



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **58677** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

1

2

(21) u201009985

(22) 12.08.2010

(24) 26.04.2011

(46) 26.04.2011, Бюл.№ 8, 2011 р.

(72) КАЙДАШЕВ ІГОР ПЕТРОВИЧ, САВЧЕНКО
ЛЮДМИЛА ГАВРИЛІВНА, КАЙДАШЕВА ЕЛЬВІРА
ІЛЛІВНА, КУЦЕНКО НЕЛЯ ЛЕОНІДІВНА, КУЦЕНКО
ЛАРИСА ОЛЕКСАНДРІВНА, СОЛОХІНА ІНГА
ЛЕОНІДІВНА

(73) ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
УКРАЇНИ "УКРАЇНЬСЬКА МЕДИЧНА
СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ"

(57) Спосіб комплексної терапії хворих на метаболічний синдром, що включає призначення патогенетичної терапії, який **відрізняється** тим, що як лікарські препарати призначають комбінацію цукрознижуючого препарату метформіну та гіпотензивного препарату раміприлу, а контроль за ефективністю здійснюється за допомогою визначення показників вуглеводного обміну, інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції.

Корисна модель, що заявляється відноситься до області медицини та може бути використана в кардіології, ендокринології та інших спеціальностях.

Проблема метаболічного синдрому (МС) для сучасної медицини є актуальною та визначається не тільки його значним поширенням у загальній популяції, а й прогресуючою тенденцією до "омолодження". За результатами більшості епідеміологічних досліджень, поширеність МС становить приблизно 20-25 %. Останнім часом встановлено, що МС безпосередньо асоціюється з підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу, серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД) 2 типу та їхніх ускладнень. Серед пацієнтів із ССЗ поширеність МС сягає 84 % [Швец Н.І. Тактика лічення метаболічного синдрому /Н.І. Швец, Т.М. Бенца, Е.А. Фогель [и др.] //Рациональная фармакотерапия. - 2008. - № 1. - С. 60-63.]. Вони мають високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. А отже із зміною способу життя потребують багатокомпонентної медикаментозної корекції [Мамедов М.Н. Значимість метаболічного синдрому в клінічній практиці: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции /М.Н. Мамедов //Новости медицины и фармации. - 2007. - № 10. - С. 16-17., Чернишов В.А. Фармакоэкономические аспекты гипотензивной та гиполипидемической терапии при метаболическом синдроме /В.А. Чернишов, О.В. Мисниченко, Л.В. Богун //Укр. тер. журнал. - 2008. - № 4. - С. 51-54.].

До останнього часу зберігаються протиріччя відносно патогенетичної основи синдрому, значимості окремих його компонентів, залишається спірним, чи дійсно є ризик від поєднання компонентів вищим, ніж від кожного із них окремо. Все це не дозволяє визначити уніфікований підхід до лікування МС. В зв'язку з цим актуальним є розробка та впровадження в клінічну практику комплексної терапії пацієнтів з МС.

Відомо ряд способів корекції систем гомеостазу при МС. Так, на підставі результатів досліджень, проведених в ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України", м. Харків, показано, що монотерапія Небівололом мала виражену антигіпертензивну дію, вірогідно поліпшувалися показники добового профілю артеріального тиску, статистично значущо знижувалися інсулінорезистентність і рівень тригліцеридів у сироватці крові. Небіволол є препаратом вибору для хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з абдомінальним ожирінням [Мисниченко О.В. Небіволол у лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім абдомінальним ожирінням /О.В. Мисниченко, С.М. Коваль //Укр. Тер. журнал. - 2009. - № 2. - С. 57-62.]. Висвітлена оцінка ефективності та безпечності комбінованої терапії розиглітазоном в поєднанні з інсуліном на вуглеводний обмін у пацієнтів з ЦД 2 типу. Результати дослідження підтвердили, що на тлі комбінованої терапії відмічалась позитивна динаміка показників ліпідного обміну, а також вірогідне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, рівня глюкози натще та після прийому їжі. Крім того потреба в інсуліні знизилась на 10 % [Кандалинцева

(13) **U**(11) **58677**(19) **UA**

О.А. Влияние комбинированной терапии розигли-тазоном и инсулином средней продолжительности действия на углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа /О.А. Кандалинцева, А.С. Аметов //Тер. архив. - 2008. - № 12. - С. 40-44.].

Найбільш близьким до способу, що заявляється є спосіб лікування МС шляхом застосування препаратів амлодипіну і раміприлу по 1 таблетці (5 мг) 1 раз на добу та препаратів «Грінізація» - «Грін Про» по 50 г, «Грін Мікс» по 100 мл на добу протягом 30 днів [Пат. 32825 Україна, МПК А61К 36/00, А61К 35/00. Спосіб лікування метаболічного синдрому /Ігрунова К.М., Лінник М.І., Соколов М.Ф.; заявник та патентовласник ТОВ «Інститут здоров'я нації». - № u200802864; Заявл. 05.03.2008; Опубл. 26.05.2008, Бюл. № 10].

Недоліком існуючого способу є відсутність лікарського засобу з цілеспрямованим впливом на інсулінорезистентність, що є доведеною складовою частиною МС. Даний спосіб не забезпечує комплексного впливу на патогенетичні ланки МС.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб комплексної терапії хворих на МС, шляхом удосконалення відомого, використовуючи комбінацію метформіну із раміприлом з метою впливу на основні патогенетичні ланки даної патології, що підвищить ефективність лікування та можливість профілактики розвитку цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних ускладнень.

Поставлена задача вирішується шляхом створення способу комплексної терапії хворих на МС, що включає призначення патогенетичної терапії, який відрізняється тим, що в якості лікарських препаратів призначають комбінацію цукрознижуючого препарату метформіну по 1000 мг та гіпотензивного препарату раміприлу по 5 мг на добу протягом 6 місяців, а контроль за ефективністю здійснюється за допомогою визначення показників вуглеводного обміну, інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції.

Спосіб здійснюється наступним чином: усім хворим після верифікації діагнозу МС та ЦД 2 типу призначають антигіпертензивну терапію у вигляді препарату раміприл в дозі 5 мг на добу (Рамі гама, Вьорваг Фарма ГмбХіКо), а в якості цукрознижуючої терапії метформін в дозі 1000 мг на добу (Глюкофаж XR, Нікомед) з послідовною оцінкою результатів клініко-лабораторного обстеження (через 3 місяці - контроль ефективності; та через 6 місяців - контроль віддалених результатів).

За запропонованим способом проведено лікування 24 хворих на МС (чоловіки віком 45-72 роки), в тому числі 7 із діагнозом ЦД 2 типу. МС діагностувався на основі критеріїв International Diabetes Federation (IDF) (2005) [Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition //Lancet. - 2005. - 366. - P. 1059-1062; Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome - a new worldwide definition A Consensus Statement from the International Diabetes Federation //Diabet Med. - 2006. - 23(5). - P. 469-480].

В перший день дослідження у всіх пацієнтів були взяті зразки крові та проведено клінічне обстеження. Після цього хворим була призначена

антигіпертензивна терапія - раміприл в дозі 5 мг (Рамі гама, Вьорваг Фарма ГмбХіКо) та метформін в дозі 1000 мг (Глюкофаж XR, Нікомед). Пацієнти на МС без ЦД починали отримувати метформін додатково. Наступні обстеження були проведені через 3 місяці (контроль ефективності) та через 6 місяців (контроль віддалених результатів). У пацієнтів забір крові проводили натще за допомогою одноразових пластикових шприців із серединної вени ліктя.

Дослідження змін ліпідного обміну у пацієнтів проводилися біохімічними методами за допомогою визначення концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), загальних ліпідів, тригліцеридів, β-ліпопротеїдів у сироватці крові за допомогою наборів реагентів (Био-Ла-Тест, Чеська Республіка).

Вуглеводний обмін досліджували за допомогою визначення концентрації глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в крові пацієнтів. При визначенні глікозильованого гемоглобіну користувалися набором «Глікозильований гемоглобін» (Био-Ла-Тест, Чеська Республіка).

Концентрацію С-пептиду визначали в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-систем (DRG International, Inc., USA).

Для оцінки інсулінорезистентності використаний запропонований нами індекс інсулінорезистентності розрахований за формулою:

$$\frac{\text{концентрація С - пептиду} \times \text{концентрація Uba1c}}{9,71},$$

який у здорових осіб має складати приблизно 1.

Концентрацію циркулюючих ендотеліальних мікрочастин визначали за принципом запропонованим J. Hladovec [Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions /J. Hladovec //Physiol. Bohemoslov. - 1978. - № 27. - P. 140-144.] у нашій модифікації, яка полягала у визначенні в надосадовій рідині CD32⁺CD40⁺ - мікрочастинок методом проточної цитофлюориметрії («EPIX LX-MCL» (Beckman Coulter, США).

Великий ендотелій (ЕТ-big 1-38) визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи фірми «Bio-medica Gruppe» (Австрія).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою стандартної програми STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) з обчисленням середнього арифметичного, середньоквадратичного відхилення, вірогідності отриманих результатів Т-тестом для парнозв'язаних та для незалежних величин (t). Для окремих показників достовірності відмін розраховані непараметричними методами за Уїлкоксоном та Ван-дер-Верденом. Дані наведені у вигляді середнього стандартного відхилення, нижньої та верхньої квартилі.

Аналіз отриманих даних показав, що пацієнти з МС мали клініко-лабораторні показники, які повністю відповідали критеріям постановки діагнозу, а також свідчили про наявність ендотеліальної дисфункції.

За 3 місяці лікування хворих на МС комбінацію препаратів метформіну та раміприлу, ми відмітили суттєві покращення клініко-лабораторних показників (табл. 1-3).

Таблиця 1

Антропометричні дані, показники АТ, тривалості гіпертензії
і коливання глюкози у пацієнтів з метаболічним синдромом в динаміці лікування

Групи хворих	Вага, кг	Зріст, см	Об'єм талії, см	Індекс маси тіла, кг/м ²	Артеріальний тиск, мм рт. ст.	Тривалість гіпертензії, роки	Стаж коливання рівня глюкози, роки
До початку лікування, n=24	109,62	176,25	118,92	35,55	165/100	11,2	4,37
	16,13	5,77	12,47	5,26	13/9	7,36	4,54
	96,5	172,0	108,0	31,55	160/95	5,5	1,5
	122,5	180,0	126,0	39,1	170/105	14,5	5,0
Через 3 місяці лікування, n=24	106*		113,29*	34,25*	140/87*		
	18,6		11,9	5,09	7/6		
	91,0		104,0	30,65	137/82		
	132,0		120,0	37,3	145/90		
Через 6 місяців лікування, n=24	104,5* [#]		111,37* [#]	33,65* [#]	136/85* [#]		
	18,23		11,96	4,98	8/7		
	91,0		102,0	29,7	130/80		
	130,0		118,0	36,65	140/90		

Примітка: тут і на табл. 2, 3 дані приведені у вигляді середнього, стандартного відхилення, нижньої і верхньої квартилі;

* - достовірність відмін з контрольною групою;

- достовірність відмін з групою 3 місячного лікування.

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну у пацієнтів з метаболічним синдромом в динаміці лікування

Групи хворих	Концентрація загального холестерину, ммоль/л	Концентрація холестерину ЛПВГ, ммоль/л	Концентрація загальних ліпідів, г/л	Концентрація тригліцеридів, ммоль/л	Концентрація β-ліпопротеїдів, г/л
До початку лікування, n=24	5,9	1,5	5,32	2,15	2,5
	1,19	0,34	1,69	0,83	1,11
	4,97	1,28	4,4	1,76	1,8
	6,73	1,67	6,3	2,25	2,88
Через 3 місяці лікування, n=24	5,67	1,46	4,62*	1,78*	2,12
	1,07	0,37	1,11	0,69	0,62
	5,04	1,21	4,0	1,34	1,63
	6,25	1,75	5,3	1,89	2,54
Через 6 місяців лікування, n=24	5,34*	1,45	4,36*	1,5 * [#]	1,95*
	0,82	0,22	0,89	0,35	0,43
	4,94	1,34	3,89	1,21	1,69
	5,8	1,47	5,05	1,79	2,17

Таблиця 3

Показники вуглеводного обміну і стану судинної стінки
у пацієнтів з метаболічним синдромом в динаміці лікування

Групи хворих	Концентрація глікозильованого гемоглобіну, кмоль фруктози/гHb	Концентрація глюкози, ммоль/л	Концентрація С пептиду, нг/мл	Індекс Інсулінорезистентності	Концентрація ендотеліну 1-38, фмоль/мл	Концентрація циркулюючих CD32*40 ⁺ частинок, ×10 ⁷ /л
До початку лікування, n=24	7,06	7,07	9,7	7,42	0,34	4,55
	2,22	1,72	5,31	5,42	0,19	1,97
	5,49	6,0	5,75	3,57	0,2	3,4
	8,2	7,05	13,4	9,83	0,4	5,5

Продовження таблиці 3

Через 3 місяці лікування, n=24	6,3*	5,63 *	9,31	5,6*	0,2*	3,62*
	1,83	0,55	5,17	3,35	0,09	1,44
	5,04	5,5	5,9	3,43	0,15	2,6
	7,37	5,5	12,65	8,09	0,2	4,55
Через 6 місяців лікування, n=24	6,15*	5,21*#	7,84*#	4,89*	0,13*#	2,75*#
	1,6	0,67	3,93	2,49	0,05	0,83
	5,07	4,85	5,55	3,29	0,1	2,29
	7,07	5,5	10,2	6,49	0,2	2,9

Почали зменшуватися вага тіла, об'єм талії, індекс маси тіла, середні значення артеріального тиску зменшилися до 140/87 мм рт. ст. Достовірно знизилася концентрація загальних ліпідів ($4,62 \pm 1,11$; $p < 0,05$) та тригліцеридів ($1,78 \pm 0,69$; $p < 0,05$). Застосування комбінації, яка вивчалася, призвело також до зниження рівнів HbA1c ($6,3 \pm 1,83$; $p < 0,05$) та глюкози ($5,63 \pm 0,55$; $p < 0,05$). Не дивлячись на те, що рівень С-пептиду зменшився недостовірно, спостерігалось зниження індексу інсулінорезистентності ($5,6 \pm 3,35$; $p < 0,05$). Ці дані свідчили про те, що лікування за допомогою метформіну та раміприлу викликало підвищення чутливості до дії інсуліну, але опосередковано демонстрували про наявність залишкової гіперінсулінемії протягом 3 місяців. Відновлення чутливості тканин до інсуліну супроводжувалось відновленням функціональної активності ендотелію за зменшенням рівня ендотелію (1-38) ($0,2 \pm 0,09$ фмоль/л; $p < 0,05$) та циркулюючих ендотеліоцитів ($3,62 \pm 1,44$; $p < 0,05$).

На шостому місяці спостережень за хворими на МС, які отримували в комплексі лікування метформін та раміприл, спостерігали підвищення рівня позитивної динаміки стану пацієнтів.

Вага тіла, об'єм талії, індекс маси тіла зменшилися достовірно по відношенню до показників 3 місячного лікування. Подібним чином нормалізувався рівень середнього артеріального тиску (136/85 проти 140/87; $p < 0,05$). Протягом 6 місячного лікування достовірно нормалізувалися всі показники ліпідного обміну, що вивчалися, за винятком рівня холестерину ліпопротеїдів високої густини, який був нормальним від початку дослідження (табл. 1-2).

Важливі дані були отримані при вивченні динамічних змін показників вуглеводного обміну; показники рівня HbA1c та глюкози достовірно знизилась до нормальних значень. Звернуло увагу достовірне зниження концентрації С-пептиду в порівнянні з початковим показником. Індекс інсулінорезистентності продовжував знижуватися. Ці дані демонструють, що рівень інсулінемії зменшується повільніше, ніж зростає інсуліночутливість тканин, зокрема, клітин ендотелію. Рівень відновлення функціональної активності ендотелію достовірно зріс в порівнянні як з початковими показниками, так і показниками тримісячного лікування (табл. 3).

Отримані нами результати застосування комбінації метформін/раміприл у хворих на МС демонструють зниження ваги тіла, об'єму талії, індексу маси тіла, артеріального тиску на фоні зниження рівня глікемії та ендотеліальної дисфункції вже на 3 місяць застосування. На жаль, у цей термін ще достовірно не знижується рівень С-пептиду. Достовірно знизився рівень такого цільового показника як концентрація тригліцеридів. Отже, застосування препаратів у комбінації може потенціювати їх фармакологічний ефект.

В нашому дослідженні було відмічено, що рівень С-пептиду достовірно знизився на 6 місяці лікування, що свідчило про початок нормалізації функцій β -клітин.

Таким чином, застосування комбінації метформіну із раміприлом у хворих на МС призводить до зниження інсулінорезистентності, нормалізації вуглеводного та ліпідного обмінів, відновлення функцій ендотелію, що можна розглядати як профілактику розвитку цукрового діабету 2 типу та його серцево-судинних ускладнень.