



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44748 (13) U
(51) МПК (2009)
A61B 5/021
A61B 5/02
G01N 33/48
G01N 33/49

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРОЦЕС МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ МІКРОЗАПАЛЕННЯ, АСОЦІЙОВАНОГО З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ, У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

1

(21) u200905073
(22) 22.05.2009
(24) 12.10.2009
(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.
(72) ОРИНЧАК МАРІЯ АНДРІЇВНА, ГАМАН ІРИНА ОЛЕГІВНА
(73) ОРИНЧАК МАРІЯ АНДРІЇВНА, ГАМАН ІРИНА ОЛЕГІВНА
(57) Процес медикаментозної корекції мікрозапалення, асоційованого з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію, у якому до призначення різних груп препаратів визначають такі ознаки метаболічних порушень, як абдомінальний тип ожиріння (АО), наявність чи відсутність інсулі-

2

норезистентності (ІР), порушення вуглеводного обміну, встановлюють наявність чи відсутність дисліпідемії (ДЛП) за кількісними змінами ліпопротеїдів крові, проводять добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), який відрізняється тим, що у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), які мають інсулінорезистентність (ІР), додатково проводять визначення рівня в крові ФНП-α та С-РП і при підвищенні рівня ФНП-α більше 6,7 пг/мл, С-РП більше 1,9 мг/л призначають АК III покоління лікарнідипіні, БРА II кандесартан, аторвастатин та метформін протягом 2-х місяців у терапевтично ефективних дозах.

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології і може бути використана для медикаментозної корекції мікрозапалення, асоційованого з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію.

Відомий спосіб, який полягає у призначенні антигіпертензивних засобів зокрема, інгібітору ангіотензинперетворюючого фермента (ІАПФ) еналаприлу в дозі 20-40 мг/добу упродовж 12 місяців і більше з попереднім проведенням до лікування перорального тесту толерантності до глюкози з паралельним визначенням вмісту імунореактивного інсуліну (ІРІ) в крові хворих на АГ з ожирінням і дисліпопротеїдемією (ДЛП) [Спосіб лікування хворих на артеріальну гіпертензію з інсулінорезистентністю деклараційний патент Україна на винахід №57573А, А61К 31/04, А61К 31/06, Бюл. №6, 2003 р.]

Недоліком способу є те, що ІАПФ обрано в якості монотерапії для впливу на багатокомпонентність проявів метаболічного синдрому (МС), які об'єднуються такою патогенетичною ланкою, як ІР. Ефективність лікування у способі оцінюється при довготривалій монотерапії лише за динамікою артеріального тиску (АТ) та таких показників, як глюкоза і ІРІ в процесі проведення глюкозотолерантного тесту (ГТТ) без урахування змін ліпідного

профілю пацієнта, сумарного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) та якості життя.

Найбільш близьким до корисної моделі, що заявляється, є процес, у якому до призначення різних груп препаратів визначають такі ознаки метаболічних порушень, як абдомінальний тип ожиріння (АО), наявність чи відсутність інсулінорезистентності (ІР), порушення вуглеводного обміну, встановлюють наявність чи відсутність дисліпідемії (ДЛП) за кількісними змінами ліпопротеїдів крові, проводять добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ). При цьому результатами добового моніторингування артеріального тиску (ДМАТ) оцінюють пропорційність змін добового індексу систолічного та діастолічного артеріального тиску (ДІ САТ та ДІ ДАТ) вночі і, в залежності від виявленого диспропорційного або пропорційного типу добового ритму артеріального тиску (АТ) зі значенням відношення ДІ САТ/ДІ ДАТ менш або більш ніж 0,7 та при наявності або відсутності ДЛП, призначають інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту або високоселективний бета-адреноблокатор з НО-вивільнюючою здатністю відповідно у комбінації з селективним антагоністом норадреналінових та серотонінових рецепторів, при цьому препарати призначають протягом 4 тижнів у терапевтично

(19) UA (11) 44748 (13) U

ефективних дозах [Процес медикаментозної корекції метаболічних порушень, асоційованих з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію, патент України на корисну модель №28016, А61В5/021, А61В5/02, G01N33/48, G01N33/49, Бюл. № 19, 2007 р.]

Недоліком даного процесу є те, що при визначенні метаболічних порушень, асоційованих з інсулінорезистентністю, не враховується така важлива патогенетична ланка, як запалення. Ще одним недоліком прототипу є відсутність у схемі лікування засобів, які впливають на дисліпідемію.

В основу корисної моделі - Процес медикаментозної корекції мікрозапалення, асоційованого з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію, - поставлено задачу вдосконалення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), шляхом корекції інсулінорезистентності та впливу на маркери мікрозапалення, що сприятиме зниженню ризику серцево-судинних подій, забезпечити більш об'єктивний відбір групи хворих високого ризику та можливість призначення максимально індивідуалізованої комбінованої терапії в залежності від ступеня тяжкості перебігу АГ та ступеня вираженості метаболічних порушень, асоційованих з ІР.

Задача корисної моделі вирішується тим що, процес медикаментозної корекції мікрозапалення, асоційованого з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію, у якому до призначення різних груп препаратів визначають такі ознаки метаболічних порушень, як абдомінальний тип ожиріння (АО), наявність чи відсутність інсулінорезистентності (ІР), порушення вуглеводного обміну, встановлюють наявність чи відсутність дисліпідемії (ДЛП) за кількісними змінами ліпопротеїдів крові, проводять добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), при цьому у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), які мають інсулінорезистентності (ІР), додатково проводять визначення рівня в крові ФНП- α та С-РП і при підвищенні рівня ФНП- α більше 6,7 пг/мл, С-РП більше 1,9 мг/л призначають АК III покоління лерканидипін, БРА II кандесартан, аторвастатин та метформін протягом 2-х місяців у терапевтично ефективних дозах.

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

Хворим на АГ із синдромом інсулінорезистентності до лікування проводять антропометричні вимірювання з обов'язковим визначенням об'єму талії (ОТ), росту, маси тіла; обчислюють індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: відношення маси тіла хворого (в кг) до росту (в м), піднесеному в квадрат.

Пацієнтам проводиться добове моніторування АТ (ДМАТ) з використанням апарату АВРМ-04 "Meditech", Угорщина.

Для встановлення реактивної чи спонтанної гіперінсулінемії проводиться пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) з паралельним визначенням рівня глюкози (глюкозооксидазний метод) та ендогенного інсуліну (ЕІ) в плазмі крові. Результати ПГТТ оцінювали за такими критеріями: норма - глюкоза капілярної крові натще < 5,6 ммоль/л, через 2 год. після навантаження < 7,8 ммоль/л; порушення толерантності до глюкози - глюкоза

натще > 5,6 < 6,1 ммоль/л, через 2 год. після навантаження > 7,8 < 11,1 ммоль/л; цукровий діабет - > 6,1 ммоль/л і > 11,1 ммоль/л відповідно.

Для встановлення дисліпідемії проводять біохімічні дослідження сироватки крові натще з визначенням концентрації загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) за стандартними лабораторними методиками Концентрацію холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислюють за формулою Friedewald W.T.: ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,2). Встановлюють дисліпідемію при: ЗХС > 5,2 ммоль/л, ТГ > 1,69 ммоль/л; ЛПВЩ < 1,04 ммоль/л (чол.) та < 1,29 ммоль/л (жін.); ХС ЛПНЩ > 3,1 ммоль/л.

Лабораторне дослідження ЕІ, С-РП, ФНП- α проводиться імуноферментним методом. За норму інсуліну приймали 4-20 мкОд/мл, С-РП < 1,9 мг/л, ФНП- α < 6,7 пг/мл.

Корисна модель ілюструється наступними клінічними прикладами.

Приклад 1. Хвора Г.Г.Л., 1949 р.н. Знаходила-ся на амбулаторному спостереженні. Скарги: на головний біль у потиличній ділянці, запаморочення, коливання рівнів АТ, задишку при помірному фізичному навантаженні, збільшення маси тіла. Анамнез захворювання: артеріальною гіпертензією хворіє 10 років.

Об'єктивне обстеження: загальний стан хворої задовільний, шкіра та видимі слизові чисті. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Периферичних набряків немає. Над легенями перкуторно ясний легеневиий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Діяльність серця ритмічна, ЧСС = 78/хв., АТ - 160/100 мм рт.ст. Зріст 162 см, маса тіла 100 кг, об'єм талії (ОТ) 114 см, ІМТ - 38,1 кг/м² (норма 18-25 кг/м²), що свідчить про ожиріння абдомінального типу.

Ехокардіографічне дослідження: Гіпертрофія лівого шлуночка з ознаками систолічного перевантаження, аортосклероз, склеротичні зміни кореня аорти. Фракція викиду 75%.

Діагноз: Гіпертонічна хвороба II: гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночка). СН I ФК II NYHA.

За результатами ДМАТ було виявлено: середньодобовий систолічний АТ - 126 мм.рт.ст., діастолічний - 74 мм.рт.ст., максимальний систолічний - 168 мм.рт.ст., мінімальний - 93 мм.рт.ст., стандартне відхилення - 14 мм.рт.ст., індекс часу - 15%, індекс площі - 16 мм.рт.ст. x год/добу, добовий індекс - 23%, профіль „over-dipper”.

При проведенні ПГТТ у хворої концентрація глюкози натще - 5,7 ммоль/л, концентрація ЕІ натще - 24,30 мкОд/мл. Значення індексу НОМА, який розраховують за формулою: інсулін натще (мкОд/мл) x глюкоза натще (ммоль/л)/22,5, дорівнює 6,16 (норма 2,77), що вказує на наявність інсулінорезистентності. Значення концентрації глюкози через 2 години після навантаження - 5,9 ммоль/л, рівень ЕІ - 42,9 мкОд/мл, що свідчить про порушення толерантності до глюкози та наявність спонтанної гіперінсулінемії.

Вихідні значення показників ліпідного обміну: ЗХС - 5,74 ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 3,61 ммоль/л, ХС

ЛПВЩ - 1,08 ммоль/л, ТГ - 2,3 ммоль/л, що свідчить про наявність у хворої дисліпідемії.

У сироватці крові виявлено підвищення рівня ФНП- α до 7,1пг/мл та С-РП - до 7,0мг/л. Таким чином, в даної хворої наявна АГ з інсулінорезистентністю та запальними змінами. Хворій призначено призначають леркамен в дозі 5мг на добу, кандесартан - 8мг на добу, аторвастатин - 10мг на добу та метформін - 500мг на добу протягом 2-х місяців.

При повторному обстеженні стан хворої покращився, зменшилися основні скарги. Діяльність серця ритмічна, ЧССпульсу = 74уд./хв., АТ - 130/90мм рт.ст. Маса тіла 97кг, ОТ 110см, МТ - 36,9кг/м². Концентрація глюкози натще становить 5,5ммоль/л, рівень ЕІ натще - 37,0мкМО/мл. Значення концентрації глюкози через 2год після навантаження - 5,1 ммоль/л (у межах норми для навантажувального тесту), рівень ЕІ - 34,9 мкМО/мл.

Загальний ХС - 5,16ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 2,76 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 1,9 ммоль/л, ТГ - 1,1 ммоль/л, що свідчить про позитивний вплив аторвастатину на показники ліпідного спектру крові хворої.

Динаміка рівня ФНП- α та С-РП під впливом лікування			
	Контроль	До лікування	Після лікування
ФНП- α , пг/мл	6,94 \pm 1,41	7,1	4,3
С-РП, мг/л	1,45 \pm 0,15	7,0	5,9

Отже, використання в комплексній терапії хворої на АГ аторвастатину по Юмг 1 раз на добу та метформіну по 500мг/д дозволило провести корекцію мікрозапалення за рахунок зниження в сироватці крові концентрації С-РП та цитокіна ФНП- α .

Приклад 2. Хвора Б.Я.Г., 1949 р.н. Знаходилася на амбулаторному спостереженні. Скарги: на головний біль у потиличній ділянці, підвищення АТ, задишку та серцебиття при помірному фізичному навантаженні. Анамнез захворювання: артеріальною гіпертензією хворіє 10 років.

Об'єктивне обстеження: загальний стан хворої задовільний, шкіра та видимі слизові чисті. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Периферичних набряків немає. Над легенями перкуторно ясний легеневиий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Діяльність серця ритмічна, ЧССпульсу = 78/хв., АТ - 175/110 мм рт.ст. Зріст 156см, маса тіла 78кг, ОТ 92см, ІМТ - 32 кг/м² (норма 18-25 кг/м²), що свідчить про ожиріння абдомінального типу.

Діагноз: Гіпертонічна хвороба II. СН I ФК II NYHA.

За результатами ДМАТ було виявлено: середньодобовий систолічний АТ - 159мм.рт.ст., діасто-

лічний - 90мм.рт.ст., максимальний систолічний - 214мм.рт.ст., мінімальний - 124мм.рт.ст., стандартне відхилення - 14мм.рт.ст., індекс часу - 14%, індекс площі - 75мм.рт.ст. х год./добу, добовий індекс - 14%, профіль „dipper”.

При проведенні ПГГТ у хворої концентрація глюкози натще - 4,6 ммоль/л, концентрація ЕІ натще - 14,9 мкМО/мл. Індекс НОМА - 3,05. Концентрація глюкози через 2 години після навантаження - 4,3 ммоль/л, рівень ЕІ - 13,0 мкМО/мл, що вказує на нормальну гіперінсулінемію.

Вихідні значення показників ліпідного обміну: ЗХС - 5,61 ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 3,67 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 0,74ммоль/л, ТГ - 2,65 ммоль/л, що свідчить про наявність у хворої дисліпідемії.

У сироватці крові виявлено підвищення рівня ФНП- α до 7,7пг/мл та С-РП - до 1,3мг/л, що свідчить про наявність запалення і порушення цитокінового профілю. Хворій призначено призначають леркамен в дозі 10мг на добу, кандесартан - 8мг на добу, аторвастатин - 10мг на добу та метформін - 500мг на добу протягом 2-х місяців.

При повторному обстеженні стан хворої покращився, зменшилися основні скарги. Діяльність серця ритмічна, ЧССпульсу = 72уд./хв., АТ - 140/100мм рт.ст. Маса тіла 84кг, ОТ 92см, ІМТ - 34,5кг/м². Концентрація глюкози натще становить 4,5 ммоль/л, через 2год. після навантаження - 4,1 ммоль/л., що вказує на нормальний вуглеводний обмін. Загальний ХС - 5,26ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 3,46ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 1,22ммоль/л, ТГ - 1,28ммоль/л, що свідчить про позитивний вплив статинів на показники ліпідного спектру крові хворої.

Динаміка рівня ФНП- α та С-РП під впливом лікування			
	Контроль	До лікування	Після лікування
ФНП- α , пг/мл	6,94 \pm 1,41	7,1	4,3
С-РП, мг/л	1,45 \pm 0,15	1,3	0,9

Отже, включення аторвастатину та метформіну в лікувальний комплекс хворих на АГ з МС позитивно впливає на ліпідний обмін та дозволяє провести корекцію показників запалення за цитокіновим профілем (ФНП- α) і за рівнем в крові С-РП, що сприяє попередженню розвитку ускладнень артеріальної гіпертензії, продовженню тривалості і якості життя хворих.

Корисна модель забезпечує більш об'єктивний відбір групи хворих високого ризику та можливість призначення максимально індивідуалізованої комбінованої терапії в залежності від ступеня тяжкості перебігу АГ та ступеня вираженості метаболічних порушень, асоційованих з ІР.