



УКРАЇНА

(19) UA (11) 31152 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/00  
A61K 47/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ БАЛАНСУ ЦИТОКІНІВ ФНП- $\alpha$  І ІЛ-6 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПРОЯВАМИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ НАЯВНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

1

2

(21) u200713845

(22) 10.12.2007

(24) 25.03.2008

(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

(72) КРАВЧУН ПАВЛО ГРИГОРОВИЧ, UA,  
ЗАЛЮБОВСЬКА ОЛЕНА ІЛЛІВНА, UA, КОЖИН  
МИХАЙЛО ІВАНОВИЧ, UA

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ, UA

(56)

(57) Спосіб нормалізації балансу цитокінів у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця

з проявами хронічної серцевої недостатності при наявності цукрового діабету 2 типу і метаболічного синдрому, що включає призначення комплексної терапії з застосуванням і-АПФ і селективного  $\beta$ -адреноблокатора, який відрізняється тим, що хворим на ішемічну хворобу серця для нормалізації балансу цитокінів ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 до комплексної терапії включають як і-АПФ лізиноприл, а як селективний  $\beta$ -адреноблокатор - карведилол в цільових дозах.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології, ендокринології, внутрішніх хвороб і профілактичної медицини, і може бути використана для корекції балансу цитокінів фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) і інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з проявами хронічної серцевої недостатності (ХСН) одночасно з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу і метаболічним синдромом (МС).

В останні роки були отримані дані, що свідчать про можливу участь цитокінів у розвитку МС. Так, встановлено, що ФНП- $\alpha$  здатний інгібувати сигнальні шляхи інсуліну в судинних гладком'язових клітинах, тим самим сприяючи розвитку інсулінорезистентності (ІР). Деякі дослідники взагалі розглядають ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 як медіатори інсулінорезистентності [Єрмакович І.І., Чернишов В.А., Белозьорова С.В. Сучасне лікування метаболічного синдрому. Методичні рекомендації. - Харків, 2004. - 24с; Кравчук Н.А., Левченко Т.П., Полторак В.В., Казаков О.В. Применение аморила в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 с метаболическим синдромом. - Киев-Харьков, 2004. - 20с].

Такий патофізіологічний феномен як ІР є об'єднуючим чинником усіх симптомів МС, а саме тканинної ІР з наступною компенсаторною

гіперінсулінемією, порушеною толерантністю до глюкози, дисліпопротеїдемією, артеріальною гіпертензією й абдомінальним ожирінням [Єрмакович І.І., Чернишов В.А., Белозьорова С.В. Сучасне лікування метаболічного синдрому. Методичні рекомендації. - Харків, 2004. - 24 с; Кравчук Н.А., Левченко Т.П., Полторак В.В., Казаков О.В. Применение аморила в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 с метаболическим синдромом. - Киев-Харьков, 2004. - 20с].

Відома цитокінова концепція розвитку ХСН, в тому числі у хворих на ІХС. З огляду на цитокінову концепцію розвитку ХСН, правомірно говорити про розробку антицитокінової стратегії лікування даного патологічного стану.

На сучасному етапі, поряд з пошуком нових препаратів, що прямо впливають на цитокіновий баланс організму, у медицині активно вивчаються властивості препаратів, що уже використовуються для лікування ХСН. Так, в експериментальних дослідженнях показано, що навіть одноразове введення препаратів, здатних інгібувати ангіотензинперетворюючий фермент, приводить до зниження активності ФНП- $\alpha$  [Єрмакович І.І., Чернишов В.А., Белозьорова С.В. Сучасне лікування метаболічного синдрому. Методичні рекомендації. - Харків, 2004. - 24 с; Кравчук Н.А.,

(19) UA (11) 31152 (13) U

Левченко Т.П., Полторак В.В., Казаков О.В. Применение аморила в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 с метаболическим синдромом. - Киев-Харьков, 2004. - 20 с]. Деякі представники групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) здійснюють прямий модулюючий вплив на синтез ендотеліального фактора релаксації, а при регулярному вживанні навіть знижують частоту розвитку ЦД 2 типу. Останній факт має важливе значення, тому що на даний момент існує думка, що традиційні принципи лікування хворих ІХС недостатньо ефективні для осіб із супутнім ЦД [Єрмакович І.І., Чернишов В.А., Белозьорова С.В. Сучасне лікування метаболічного синдрому. Методичні рекомендації. - Харків, 2004. - 24с; Кравчук Н.А., Левченко Т.П., Полторак В.В., Казаков О.В. Применение аморила в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 с метаболическим синдромом. - Киев-Харьков, 2004. - 20с].

У літературі є повідомлення про ряд досліджень, що довели високу ефективність застосування і-АПФ у комплексі з β-адреноблокаторами. Можливо, це пояснюється наявністю могутньої нейрогуморальної і кардіопротекторної дії останніх [Єрмакович І.І., Чернишов В.А., Белозьорова С.В. Сучасне лікування метаболічного синдрому. Методичні рекомендації. - Харків, 2004. - 24 с; Кравчук Н.А., Левченко Т.П., Полторак В.В., Казаков О.В. Применение аморила в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 с метаболическим синдромом. - Киев-Харьков, 2004. - 20 с].

Можна з досить високою імовірністю припустити, що схема лікування, яка включає і-АПФ у комплексі з β-адреноблокатором, буде позитивно впливати на основні патогенетичні аспекти ХСН у хворих ЦД 2 типу при наявності МС: ліпідний обмін, нейрогуморальну регуляцію серцево-судинної системи, скорочувальну здатність лівого шлуночка.

Лікування ХСН у хворих ЦД 2 типу з наявністю МС сьогодні ще досить складна задача. Її складність визначається тим, що наявність в одного хворого ЦД 2 типу з МС і ХСН поглиблює патологічні зміни в балансі запальних цитокінів. Останні, у свою чергу, модулюють функціонування ендотелію, беруть участь у нормалізації артеріального тиску (АТ), впливають на ліпідний обмін, ремоделювання серця, виразність інсулінорезистентності. Отже, при цій спільній патології ефективним може бути тільки комплексне лікування, здатне поряд з нормалізацією параметрів ліпідного і вуглеводного обміну, АТ, відновлювати баланс у системі цитокінів і ендотеліозалежних медіаторів.

Даним умовам відповідає комплексне лікування, що включає поряд з аспірином, діуретиками (фуросемід, гіпотіазид), ізосорбіта динітратом, метформіном, аторвастатином - і-АПФ і β-адреноблокатор [Єрмакович І.І., Чернишов В.А., Белозьорова С.В. Сучасне лікування метаболічного синдрому. Методичні рекомендації. - Харків, 2004. - 24 с; Кравчук Н.А., Левченко Т.П.,

Полторак В.В., Казаков О.В. Применение аморила в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 с метаболическим синдромом. - Киев-Харьков, 2004. - 20 с].

Спосіб корекції балансу цитокінів у сироватці крові хворих, що мають ознаки ХСН одночасно зі ЦД 2 типу і МС шляхом призначення комплексної терапії, що включає і-АПФ і селективний β-адреноблокатор є найбільш близьким до того, що заявляється, по технічній суті і результату, що може бути досягнутий, тому він обраний як прототип.

В основу корисної моделі покладено задачу розширення арсеналу терапевтичних комплексів, що нормалізують баланс цитокінів ФНП-α і ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ІХС, що мають ознаки хронічної серцевої недостатності одночасно з цукровим діабетом 2 типу і метаболічним синдромом.

Задачу, покладену в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі нормалізації балансу цитокінів у сироватці крові хворих, що мають ознаки хронічної серцевої недостатності одночасно з цукровим діабетом 2 типу і метаболічним синдромом шляхом призначення комплексної терапії, що включає і-АПФ і селективний β-адреноблокатор, згідно з корисною моделлю, хворим на ішемічну хворобу серця для нормалізації балансу цитокінів ФНП-α і ІЛ-6 до комплексної терапії включають як і-АПФ - лізиноприл, а як селективний β-адреноблокатор - карведілол в цільових дозах.

Технічний ефект способу нормалізації балансу цитокінів ФНП-α і ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ІХС, що мають ознаки хронічної серцевої недостатності одночасно з цукровим діабетом 2 типу і метаболічним синдромом полягає в ефективному впливі терапії, що заявляється, на вміст цитокінів ФНП-α і ІЛ-6 у сироватці крові.

Ефективність способу доведена експериментально.

В залежності від призначеної дози лізиноприлу і карведілолу хворі були розподілені на 5 груп: 1) 22 хворих одержували лізиноприл у добовій дозі 2,5-5мг на добу; 2) 25 хворих - 7,5-10мг лізиноприлу на добу; 3) 22 пацієнта - 15-20мг лізиноприлу на добу; 4) 20 хворих поряд з 2,5-5мг лізиноприлу одержували карведілол у добовій дозі 12,5-25мг; 5) 20 хворих карведілол призначався в дозі 37,5-50мг на фоні прийому 2,5-5мг лізиноприлу. Підбор дози лізиноприлу здійснювали методом титрування, починаючи з 2,5мг із поступовим збільшенням дози до максимально стерпної для кожного пацієнта індивідуально. Стартова доза карведілолу була 3,125мг 2 рази на добу, дозу препарату збільшували кожні 7 днів при задовільній переносимості попереднього етапу титрування до дози максимально наближеної до цільової.

Групи були аналогічні за віком, відповідно, (56,1±1,09), (58,8±1,04), (63,3±1,06), (55,9±1,09) і (54,3±1,07) років; статтю - усі чоловіки, з тривалістю захворювання ІХС, яка була понад 2,8, 3,0, 2,7, 2,8 і 3,3 років, відповідно. Усі хворі мали уперше виявлений ЦД 2 типу середньої тяжкості.

Групи були аналогічні по функціональному класу ХСН. II функціональний клас (ФК) ХСН мали 4 (18,8%) особи групи 1; 6 (24,0%) осіб групи 2; 4 (18,8%) особи групи 3; 3 (15,0%) особи групи 4; 4 (20,0%) особи групи 5.

III ФК ХСН діагностований у 18 (81,2%) осіб групи 1; 19 (76,0%) осіб групи 2; 18 (81,2%) осіб групи 3; 17 (75,0%) осіб групи 4; 16 (80,0%) осіб групи 5.

Обстеження хворих здійснювали до і після 12 тижнів лікування, включаючи період титрування. Дизайн дослідження обраний як інформативний щодо визначення дозозалежних ефектів лізиноприлу і карведілолу.

Дослідження здійснювалося в умовах амбулаторного лікування хворих, при їхній згоді і з виконанням правил вживання ліків і терміну повторного обстеження. Аналізувалися в динаміці клінічні, імунологічні, гормональні, біохімічні параметри, а також результати ультразвукового дослідження.

Результати оброблені за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2000. Статистична вірогідність отриманих результатів визначалася за допомогою параметричного критерію дисперсійного аналізу (Стюдента). Достовірною вважалася різниця при досягненні рівня  $P < 0,05$ .

Аналіз вихідних рівнів ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 у крові хворих даної категорії показав, що в 100% осіб, що мають ознаки ХСН одночасно зі ЦД 2 типу і МС, залучених до дослідження, мало місце достовірне їхнє підвищення в порівнянні з контролем.

На фоні прийому комплексного лікування спостерігалася достовірне зниження в порівнянні з вихідним значенням вмісту ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 у сироватці крові хворих усіх п'яти груп.

Порівняльна оцінка динаміки прозапальних цитокінів у хворих, пролікованих комплексною терапією з використанням лізиноприлу в різних дозах, свідчить, що вже при прийомі малих доз лізиноприлу відзначене статистично значиме зниження вмісту в сироватці крові ІЛ-6 на 13,01%.

У пацієнтів групи 2 рівень ІЛ-6 вірогідно знизився в порівнянні з вихідним значенням на 16,19%, ( $P < 0,05$ ) і ФНП- $\alpha$  - на 18,05%, ( $P < 0,001$ ); у хворих групи 3 - на 20,56% ( $P < 0,001$ ) і 27,80% ( $P < 0,001$ ), відповідно. У порівнянні з показниками хворих групи 1 застосування середніх доз лізиноприлу дозволяє додатково зменшити на 9,75% рівень ФНП- $\alpha$  у сироватці крові.

Тобто, застосування середніх доз лізиноприлу дозволяє поглибити позитивний ефект, отриманий при використанні малих доз.

Максимальний ступінь зниження вмісту ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  зареєстрований в групі хворих, що одержували наблизені до цільового дози лізиноприлу: рівні даних цитокінів у сироватці крові хворих цієї групи були статистично значимо менше, ніж у групах 1 і 2.

Таким чином, у обстежених пацієнтів у динаміці лікування при застосуванні як малих і середніх, так і максимальних доз лізиноприлу відзначається достовірне зменшення вмісту в сироватці крові ІЛ-6. Статистично значиме

зниження концентрації ФНП- $\alpha$  можливо при прийомі середніх і максимальних доз лізиноприлу.

Ступінь нормалізації вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих ХСН із наявністю ЦД 2 типу і МС під впливом комплексного лікування з використанням лізиноприлу росте зі збільшенням дози.

Даний результат не тільки підтверджує роль системи цитокінів у патогенезі ХСН у хворих ЦД 2 типу і МС, але і вказує на ефективність використання даної терапії з метою модуляції нейрогуморальної й імунної активності.

При аналізі ефективності використання карведілолу з метою нормалізації рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих ХСН із наявністю ЦД 2 типу і МС встановлено посилення позитивного впливу комплексної терапії при додаванні даного  $\beta$ -адреноблокатора. У пацієнтів і групи 4, і групи 5 реєструється зменшення в порівнянні з особами групи 1 рівнів ІЛ-6 ( $P < 0,001$ ) і ФНП- $\alpha$  ( $P < 0,05$ ), що свідчить про поліпшення балансу в системі цитокінозалежних регуляторних систем.

Однак, рівень ФНП- $\alpha$  у пацієнтів групи 4 і 5 вірогідно не відрізнялися між собою. У той же час, вміст ІЛ-6 у крові хворих, що одержували наблизені до цільових дози, зменшувався більш значимо на 11,31%, чим у групі осіб, яких лікували меншими дозами.

Таким чином, карведілол сприяє нормалізації балансу в системі прозапальних цитокінів хворих на ІХС з ознаками ХСН в сукупності з ЦД 2 типу і МС. Нарощування дози карведілолу до цільової сприяє поглибленню позитивного ефекту, що виявляється зменшенням вмісту ІЛ-6.

Отже, використання лізиноприлу і карведілолу в складі комплексної терапії хворих з ознаками ХСН і наявністю ЦД 2 типу і МС, має виражений позитивний ефект стосовно нормалізації ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ . Даний позитивний ефект носить дозозалежний характер (табл.).

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів хворих, які лікувалися лізиноприлом і карведілолом, дозами лізиноприлу і карведілолу (ХСН ІІ ФК)

Група спостереження і кількість хворих	Стат. показники	ФНП- $\alpha$ , пг/мл
1	2	3
1. Досліджувана група до лікування, n=109		169,40 $\pm$ 12,1
2. Група 1 n=22	$P_{1-2}$	167,78 $\pm$ 9,1 >0,05
3. Група 2 n=25	$P_{1-3}$ $P_{2-3}$	138,82 $\pm$ 8,0 <0,001 <0,001
4. Група 3 n=22	$P_{1-4}$ $P_{2-4}$ $P_{3-4}$	122,30 $\pm$ 7,3 <0,001 <0,001 <0,05
5. Група 4 n=20	$P_{1-5}$	136,09 $\pm$ 7,0 <0,001

	P <sub>2-5</sub>	<0,001	>0,05
	P <sub>3-5</sub>	>0,05	>0,05
	P <sub>4-5</sub>	<0,05	>0,05
6. Група 5 n=20		135,00±6,11	9,02±0,42
	P <sub>1-6</sub>	<0,001	<0,001
	P <sub>2-6</sub>	<0,001	<0,001
	P <sub>3-6</sub>	<0,05	<0,001
	P <sub>4-6</sub>	<0,05	<0,001
	P <sub>5-6</sub>	>0,05	<0,001

Примітка. Р - вірогідність різниці показників між порівнюваними групами

Найбільшу ефективність відносно нормалізації рівня ФНП-α та ІЛ-6 має схема, що включає прийом лізиноприлу в цільових дозах. Домогтися більш значимого зменшення рівня ІЛ-6 дозволяє застосування лізиноприлу в комплексі з карведіолом.