ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ). Також аналізують рівень АТ.

За результатами проведених клініко-лабораторних досліджень хворому призначають стандартну терапію: антитромбоцитарна (кардіомагніл 75мг/добу), гіполіпідемічна (аторіс 20мг на добу), гіпотензивна (раміприл 5мг на добу), антидіабетична (діабетон MR 30мг на добу).

Згідно корисної моделі, до призначення (на тлі стандартної) антиішемічної терапії додатково оцінюють ступінь вираженості ІР шляхом розрахування за відомою формулою індексу Номі - ІР (див. п.3, стор.8 опису). Визначено, що індекс НОМА - ІР перевищує норму у 2,7 разів і свідчить, що у хворого, який переніс ІМ, має ЦД 2-го типу та виражену ІР, присутній високий додатковий ризик серцево-судинних ускладнень (розвиток серцевої недостатності, повторний ІМ), що потребує більш ефективної терапії.

Тому, враховуючи супутню патологію та характер протидіабетичної терапії, на тлі стандартної призначають антиішемічну терапію з використанням (при відсутності індивідуальних протипоказань) неселективного бета-адреноблокатору, а саме карведіолу (коріолу) у адекватній дозі згідно з останніми консенсусними документами щодо використання цих препаратів. А саме, початкова доза - 6,25мг 2 рази на добу. Цільова доза (50мг на добу) встановлюється шляхом титрування з

досягненням адекватного та стійкого зменшення частоти скорочення серця (при здійснюванні регулярного контролю за проводимістю) до рівня у спокої у межах 55-60/хвилину (у деяких випадках - до 50/хвилину), що визначає розвиток повноцінного кардіопротекторного ефекту.

Для підтвердження доцільності призначення неселективного бета-адреноблокатору карведіолу (коріолу) хворому, що переніс ІМ, та позитивного впливу обраної антиішемічної терапії на патофізіологічні ланки поєднаної патології, що асоціюється з вираженою ІР, надається динаміка змін показників ліпідного, вуглеводного обмінів, ступінь вираженості ІР, рівень АТ після 3 місяців лікування у порівнянні з вихідними їх значеннями.

Результати наведені у Табл.2., стор.16.

Наведені дані у Табл.2 свідчать про виражений сприятливий ефект неселективного бета-адреноблокатору - карведіолу (коріолу) на серцево-судинний прогноз у хворого, що переніс ІМ, має ЦД-2-го типу. Це пояснюється впливом одночасно на декілька важливих ланок патогенезу серцево-судинних ушкоджень (на порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, виражену ІР). Крім цього, зниження вираженості ІР сприяє зменшенню її негативного впливу на агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладеньком'язових клітин та інші патогенетичні фактори прогресування атеросклерозу.

В результаті проведеного лікування зменшилась вираженість симптоматики, стан хворого покращився: суттєво зменшилась кількість та тривалість приступів стенокардії, підвищилась толерантність до фізичного навантаження (дистанція зросла до 400-500 метрів).

Висновок: обрана терапія є адекватною та зменшує ризик розвитку серцево-судинних подій у подальшому, що є основним завданням вторинної профілактики.

Таблиця 2

Динаміка показників, що досліджувалися у хворого А., 57р., під впливом обраної на тлі стандартної антиішемічної терапії (неселективного бета-адреноблокатору - карведіолу)

Показники, що досліджують	Цільові рівні згідно Рекомендацій 2007 р.	До лікування	Після лікування (через 3 місяці)	Динаміка в % від вихідного
САТ, мм рт.ст.	130	145	130	10,3
ДАТ, мм рт.ст.	80	90	80	11,1
ЗХС, ммоль/л	4,5	6,2	5,2	16,1
ТГ, ммоль/л	1,7	2,2	1,6	27,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0	0,9	1,1	-22,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,8	4,3	3,3	23,3
Глюкоза крові натще, ммоль/л	6,0	8,9	7,2	19,1
Номі ІР	2,77	8,9	6,5	26,9

Загальний висновок: У наведених клінічних прикладах підтверджено, що: - виражена (підвищена менш, ніж у 2рази) ІР, або різко виражена (підвищена не менш, ніж у 2 рази і більше) ІР служить досить значним фактором ризику (ФР) розвитку або прогресування серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС при ЦД 2-го типу у випадках,

коли вона поєднується з іншими чинниками ризику такими, як порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, високий рівень АТ, ІМ в анамнезі. Наявність сукупності різних ФР у цієї категорії хворих свідчить про підвищену вірогідність розвитку серцево-судинних ускладнень у подальшому у 2-4 рази у порівнянні зі здоровою популяцією;

- доцільність призначення на тлі стандартної антиішемічної терапії (диференційовано селективного або неселективного бета-адреноблокаторів в залежності від ступеня вираженості ІР (власні дані)) підтверджена позитивним впливом (через 3 місяці лікування) розробленої стратегії вторинної профілактики як на загальноновизнані ФР так і на зниження вираженості ІР як важливішого ФР розвитку не тільки ЦД 2-го типу, але й прогресування ІХС. Особливо це важливо для хворих, що перенесли ІМ. Отже, регулярне та термінове використання бета адреноблокаторів в якості анти ішемічної терапії (на тлі стандартної) у категорії хворих

з високим ризиком серцево-судинних ускладнень у клінічних умовах можливе як для запобігання атеросклеротичних процесів так і прогресування макросудинних ускладнень.

Технічний результат від використання корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з прототипом. Завдяки здійсненню додаткової кількісної оцінки ступеня вираженості інсулінорезистентності (ІР) забезпечується більш об'єктивне, патофізіологічне обґрунтування призначення селективних або неселективних бета-адреноблокаторів, що сприятиме гальмуванню розвитку ІХС при ЦД 2-го типу та покращенню прогнозу захворювання.