



УКРАЇНА

(19) UA (11) 67244 (13) U
(51) МПК (2012.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИБОРУ КОМБІНАЦІЇ АНТИГІПЕРТЕНЗІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ СТАРТОВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

1

2

(21) u201108686

(22) 11.07.2011

(24) 10.02.2012

(46) 10.02.2012, Бюл.№ 3, 2012 р.

(72) ГАЙДУКОВ ЄВГЕНІЙ АРКАДІЙОВИЧ

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб вибору комбінації антигіпертензійних препаратів для стартової терапії хворих на гіпертензійну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що включає призначення антигіпертензій-

ного препарату, який **відрізняється** тим, що попередньо визначають концентрацію фактору зростання фібробластів (GFF) та інсуліну в крові і при значенні концентрації FGF більше 31 мкМЕ/мл, а інсуліну - більше 51 пг/мл, призначають комбінацію спіраприлу в добовій дозі 6 мг, амлодипіну в добовій дозі 10 мг, індапаміду в дозі 2,5 мг, при значеннях концентрацій FGF і інсуліну, нижче вказаних, призначають комбінацію спіраприлу в добовій дозі 6 мг і амлодипіну в добовій дозі 10 мг.

Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії та кардіології, і може бути використана при лікуванні гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Артеріальна гіпертонія (АГ), що стала найбільшою неінфекційною світовою пандемією, є однією з найсерйозніших проблем сучасної кардіології. Її прогрес має тісну пряму кореляцію із збільшенням ризику розвитку важких ускладнень, а високий рівень смертності визначає соціальну значущість проблеми. Одночасно до 2025 року експерти ВО-ОЗ прогнозують пандемію ЦД 2 типу - кількість хворих ЦД досягне 380 млн. чоловік і до 92-97 % з них страждатимуть на ЦД 2 типу. Відповідно не менш поширеною залишиться асоціація цих двох важких і небезпечних фатальними ускладненнями захворювань: на сьогоднішній день більше половини хворих есенціальною АГ, тобто гіпертонічною хворобою (ГБ), має порушення вуглеводного обміну і до 4/5 пацієнтів з ЦД 2 типу страждають на АГ. Від 90 до 100 % хворих на ЦД страждають діабетичною кардіоміопатією, більше половини з них вмирає від серцево-судинних ускладнень, а наявність у них АГ значно збільшує вже наявний високий ризик смерті. У хворих ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу загальна смертність в 4-7 разів вища, ніж у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском (АТ) і без ЦД (Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертония: каковы препараты первого ряда выбора? / М.В. Шестакова // Consilium

medicum: журнал доказательной медицины для практикующих врачей. - 2005. - №1. - С. 12-16.).

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВО-ОЗ) і Міжнародне суспільство гіпертензіологів (ISH), а також Об'єднаний національний конгрес США, одноставно визнали, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і блокатори рецепторів 1 типу до ангіотензину II (БРА II) є препаратами вибору для лікування і попередження прогресу АГ і ускладнень ЦД. Одночасно, дані про вплив антигіпертензійних препаратів (АГП) і їх комбінацій на механізми прогресу ЦД, як і зведення про вплив цукрознижувальних засобів на структурно-функціональний стан серця і судин у хворих ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу, нечисленні і неоднозначні (Шестакова, М.В. Тактика выбора лекарственного препарата для лечения артериальной гипертонии у больных с сахарным диабетом / М.В. Шестакова // Справочник поликлинического врача. - 2005. - Т.4., №4. - С. 23-26).

Впливи комбінацій блокаторів РААС з іншими АГП і цукрознижувальними засобами на процеси ремоделювання серця і судин, клінічний перебіг захворювань, параметри ліпідного і вуглеводного обмінів у хворих з поєднанням ГХ і ЦД 2 типу залишаються також мало вивченими.

Серед інгібіторів ІАПФ широкого розповсюдження набув Престаріум (периндоприл). Хворим на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу його призначають в дозі 5-10 мг 1-2 рази на добу зранку та (або) ввечері (Якусевич

(19) UA (11) 67244 (13) U

В.В., Можейко М.Е., Палютин Ш.Х. и соавт. Периндоприл - новый ингибитор АПФ длительного действия: эффективность и безопасность у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек // Терапевтический архив. - 2000. - №10. - С. 6-14).

Даний спосіб лікування поєднаної патології ГХ і ЦД II типу є найбільш близьким до того, що заявляється, по технічній суті та результату, який може бути отриманий, тому його вибрано як прототип.

Основним недоліком способу прототипу є те, що він не враховує величин концентрацій в крові інсуліну і фактору зростання фіброblastів (FGF) у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу. Вміст в крові FGF, рівень якого статистично значущо корелює з рівнями систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ), показниками структурно-функціонального стану серця і судин, параметрами ліпідного і вуглеводного обміну, є показниками стану хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу вибору комбінації антигіпертензійних препаратів для стартової терапії хворих ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу, в якому за рахунок об'єктивного визначення стану хворих ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу досягається підвищення ефективності лікування.

Поставлена задача вирішується в способі вибору комбінації антигіпертензійних препаратів для стартової терапії хворих ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу, що включає призначення антигіпертензійного препарату і, згідно з корисною моделлю, попередньо визначають концентрацію фактору зростання фіброblastів (GFF) та інсуліну в крові, і при значенні концентрації FGF більше 31 мкМЕ/мл, а інсуліну - більш 51 пг/мл, призначають комбінацію спіраприлу в добовій дозі 6 мг, амлодипіну в добовій дозі 10 мг індапаміду в дозі 2,5 мг, при значеннях концентрацій FGF і інсуліну, нижче вказаних, призначають комбінації спіраприлу в добовій дозі 6 мг і амлодипіну в добовій дозі 10 мг.

Була проведена серія процедур кластерного аналізу, що є багатовимірною статистичною методикою, що виконує збір інформації про вибірку об'єктів і потім упорядковує їх (об'єкти) в порівняно однорідні групи, кластери, так, щоб кожен кластер складався зі схожих між собою об'єктів і при цьому об'єкти різних кластерів істотно розрізнялися. Головна мета кластерного аналізу - пошук груп схожих об'єктів в досліджуваній вибірці. Методом кластерного аналізу були виявлені варіанти природного, розшарування вибірки, що складається зі 105 пацієнтів, на однорідні групи по сукупності лабораторних параметрів. Найбільш оптимальним, з погляду подальшої інтерпретації результатів, опинився варіант розшарування досліджуваної групи за двома стандартизованими показниками: вмісту в крові інсуліну і фактору зростання фіброblastів.

Подальший аналіз отриманого розбиття показав, що в першому кластері опинилися пацієнти, що лікуються схемою з двох АГП, а в другому - пацієнти, що отримували три АГП.

Враховуючи дані кластерного аналізу, залежно від величин концентрацій в крові інсуліну і фактору зростання фіброblastів у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу, стало можливим проведення вибору схеми їх стартового антигіпертензійного лікування.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином. Дослідження вмісту в крові інсуліну і фактору зростання фіброblastів не представляє труднощів, швидкоздійсниме і не вимагає значних фінансових витрат. Визначають вміст в крові інсуліну і фактору зростання фіброblastів, і при значенні концентрації FGF більше 31 мкМЕ/мл, а інсуліну - більше 51 пг/мл призначають комбінацію спіраприлу в добовій дозі 6 мг, амлодипіну в добовій дозі 10 мг, індапаміду в дозі 2,5 мг, при значеннях концентрацій FGF і інсуліну, нижче вказаних, призначають комбінації спіраприлу в добовій дозі 6 мг і амлодипіну в добовій дозі 10 мг. Вибір АГ терапії базувався на здатності пацієнтів досягати цільовий рівень АТ протягом перших чотирьох тижнів лікування. За допомогою методу кластерного аналізу встановлені розділові рівні величин початкового вмісту в крові інсуліну і фактору зростання фіброblastів, які можуть використовуватися для вибору схеми стартового антигіпертензійного лікування у пацієнтів з поєднанням ГХ з ЦД 2 типу. Так, було встановлено, що хворі, що отримували два і три АГП, мають діапазони розкиду значень вмісту в крові інсуліну і фактору зростання фіброblastів, що достовірно відрізняються. Дана комбінація виявилася найбільш перспективною для використання у виборі стартового лікування, оскільки визначення цих параметрів доступне і нескладно. У дослідження було включено 147 пацієнтів, з них: 105 хворих на ГХ 2 стадії з рівнем САТ менше 180 мм.рт.ст. і ДАТ - менше 110 мм.рт.ст. (АГ 2 ст.) у поєднанні з ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості у стадії компенсації і субкомпенсації, 20 хворих на ГХ 2 стадії з АГ 2 ст. без супутнього ЦД, що представляли групу порівняння, і 22 практично здорових пацієнти, таких, що склали групу контролю. До включення в дослідження пацієнти основної групи (n=105) лікувалися нерегулярно, приймали ІАПФ, антагоністи кальцію (АК), сартани, діуретики. Після включення в дослідження вони пройшли 7-денний "відмивочний" період, отримуючи при значному підвищенні цифр АТ каптоприл. Далі всім пацієнтам був призначений ІАПФ спіраприл в дозі 6 мг один раз на добу і АК амлодипін в добовій дозі 10 мг. До кінця 4-го тижня спостереження у 40 (38 %) хворих зниження САД і ДАД виявилася недостатнім (цифри АТ мали значення вище 150/95 мм.рт.ст.), у зв'язку з чим їм був додатково призначений третій препарат - індапамід, в добовій дозі 2,5 мг одноразово вранці. Пацієнти з ІМТ до 26 кг/м² на тлі дієти №9 отримували діабетон в дозі 30-60 мг в добу, пацієнти з ІМТ більше 26 кг/м² отримували метформін в дозі 1000-1700 мг на добу. З першого дня лікування всі пацієнти приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в дозі 75 мг на добу одноразово і 20 мг аторвастатину 1 раз на добу. Таким чином, частина пацієнтів лікувалася двома АГП (65 хворих, перша група лікування), інша частина - трьома АГП (40 хворих, друга група

лікування). 33 пацієнти першої групи лікування і 22 хворих другої групи отримували метформін, останні 32 хворих з першої групи і 18 хворих з другої отримували діабетон. Період спостереження продовжувався 25 тижнів. При цьому в групі хворих, що отримували два АГП, діапазон розкиду значень вмісту в крові інсуліну склав від 12,5 мкМЕ/мл до 27,4 мкМЕ/мл, а вміст фактору зростання фібробластів - від 18,2 пг/мл до 48,8 пг/мл. У групі хворих, що отримували три АГП, вміст в крові інсуліну варіював від 31,1 мкМЕ/мл до 45,4 мкМЕ/мл, а фактор зростання фібробластів - від 51,2 пг/мл до 79,1 пг/мл. Подальший аналіз отриманого розбиття показав, що в першому кластері опинилися пацієнти, що лікуються схемою з двох АГП, а в другому - пацієнти, що отримували три антигіпертензивні препарати.

Порівняльна характеристика показників УЗД серця і судин і клініко-лабораторного статусу хворих ГХ і ЦД 2 типу до і після лікування показала, що обидві схеми АГ терапії сприяли поліпшенню показників структурно-функціонального стану серця, судин, показників клінічного і лабораторного статусу хворих ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу.

Таким чином був розроблений спосіб вибору комбінації АГП для лікування хворих ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу: призначення двокомпонентної АГ терапії при рівні інсуліну в крові до 31 мкМЕ/мл, а фактору зростання фібробластів - до 51 пг/мл, і трикомпонентної схеми антигіпертензійного лікування - при рівнях, рівних вказаним і що перевищують їх.