



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99939** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

A61B 5/0285 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 01294**

(22) Дата подання заявки: **16.02.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.06.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.06.2015, Бюл.№ 12**

(72) Винахідник(и):

**Сергієнко Вікторія Олександрівна (UA),
Сегін Богдан Володимирович (UA),
Сергієнко Олександр Олексійович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА
ГАЛИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу включає призначення 1 капсули/добу препарату Омакор протягом 3-х місяців на фоні стандартної цукрознижуючої терапії. Додатково одночасно призначають 1 таблетку/добу бенфотіаміну (300 мг) і 1 таблетку/добу α -ліпоєвої кислоти (600 мг) протягом 3-х місяців.

UA 99939 U

Корисна модель належить до медицини і може бути застосована в ендокринології, кардіології, неврології для покращення ефективності лікування кардіоваскулярної форми автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Кардіоваскулярна форма автономної нейропатії (КАН) у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2-го типу) - одне із важких ускладнень, що характеризується ушкодженням автономних нервових волокон, які іннервують міокард і кровоносні судини, та може призводити до відхилень у контролі над ритмом серця, збільшує ризик виникнення аритмій міокарда та "раптової" смерті, значно погіршує якість життя хворих [1]. Отже, проблема профілактики і лікування КАН є особливо актуальною.

Патогенетичне лікування КАН включає раціональне харчування та фізичну активність, оптимізацію контролю глікемії, лікування дисліпопротейнемії, порушень метаболізму в міокарді, тромбоутворення, використання інгібіторів альдозоредуктази, γ -ліноленової кислоти, ацетил-L-карнітину, антиоксидантів, препаратів ω -3 поліненасичених вищих жирних кислот (ω -3 ПНЖК), вазодилаторів, вітамінів з антиоксидантними властивостями, аміногуанідину, замісну терапію міоінозитолом, чинниками росту [2].

Однак, незважаючи на значні досягнення в розумінні патогенезу, проблема лікування КАН при ЦД 2-го типу залишається в центрі уваги клініцистів і фармакологів. До теперішнього часу не розроблено метод лікування, який став би золотим стандартом ефективності терапії.

Відомий, як аналог, спосіб лікування діабетичної нейропатії шляхом використання в комплексному лікуванні церулоплазміну, який призначають дозою 100 мг/добу протягом 5 днів з можливими повторними курсами. Недоліком вказаного способу є те, що церулоплазмін - це препарат крові людини і здатний спровокувати розвиток алергічних реакцій [3].

Відомий також, як аналог, спосіб лікування діабетичної полінейропатії шляхом одночасного призначення мілдронату по 0,25 г тричі на добу за 30 хвилин до прийому їжі та нейромультівіту по 1 таблетці 2 рази на день після їжі протягом 8 тижнів на фоні інсулінотерапії, а при наявності клінічних показів курс лікування повторюють через 6-8 місяців [4]. Недоліком цього способу є те, що одночасне призначення мілдронату та нейромультівіту характеризується короткочасним ефектом, вузьким спектром дії на патогенетичні ланки КАН.

Відомий, як найближчий аналог, найбільш простий та доступний для використання в клінічній практиці спосіб зменшення експреси чинників кардіоваскулярного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу шляхом додаткового призначення пацієнтам, на фоні незмінного патерну цукрознижуючої терапії, препарату ω -3 поліненасичених вищих жирних кислот Омакор по 1 капсулі на день протягом 3 місяців [5]. Недоліком вказаного способу-прототипу є використання в клінічній практиці, з метою зменшення експресії чинників кардіоваскулярного ризику у хворих на ЦД 2-го типу, лише препарату Омакор і, отже, переважний вплив на показники ліпідного обміну, що значно обмежує можливості ефективного лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) і, зокрема, КАН.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб лікування КАН у хворих на цукровий діабет 2-го типу, який дозволить впливати на основні патогенетичні ланки і проводити ефективне лікування кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу, що включає призначення 1 капсули/добу препарату ω -3 ПНЖК Омакор протягом 3-х місяців на фоні стандартної цукрознижуючої терапії, згідно з корисною моделлю, додатково одночасно призначають 1 таблетку/добу бенфотіаміну (300 мг) і 1 таблетку/добу α -ліпоєвої кислоти (600 мг) протягом 3-х місяців.

Відомо, що у хворих на ЦД 2-го типу дуже часто верифікується діабетична дисліпопротейнемія (ДЛП), яка характеризується збільшенням концентрації тригліцеридів (ТГ) і зменшенням рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ). Цілком логічно, що призначення препаратів ω -3 ПНЖК повинно супроводжуватися позитивними змінами ліпідного обміну. У рекомендаціях Американської діабетологічної асоціації від 2014 р., а також ряді досліджень рекомендується використання препаратів ω -3 ПНЖК у лікуванні ДЛП при ЦД 2-го типу і ССЗ [6]. Управлінням з контролю якості харчових продуктів і медикаментів (FDA) США схвалено препарат ω -3 ПНЖК "Lovaza™" (Омакор) [7], який відноситься до фармакотерапевтичної групи гіполіпідемічних засобів.

В той же час, перспективним напрямком в лікуванні КАН у хворих на ЦД 2-го типу є впровадження в клінічну практику нових лікарських форм вітамінів групи В, які отримали назву "нейротропних". Зокрема, широкий терапевтичний потенціал бенфотіаміна, який відноситься до фармакотерапевтичної групи вітаміну В₁, дозволяє ефективно використовувати препарати, що містять бенфотіамін, для регуляції активності вільнорадикальних процесів у корекції дисфункції ендотелію при ССЗ [8].

Відомо, що при ЦД посилюється оксидантний стрес, що супроводжується активацією вільнорадикального окиснення, порушенням структурно-функціонального стану мікроциркуляторного русла і сприяє розвитку гіпоксії. Призначення фізіологічних антиоксидантів, включаючи α -ліпоєву кислоту (α -ЛК) - потужний ліпофільний зв'язувач вільних радикалів, сприяє попередженню нейроваскулярних порушень, що забезпечує основу патогенетично обґрунтованого застосування α -ЛК в клініці [9]. Тіоктова (α -ліпоєва) кислота відноситься до фармакотерапевтичної групи "Засоби, які регулюють метаболічні процеси, різні вітаміноподібні препарати". Підкомітет комісії з вивчення серцево-судинної автономної нейропатії [10] в останньому міжнародному консенсусі з діабетичної нейропатії (The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy) [1] повідомляє, що тільки кілька фармакологічних агентів можуть бути використані для корекції функціональних дефектів автономної нервової системи, в тому числі лікування кардіоваскулярної автономної нейропатії. Зокрема, можливості відновлення вегетативного балансу пов'язані з раціональним способом життя, підвищенням фізичної активності, тривалої компенсації ЦД, використанням β -адреноблокаторів, антиоксидантів, таких як α -ЛК.

Спосіб лікування здійснюють таким чином. Хворому на цукровий діабет 2-го типу із КАН, на фоні стандартної цукрознижуючої терапії, призначають 1 капсулу/добу препарату Омакор та додатково одночасно 1 таблетку/добу бенфотіаміну (300 мг/добу) і 1 таблетку/добу α -ліпоєвої кислоти (600 мг α -ЛК) зранку під час їжі протягом 3 місяців.

З метою обґрунтування запропонованого способу проведені клінічні дослідження.

Нами обстежений 81 хворий на ЦД 2-го типу з верифікованою КАН у віці 50-59 років, тривалістю захворювання 1-6 років, показниками HbA_{1c} ($7,1 \pm 0,6$ %). Всім пацієнтам пропонували заповнити опитувальник Вейна А.М. [11]. Кардіоваскулярну автономну нейропатію діагностували згідно з Ewing D.J. [1]. Всім хворим було проведено скринінг, що включав 5 кардіоваскулярних тестів згідно з Ewing D.J. [1], який дозволяє виявити клінічні та субклінічну стадії КАН.

Результати ЕКГ аналізували за допомогою 12-канального електрокардіографа "ЮКАРД-200" (UTAS, Україна); проводили аналіз показників векторкардіографії; аналізували результати добового моніторингу АТ [монітор АТ "ABPM-04" (Meditech, Угорщина)], Холтер-ЕКГ [ЕКГ "ЕС-3Н" (Labtech, Угорщина)]. Автоматичний аналіз та інтерпретація результатів проводились на електрокардіологічному обладнанні компанії "Нейрософт" з використанням програми "Полі-Спектр-Ритм". ІХС діагностували за допомогою проби з фізичним навантаженням (третміл) і Холтер-ЕКГ в амбулаторних умовах зі субмаксимальним навантаженням. З метою оцінки пружно-еластичних властивостей артерій протягом доби, активного і пасивного періодів доби застосовували метод осцилометрії за допомогою апарату TensioMed™ Arteriograph 24 (Угорщина). Визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда оцінювали ехокардіографічно за допомогою апарата "Siemens Sonoline Versa Plus" (Німеччина).

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, HbA_{1c} - методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії, імунореактивного інсуліну (ІРІ), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), рівня високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP) в крові - за допомогою імуноферментних тест-наборів Immunotech Insulin IRMA (Чехія), Вектор-Бест (Росія), DRG (США). Радіоімунологічне визначення концентрації лептину в крові здійснювали тест-наборами Immunotech Leptin (Чехія). Розрахунок індексу інсулінової резистентності HOMA-IP [Homeostasis Model Assessment (HOMA) HOMA-IP] проводили за формулою: $HOMA-IP = G_0 \times Ins_0 / 22,5$, де G_0 - рівень глюкози в крові натще (ммоль/л); Ins_0 - вміст ІРІ в крові натще (мкМО/мл) [12].

Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС), ТГ і ХС ЛПВГ, холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ). Вміст ліпідів визначали за допомогою реактивів фірми HUMAN на напівавтоматичному аналізаторі HUMANLAYZER 2000 (Німеччина).

Хворих на ЦД 2-го типу з КАН розподіляли на 5 груп, які протягом 3 місяців отримували стандартну цукрознижуючу терапію (n=15, контроль, 1-а група); пацієнтам 2-ої групи (n=21), крім стандартного лікування, призначали 1 капсулу/добу препарату ω -3 ПНЖК ("Омакор®"), який містить в одній капсулі приблизно 90 % етилових ефірів ПНЖК (1000 мг), зокрема, етилових ефірів ейкозапентаєнової - 460 мг та докозагексаєнової кислоти - 380 мг і 4 мг α -токоферолу ацетату; пацієнтам 3-ої групи (n=12) - бенфотіамін 300 мг/добу (препарат "Бенфогама®"); пацієнтам 4-ої групи (n=18) - 600 мг α -ЛК/добу (препарат "Тіогама®"); пацієнтам 5-ої групи (n=15) - препарат ω -3 ПНЖК (1 капсула/добу), 300 мг/добу бенфотіаміна і 600 мг α -ЛК/добу протягом 3 місяців. Клініко-біохімічні та інструментальні дослідження проводились до початку та по

завершенню курсу лікування. Дослідження проведене відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і згідно з принципами Гельсінської декларації (2004).

Статистичний аналіз [13]: варіаційно-статистичний метод з використанням параметричного критерія Стюдента, непараметричного Wilcoxon, t-критерія Фішера і коефіцієнта кореляції Пірсона [ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0)].

В результаті проведених досліджень встановлено, що показники концентрації HbA_{1c} в крові обстежених хворих на ЦД 2-го типу з КАН до, а також після завершення курсу лікування статистично достовірно не відрізнялися ($P > 0,05$). Особливості динаміки концентрації циркулюючого інсуліну, hsCRP, вмісту деяких цитокінів в крові хворих на ЦД 2-го типу з КАН по завершенню 3-місячного призначення препарату ω -3 ПНЖК, бенфотіаміна, α -ЛК, а також їх комбінованого використання наведено в Табл. 1.

Таблиця 1

Біохімічні показники обстежених хворих ($\Delta\%$, $M \pm m$)

Показники	Хворі на цукровий діабет 2-го типу (n=81)				
	Контрольна група (n=15)	ω -3 ПНЖК (n=21)	Бенфотіамін (n=12)	α -ліпоєва кислота (n=18)	ω -3 ПНЖК + бенфотіамін + α -ЛК (n=15)
	1-а група	2-а група	3-я група	4-а група	5-а група
ІРІ, мкМО/мл	-6,8 \pm 2,0	-10,3 \pm 1,1 $P > 0,05$	-12,7 \pm 1,4 $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$	-15,9 \pm 1,6 $P < 0,01$ $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	-20,9 \pm 0,9 $P < 0,1$ $P_1 < 0,1$ $P_2 < 0,1$ $P_3 < 0,05$
Лептин, мкг/л	-7,1 \pm 1,8	-15,8 \pm 1,7 $P < 0,01$	-6,4 \pm 1,4 $P > 0,05$ $P_1 < 0,1$	-16,3 \pm 1,2 $P < 0,1$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,1$	-18,4 \pm 1,4 $P < 0,1$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,1$ $P_3 > 0,05$
hsCRP, мг/л	-7,2 \pm 1,6	-14,8 \pm 2,4 $P < 0,05$	-13,3 \pm 2,1 $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$	-15,2 \pm 1,9 $P < 0,01$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	-22,6 \pm 1,6 $P < 0,1$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,01$
ФНП- α , пг/мл	-6,1 \pm 1,0	-14,1 \pm 2,1 $P < 0,01$	-10,2 \pm 1,6 $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$	-14,7 \pm 1,8 $P < 0,1$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	-19,8 \pm 1,6 $P < 0,1$ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,1$ $P_3 < 0,05$

Примітка: відмінності з початковим рівнем статистично достовірні на рівні $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$ - в порівнянні з контрольною групою; $P_1 < 0,05$, $P_1 < 0,01$, $P_1 < 0,001$ - в порівнянні з препаратом ω -3 ПНЖК; $P_2 < 0,05$, $P_2 < 0,01$, $P_2 < 0,001$ - в порівнянні з бенфотіаміном; $P_3 < 0,05$, $P_3 < 0,01$, $P_3 < 0,1$ - в порівнянні до показників лікування α -ліпоєвої кислотою.

Як видно з результатів, представлених в Табл. 1, призначення препарату ω -3 ПНЖК пацієнтам ЦД 2-го типу та КАН (2-га група) сприяє статистично достовірному зниженню рівня лептину, концентрації hsCRP, ФНП- α , проте істотно не впливає на вміст ІРІ - по відношенню до результатів, отриманих в контрольній групі. Використання бенфотіаміна в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з КАН (3-тя група) супроводжується статистично достовірним зменшенням концентрації ІРІ, hsCRP і ФНП- α - у порівнянні з результатами, отриманими в контрольній групі, проте не впливає на вміст лептину. Порівняльний аналіз результатів, отриманих в групах хворих, які отримували препарат ω -3 ПНЖК і бенфотіамін, свідчать, що препарат ω -3 ПНЖК надає більш виражений позитивний ефект на динаміку показників лептину, hsCRP і ФНП- α . Використання в лікуванні хворим на ЦД 2-го типу з КАН α -ЛК (4-та група) сприяє значно більш вираженому статистично достовірному зменшенню концентрації ІРІ (-15,9 \pm 1,6 %); лептину (-16,3 \pm 1,2 %); hsCRP (-15,2 \pm 1,9 %) і ФНП- α (-14,7 \pm 1,8 %). Комбіноване призначення препарату ω -

3 ПНЖК, бенфотіаміна і α -ЛК в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з КАН (5-та група) супроводжується найбільш виразними позитивними, статистично достовірними змінами досліджуваних показників метаболізму.

5 Призначення препарату ω -3 ПНЖК пацієнтам з ЦД 2-го типу та КАН (2-га група) сприяє статистично достовірному збільшенню рівня ХСЛПВГ ($+7,1 \pm 0,5$, $P < 0,01$), зменшенню концентрації ТГ ($-35,4 \pm 2,6$, $P < 0,001$), проте істотно не впливає на вміст ЗХС ($P > 0,05$) і ХС ЛПНГ ($P > 0,05$) - по відношенню до результатів, отриманих в контрольній групі. Використання бенфотіаміна в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з КАН (3-тя група) не супроводжується статистично достовірними змінами ліпідогам. Використання в лікуванні хворим на ЦД 2-го типу з КАН α -ЛК (4-та група) сприяє значно більш вираженому статистично достовірному зменшенню вмісту ЗХС - в порівнянні з контрольною групою ($-10,7 \pm 1,3$, $P < 0,05$), ХС ЛПНГ ($-14,2 \pm 1,8$, $P < 0,05$; $P_1 > 0,05$, $P_2 > 0,001$), збільшенню концентрації ХС ЛПВГ ($+7,8 \pm 0,7$, $P < 0,01$, $P_1 > 0,05$, $P_2 < 0,05$), однак не впливає на значення ТГ ($P > 0,05$).

15 Комбіноване призначення препарату ω -3 ПНЖК, бенфотіаміна і α -ЛК в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з КАН (5-та група) супроводжується найбільш виразними позитивними, статистично достовірними змінами досліджуваних ліпідного обміну, показників НОМА-IR ($P < 0,001$, $P_1 < 0,01$, $P_2 < 0,05$).

20 Комбіноване призначення препарату ω -3 ПНЖК, бенфотіаміна і α -ЛК в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з КАН (5-та група) сприяє поліпшенню загального стану хворих, регресу клінічної картини захворювання, зокрема, за результатами оцінки вегетативного стану (опитувальник Вейна) [13] сума балів, статистично достовірно, значно зменшилася (Табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка вегетативного стану в обстежених пацієнтів ($\Delta\%$, $M \pm m$)

Хворі на цукровий діабет 2-го типу (n=81)				
Контрольна група (n=15)	ω -3 ПНЖК (n=21)	Бенфотіамін (n=12)	α -ліпоєва кислота (n=18)	ω -3 ПНЖК + бенфотіамін + α -ЛК (n=15)
1-а група	2-а група	3-я група	4-а група	5-а група
До лікування				
35,1 \pm 1,19	33,7 \pm 1,03 $P > 0,05$	35,2 \pm 1,33 $P > 0,05$	33,8 \pm 1,09 $P > 0,05$	34,5 \pm 1,22 $P > 0,05$
Після лікування				
34,6 \pm 1,6	29,4 \pm 1,3 $P < 0,05$	29,8 \pm 1,44 $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$	24,7 \pm 1,52 $P < 0,001$ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	20,4 \pm 1,16 $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$

Примітка: відмінності з початковим рівнем статистично достовірні на рівні $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$ - в порівнянні з контрольною групою; $P_1 < 0,05$, $P_1 < 0,01$, $P_1 < 0,001$ - в порівнянні з препаратом ω -3 ПНЖК; $P_2 < 0,05$, $P_2 < 0,01$, $P_2 < 0,001$ - в порівнянні з бенфотіаміном; $P_3 < 0,05$, $P_3 < 0,01$, $P_3 < 0,1$ - в порівнянні до показників лікування α -ліпоєвої кислотою.

25 Як видно з результатів, представлених в Табл. 2, стан вегетативної нервової системи (ВНС) у досліджуваних групах пацієнтів із ЦД 2-го типу та КАН до лікування статистично достовірно не відрізняється ($P > 0,05$). Призначення хворим на ЦД 2-го типу з КАН препарату ω -3 ПНЖК упродовж 3 місяців (2-га група), а також бенфотіаміна (3-тя група) супроводжується статистично достовірними позитивними змінами вегетативного стану пацієнтів (33,7 \pm 1,03 і 29,4 \pm 1,3, $P < 0,05$; 35,2 \pm 1,33 і 29,8 \pm 1,44, $P < 0,05$). Порівняльний аналіз ефективності впливу препарату ω -3 ПНЖК і бенфотіаміна на стан ВНС (згідно з опитувальником Вейна) не виявив статистично достовірних змін ($P_1 > 0,05$). У той же час, використання препарату α -ЛК (4-та група) супроводжується більш вираженими змінами стану ВНС (24,7 \pm 1,52, $P < 0,001$; $P_1 < 0,05$; $P_2 < 0,05$).

35 Комбіноване призначення препарату ω -3 ПНЖК, бенфотіаміна і α -ЛК в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу з КАН (5-та група) супроводжується найбільш вираженими позитивними, статистично достовірними змінами стану ВНС (20,4 \pm 1,16, $P < 0,001$; $P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$; $P_3 < 0,05$).

Крім того, у більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу та КАН в поєднанні з діабетичною периферичною нейропатією спостерігається зменшення та/або зникнення болю ($P < 0,05$),

парестезій ($P < 0,01$), частоти судом м'язів, поліпшення та/або відновлення тактильної, вібраційної і температурної чутливості ($P < 0,05$).

За період проведення клінічних досліджень встановлена добра переносимість та безпечність комбінованого застосування Омакору, бенфотіаміну і α -ЛК, яка підтверджена відсутністю серйозних і непередбачуваних побічних явищ.

Отже, призначення Омакору, що, крім гіполіпідемічного ефекту, володіє антиоксидантними, антиаритмічними, протизапальними, імунокоригуючими, антитромботичними та іншими властивостями, в поєднанні з бенфотіаміном, характеризується нейротропними, ангіо- і цитопротекторними та антиоксидантними властивостями, та, в комбінуванні з α -ЛК, має потужні антиоксидантні властивості, дозволяє одночасно впливати на різні ланки патогенезу КАН при ЦД 2-го типу і цим ефективно усувати дисфункцію автономної нервової системи.

Тривалість лікування запропонованим способом становить 3 місяці, це оптимальний термін для отримання стійкого лікувального ефекту, спрямованого на стабілізацію порушених функцій автономної нервової системи при цукровому діабеті 2-го типу.

Таким чином, запропонована схема лікування дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на ЦД 2-го типу з КАН при відсутності побічних явищ, отримати більш виражений позитивний і стійкий ефект. Запропонований спосіб лікування характеризується високою специфічністю позитивного результату.

Джерела інформації:

1. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments / S. Tesfaye, A. J. Boulton, P. J. Dyck [et al.] // *Diabetes Care*. - 2010. - Vol. 33. - N10. - P. 2285-2293.

2. Ткачева О.Н. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия / О.Н. Ткачева, А.П. Верткин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 176 с.

3. Патент РФ № 2240808 С1, МПК А61К 35/16, А61Р 25/02; опубл. 2004.11.27. Бюл. № 11.

4. Патент РФ № 2262928 С1, МПК А61К 31/19, А61Р 3/10; опубл. 2005.10.27. Бюл. № 11.

5. Патент України № 78110 U, МПК А61Р 3/06, А61К 31/355, А61В 5/145; опубл. 2013.03.11. Бюл. № 5.

6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 // *Diabetes Care*. - 2014. - Vol. 37, Suppl. 1. - S. 14-80.

7. de Roos B. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease / B. de Roos, Y. Mavrommatis, I.A. Brouwer // *Br.J. Pharmacol.* - 2009. - Vol. 158. - N2. - P. 413-428.

8. Moss C. J. Thiamin status and supplementation in the management of diabetes mellitus and its vascular comorbidities / C.J. Moss, S. T. Mathews // *Vitam. Miner.* - 2013. - Vol. 2, Issue 2. - P. 1-6.

9. Ziegler D. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial / D. Ziegler, P.A. Low, W.J. Litchy // *Diabetes Care*. - 2011. - Vol. 34. - N 9. - P. 2054-2060.

10. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone, D. Ziegler, D. Freeman [et al.] on behalf of The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* - 2011. - Vol. 27. - N 7. - P.639-653.

11. Вейн А.М. Вегетативные расстройства / А.М. Вейн. - М.: МИА, 1998. - 749 с.

12. Levy J.C. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program / J.C. Levy, D.R. Matthews, M.P. Hermans // *Diabetes Care*. - 1998. - Vol. 21. - N 10. - P. 2191-2192.

13. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач. - К.: Морион, 2000. - 320 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу, що включає призначення 1 капсули/добу препарату Омакор протягом 3-х місяців на фоні стандартної цукрознижуючої терапії, який **відрізняється** тим, що додатково одночасно призначають 1 таблетку/добу бенфотіаміну (300 мг) і 1 таблетку/добу α -ліпоевої кислоти (600 мг) протягом 3-х місяців.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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