



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59041 (13) U
(51) МПК (2011.01)
G01N 33/50 (2006.01)
A61B 10/00
A61P 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

1

(21) u201102792

(22) 10.03.2011

(24) 26.04.2011

(46) 26.04.2011, Бюл.№ 8, 2011 р.

(72) КІХТЯК ОЛЕСЯ ПАВЛІВНА, ЧЕРКАС АНДРІЙ
ПЕТРОВИЧ, МОСКВА ХРИСТИНА АНДРІЇВНА

(73) КІХТЯК ОЛЕСЯ ПАВЛІВНА, ЧЕРКАС АНДРІЙ
ПЕТРОВИЧ, МОСКВА ХРИСТИНА АНДРІЇВНА

(57) Спосіб лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу, що включає визначення рівня глікованого

2

гемоглобіну та вибір цукрознижувальних препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково визначають лабораторні маркери інсулінорезистентності і забезпечують вибір оптимального цукрознижувального препарату, виходячи з прогнозу впливу цукрознижувальних препаратів, визначеного розробленою комп'ютерною програмою, на індивідуальні зміни маркерів інсулінорезистентності хворого.

Корисна модель стосується медицини, зокрема, ендокринології, і може застосовуватись для лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу для індивідуалізації лікування з огляду на інсулінорезистентність.

Відомий спосіб вибору цукрознижувального лікування цукрового діабету 2-го типу, який є найближчим аналогом, ґрунтується на рекомендаціях AACE/ACE (Американська асоціація клінічних ендокринологів і Американська колегія ендокринологів) та включає визначення рівня глікованого гемоглобіну [Rodbard Y.W. American Association of Clinical Endocrinologists - medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus / Y.W. Rodbard, L. Blonde, S.S. Braithwaite // Endocrine Practice. - 2007. - Vol. 13, Suppl. 1. - P. 1-68]. Якщо глікований гемоглобін знаходиться в межах 6,5 % - 7,5 %, слід призначити монотерапію метформіном або тіазолідиндіоном (піоглітазоном або розиглітазоном), або інгібітором альфа-глюкозидази, або інгібітором DPP-4. Якщо рівень глікованого гемоглобіну знаходиться в межах 7,6 % - 9 %, слід призначити комбінацію: або метформін з похідним сульфонілсечовини (гліметіридом чи глінідом або метформін з інгібітором DPP-4 (або з аналогом GLP-1, або з тіазолідиндіоном). У випадках, коли рівень глікованого гемоглобіну більше 9 %, слід призначити або метформін з тіазолідиндіоном або метформін з аналогом GLP-1 чи інгібітором DPP-4 (в обох випадках можливе додавання похідного сульфонілсечовини, наприклад гліметіриду), або метформін з аналогом GLP-1 чи інгібі-

тором DPP-4 (можливе додавання тіазолідиндіону), або комбінація інсуліну з антидіабетичними препаратами, або інсулінотерапія самостійно. Після призначення препарату чи комбінації препаратів, виходячи з показника глікованого гемоглобіну, передбачається його зниження до цільового рівня 6,5 %. Однак у процесі вибору препаратів згідно з цим алгоритмом не враховують інсулінорезистентність, яка є основою патогенезу цукрового діабету 2-го типу і впливає на ефективність цукрознижувального лікування. Внаслідок цього зникає індивідуальний терапевтичний підхід, оскільки інсулінорезистентність, яка поділяється на м'язову, жирову печінкову та ендотеліальну, характеризується різними варіантами змін лабораторних маркерів і у кожного хворого представлена по-різному. Окрім цього, алгоритм AACE/ACE передбачає одночасний вибір між чотирма варіантами лікування, що також є проблемою для практичного лікаря, оскільки не підкріплюється лабораторними чи іншими орієнтирами.

В основу корисної моделі поставлено завдання вдосконалити спосіб лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу шляхом вибору оптимального цукрознижувального препарату, виходячи з його прогностичних можливостей впливу на маркери інсулінорезистентності, які переважають у конкретного хворого на цукровий діабет 2-го типу.

Поставлене завдання досягається тим, що у способі лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу, що включає визначення рівня глікованого гемоглобіну та вибір цукрознижувальних препара-

(19) UA (11) 59041 (13) U

тів, згідно з корисною моделлю, додатково визначають лабораторні маркери інсулінорезистентності і забезпечують вибір оптимального цукрознижувального препарату, виходячи з прогнозу впливу цукрознижувальних препаратів, визначеного розробленою комп'ютерною програмою, на індивідуальні зміни маркерів інсулінорезистентності хворого.

Запропонована корисна модель дозволяє вдосконалити спосіб лікування хворих, оскільки, поперше, новий спосіб усуває високу ймовірність тривалого пошуку адекватного цукрознижувального препарату, а по-друге, враховує вплив препарату на певний варіант інсулінорезистентності конкретного хворого. Водночас такий підхід зменшує фінансове навантаження на хворого і/або на клінічну базу, даючи змогу зекономити ресурси (зокрема, бюджетні кошти) для інших потреб.

Спосіб лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу здійснюють таким чином.

Згідно з рекомендаціями AACE/ACE, здійснюють вибір між цукрознижувальними препаратами, наприклад, між трьома поширеними препаратами: Піоглар® (міжнародна назва піоглітазон), Глюкофаж® (міжнародна назва метформін), Амарил® (міжнародна назва гліметірид). Для цього враховують їх вплив на лабораторні маркери інсулінорезистентності кожного окремого хворого: аланінамінотрансфераза, лактатдегідрогеназа, глюкоза, загальний холестерин, ліпопротеїни низької густини, ліпопротеїни високої густини, тригліцериди, лактат, фактор некрозу пухлин альфа, С-реактивний білок, С-пептид, інсулін, тестостерон, кортизол, сексстероїдзв'язувальний глобулін, лептин, адипонектин, глюкагон, резистин, неетерифіковані жирні кислоти, індекси HOMA-IR і HOMA-β, індекс маси тіла.

У комп'ютерну програму вносять антропометричні показники (вага, зріст), вік, стать пацієнта, вихідні дані усіх лабораторних показників - маркерів інсулінорезистентності (лабораторні дослідження крові та індекси, крім індексів, що вираховуються автоматично). Колонки під препаратами Піоглар®, Глюкофаж® і Амарил® автоматично заповнюються даними, що прогнозуються. Комп'ютерна програма визначає розширений алгоритм вибору препарату, згідно з рекомендаціями AACE/ACE, за рівнями глікованого гемоглобіну та вихідними даними лабораторних досліджень маркерів інсулінорезистентності і вказує препарат, що є найкращим варіантом для лікування з огляду на його вплив на інсулінорезистентність, а також два інші препарати по спадючій, що дає можливість, за необхідності, призначити комбінацію препаратів.

Для встановлення необхідної бази даних у перекресному дослідженні 68 хворих на цукровий діабет 2-го типу, яких лікували поширеними цукрознижувальними препаратами Піоглар®, Глюкофаж® і Амарил®, був проведений багатофакторний регресійний аналіз маркерів інсулінорезистентності. Лікування кожним з препаратів тривало три місяці. Враховували їх вплив на лабораторні маркери інсулінорезистентності: аланінамінотрансфераза, лактатдегідрогеназа, глюкоза, загальний холесте-

рин, ліпопротеїни низької густини, ліпопротеїни високої густини, тригліцериди, лактат, фактор некрозу пухлин альфа, С-реактивний білок, С-пептид, інсулін, тестостерон, кортизол, сексстероїдзв'язувальний глобулін, лептин, адипонектин, глюкагон, резистин, неетерифіковані жирні кислоти, індекси HOMA-IR і HOMA-β, індекс маси тіла. Результати досліджень стали основою для розробки комп'ютерної програми для прогнозу стану пацієнта після лікування кожним із препаратів (Піоглар®, Глюкофаж®, Амарил®), що дає змогу обрати препарат для лікування цукрового діабету 2-го типу шляхом обчислення даних прогнозу за кожним лабораторним показником під впливом цукрознижувальних препаратів, виходячи з внесених вихідних даних. При проведенні багатофакторного аналізу припустили, що існує залежність між показниками, тобто прогнозоване значення певного показника залежить від початкового значення всіх показників. У даному випадку отримали регресійну модель із 24 параметрами. Для пришвидшення обчислень та уникнення випадків, коли невідомі деякі показники, створено програму в середовищі Delphi7, яка автоматично проводить багатофакторний регресійний аналіз обраних користувачем показників.

Клінічний приклад 1.

Хвора К. віком 45 років, зріст 170 см, вага 75 кг. Діагноз: Цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня важкості у стадії компенсації.

Згідно з консенсусом лікування AACE/ACE, слід було обрати між Глюкофажем®, Піогларом® і Амарилом®.

Вихідні лабораторні дослідження крові та індекси були такі:

аланінамінотрансфераза - 27,2 МО/л,
лактатдегідрогеназа - 208,2 МО/л,
глюкоза - 6,64 ммоль/л,
загальний холестерин - 6,63 ммоль/л,
тригліцериди - 2,57 ммоль/л,
ліпопротеїни високої густини - 1,53 ммоль/л,
ліпопротеїни низької густини - 3,77 ммоль/л,
глікований гемоглобін - 5,98 %,
лактат - 3,1 ммоль/л,
фактор некрозу пухлин альфа - 19,7 пг/мл,
С-реактивний білок - 7,84 мг/л,
С-пептид - 963 пмоль/л,
інсулін - 16,2 ммоль/мл,
тестостерон - 0,936 нмоль/л,
кортизол - 411 нмоль/л,
сексстероїдзв'язувальний глобулін - 18,9 нмоль/л,

лептин - 43,38 нг/мл,
адипонектин - 5,89 мкг/мл,
глюкагон - 0,568 нг/мл,
резистин - 9,38 нг/мл,
неетерифіковані жирні кислоти - 21,4 мг/дл,
індекс HOMA-IR - 4,78 ум.од.,
індекс HOMA-β - 103,18 ум.од.,
індекс маси тіла - 25,95 кг/м².

Після внесення вищенаведених даних у комп'ютерну програму отримали такі прогнозовані показники для лікування упродовж трьох місяців Піогларом®:

аланінамінотрансфераза - 26,8 МО/л,
лактатдегідрогеназа - 201,4 МО/л,

глюкоза - 7,11 ммоль/л,
загальний холестерин - 6,60 ммоль/л,
тригліцериди - 1,87 ммоль/л,
ліпопротеїни високої густини - 1,69 ммоль/л,
ліпопротеїни низької густини - 4,18 ммоль/л,
глікований гемоглобін - 5,59 %,
лактат - 2,9 ммоль/л,
фактор некрозу пухлин альфа - 10,7 пг/мл,
С-реактивний білок - 3,23 мг/л,
С-пептид - 890 пмоль/л,
інсулін - 8,3 ммоль/мл,
тестостерон - 0,961 нмоль/л,
кортизол - 425 нмоль/л,
сексстероїдзв'язувальний глобулін - 29,06
нмоль/л,

лептин - 37,38 нг/мл,
адипонектин - 10,78 мкг/мл,
глюкагон - 0,682 нг/мл,
резистин - 7,12 нг/мл,
неетерифіковані жирні кислоти - 16,4 мг/дл,
індекс HOMA-IR - 3,58 ум.од.,
індекс HOMA-β - 39,85 ум.од.,
індекс маси тіла - 26,11 кг/м².

Для Глюкофажу® прогнозувалися такі показники після тримісячного лікування:

аланінамінотрансфераза - 25,9 МО/л,
лактатдегідрогеназа - 181,1 МО/л,
глюкоза - 7,51 ммоль/л,
загальний холестерин - 6,22 ммоль/л,
тригліцериди - 2,16 ммоль/л,
ліпопротеїни високої густини - 1,46 ммоль/л,
ліпопротеїни низької густини - 3,58 ммоль/л,
глікований гемоглобін - 5,62 %,
лактат - 2,43 ммоль/л,
фактор некрозу пухлин альфа - 17,38 пг/мл,
С-реактивний білок - 5,81 мг/л,
С-пептид - 957 пмоль/л,
інсулін - 14,3 ммоль/мл,
тестостерон - 0,935 нмоль/л,
кортизол - 474 нмоль/л,
сексстероїдзв'язувальний глобулін - 22,52
нмоль/л,

лептин - 39,17 нг/мл,
адипонектин - 27,36 мкг/мл,
глюкагон - 0,515 нг/мл,
резистин - 10,13 нг/мл,
неетерифіковані жирні кислоти - 31,5 мг/дл,
індекс HOMA-IR - 4,29 ум.од.,
індекс HOMA-β - 87,66 ум.од.,
індекс маси тіла - 25,99 кг/м².

Після лікування Амарилом® очікувалися такі зміни маркерів інсулінорезистентності:

аланінамінотрансфераза - 28,4 МО/л,
лактатдегідрогеназа - 184,7 МО/л,
глюкоза - 7,41 ммоль/л,
загальний холестерин - 6,23 ммоль/л,
тригліцериди - 3,56 ммоль/л,
ліпопротеїни високої густини - 1,42 ммоль/л,
ліпопротеїни низької густини - 3,79 ммоль/л,
глікований гемоглобін - 5,47 %,
лактат - 1,44 ммоль/л,
фактор некрозу пухлин альфа - 9,76 пг/мл,
С-реактивний білок - 8,05 мг/л,
С-пептид - 1383 пмоль/л,
інсулін - 21,4 ммоль/мл,

тестостерон - 0,909 нмоль/л,
кортизол - 322 нмоль/л,
сексстероїдзв'язувальний глобулін - 15,65
нмоль/л,

лептин - 47,21 нг/мл,
адипонектин - 9,43 мкг/мл,
глюкагон - 0,851 нг/мл,
резистин - 6,66 нг/мл,
неетерифіковані жирні кислоти - 13,65 мг/дл,
індекс HOMA-IR - 5,55 ум.од.,
індекс HOMA-β - 152,19 ум.од.,
індекс маси тіла - 26,42 кг/м².

У даному випадку видно, що Піоглар® має перевагу перед іншими препаратами щодо зниження рівня глюкози натще, тригліцеридів, С-реактивного білка, С-пептиду, інсуліну, індексу HOMA-IR, лептину і підвищення рівня лактатдегідрогенази, ліпопротеїдів високої густини, сексстероїдзв'язувального глобуліну. Водночас, Глюкофаж®, має перевагу перед іншими середниками щодо зниження активності аланінамінотрансферази, загального холестерину, ліпопротеїдів низької густини, індексу маси тіла, глюкагону та підвищення рівня адипонектину. Амарил®, згідно з прогнозом, ефективно знизить глікований гемоглобін, лактат, фактор некрозу пухлин альфа, тестостерон, кортизол, резистин, неетерифіковані жирні кислоти, але, на жаль знизить також рівень ліпопротеїдів високої густини, адипонектин, сексстероїдзв'язувальний глобулін і підвищить рівень С-пептиду, інсуліну, індексу HOMA-β, ІМТ, лептину, глюкагону.

Отже, згідно з прогнозом, найкращий варіант лікування - Піоглар®, по спадаючій - Глюкофаж®, Амарил®.

Клінічний приклад 2.

Хворий Л. віком 55 років, зріст 170 см, вага 55 кг. Діагноз: Цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня важкості у стадії субкомпенсації.

Згідно з консенсусом лікування ААСЕ/АСЕ, слід було обрати між такими комбінаціями: Глюкофаж® + Піоглар® або Глюкофаж® + Амарил®. Вихідні лабораторні дослідження крові та індекси були такі:

аланін амінотрансфераза - 22,1 МО/л,
лактатдегідрогеназа - 188,2 МО/л,
глюкоза - 16,64 ммоль/л,
загальний холестерин - 6,51 ммоль/л,
тригліцериди - 1,97 ммоль/л,
ліпопротеїни високої густини - 0,73 ммоль/л,
ліпопротеїни низької густини - 4,17 ммоль/л,
глікований гемоглобін - 8,98 %,
лактат - 2,5 ммоль/л,
фактор некрозу пухлин альфа - 15,8 пг/мл,
С-реактивний білок - 8,14 мг/л,
С-пептид - 504 пмоль/л,
інсулін - 12,2 ммоль/мл,
тестостерон - 0,966 нмоль/л,
кортизол - 531 нмоль/л,
сексстероїдзв'язувальний глобулін - 12,7
нмоль/л,

лептин - 53,27 нг/мл,
адипонектин - 8,99 мкг/мл,
глюкагон - 0,778 нг/мл,
резистин - 8,12 нг/мл,
неетерифіковані жирні кислоти - 19,5 мг/дл,

індекс HOMA-IR - 9,02 ум.од.,
індекс HOMA-β - 18,56 ум.од.,
індекс маси тіла - 19,03 кг/м².

Після внесення вищенаведених даних у комп'ютерну програму отримали такі прогнозовані показники для лікування упродовж трьох місяців Піогларом®:

Аланін амінотрансфераза - 20,1 МО/л,
лактатдегідрогеназа - 187,7 МО/л,
глюкоза - 14,26 ммоль/л,
загальний холестерин - 6,51 ммоль/л,
тригліцериди - 1,57 ммоль/л,
ліпопротеїни високої густини - 1,92 ммоль/л,
ліпопротеїни низької густини - 4,56 ммоль/л,
глікований гемоглобін - 8,46 %,
лактат - 2,5 ммоль/л,
фактор некрозу пухлин альфа - 9,9 пг/мл,
С-реактивний білок - 3,28 мг/л,
С-пептид - 527 пмоль/л,
інсулін - 7,8 ммоль/мл,
тестостерон - 0,989 нмоль/л,
кортизол - 516 нмоль/л,
сексстероїдзв'язувальний глобулін - 24,94 нмоль/л,

лептин - 44,98 нг/мл,
адипонектин - 12,81 мкг/мл,
глюкагон - 0,860 нг/мл,
резистин - 6,41 нг/мл,
неетерифіковані жирні кислоти - 15,9 мг/дл,
індекс HOMA-IR - 4,64 ум.од.,
індекс HOMA-β - 19,43 ум.од.,
індекс маси тіла - 19,41 кг/м².

Для Глюкофажу® прогнозувалися такі показники після тримісячного лікування:

аланінамінотрансфераза - 22,6 МО/л,
лактатдегідрогеназа - 169,7 МО/л,
глюкоза - 15,25 ммоль/л,
загальний холестерин - 6,14 ммоль/л,
тригліцериди - 1,77 ммоль/л,
ліпопротеїни високої густини - 0,87 ммоль/л,
ліпопротеїни низької густини - 3,88 ммоль/л,
глікований гемоглобін - 8,31 %,
лактат - 2,05 ммоль/л,
фактор некрозу пухлин альфа - 14,12 пг/мл,
С-реактивний білок - 5,89 мг/л,
С-пептид - 599 пмоль/л,
інсулін - 11,3 ммоль/мл,
тестостерон - 0,950 нмоль/л,
кортизол - 568 нмоль/л,
сексстероїдзв'язувальний глобулін - 19,12 нмоль/л,

лептин - 47,88 нг/мл,
адипонектин - 21,99 мкг/мл,
глюкагон - 0,789 нг/мл,
резистин - 8,67 нг/мл,
неетерифіковані жирні кислоти - 28,2 мг/дл,
індекс HOMA-IR - 6,63 ум.од.,
індекс HOMA-β - 22,58 ум.од.,
індекс маси тіла - 19,53 кг/м².

Після лікування Амарилом® очікувалися такі зміни маркерів інсулінорезистентності:

аланінамінотрансфераза - 24,5 МО/л,
лактатдегідрогеназа - 177,8 МО/л,
глюкоза - 14,53 ммоль/л,
загальний холестерин - 6,14 ммоль/л,
тригліцериди - 2,44 ммоль/л,
ліпопротеїни високої густини - 0,99 ммоль/л,
ліпопротеїни низької густини - 4,09 ммоль/л,
глікований гемоглобін - 7,94 %,
лактат - 1,43 ммоль/л,
фактор некрозу пухлин альфа - 10,61 пг/мл,
С-реактивний білок - 8,15 мг/л,
С-пептид - 728 пмоль/л,
інсулін - 16,3 ммоль/мл,
тестостерон - 0,942 нмоль/л,
кортизол - 370 нмоль/л,
сексстероїдзв'язувальний глобулін - 10,41 нмоль/л,

лептин - 56,73 нг/мл,
адипонектин - 10,09 мкг/мл,
глюкагон - 0,948 нг/мл,
резистин - 6,46 нг/мл,
неетерифіковані жирні кислоти - 13,73 мг/дл,
індекс HOMA-IR - 9,76 ум.од.,
індекс HOMA-β - 28,43 ум.од.,
індекс маси тіла - 19,46 кг/м².

У цьому випадку видно, що Піоглар® має перевагу перед іншими препаратами щодо зменшення активності аланінамінотрансферази, зниження рівня глюкози, тригліцеридів, фактора некрозу пухлин альфа, С-реактивного білка, С-пептиду, інсуліну, лептину, резистину, індексу HOMA-IR, а також щодо зростання активності лактатдегідрогенази, вмісту сексстероїдзв'язувального глобуліну. Амарил® підвищує індекс HOMA-β і рівень ліпопротеїнів високої густини, інсуліну, С-пептиду та знижує глікований гемоглобін, лактат, кортизон, неетерифіковані жирні кислоти. Водночас, Амарил® підвищує активність аланінамінотрансферази, вміст С-реактивного білка, тригліцеридів, лептину та знижує сексстероїдзв'язувальний глобулін, адипонектин. Глюкофаж® має перевагу перед іншими середниками щодо зниження рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької густини, глюкагону і підвищення рівня адипонектину. Але, водночас, Глюкофаж®, у порівнянні з іншими двома препаратами, знижує ліпопротеїди високої густини, підвищує рівень неетерифікованих жирних кислот, резистину, кортизолу, фактора некрозу пухлин альфа, гірше знижує рівень глюкози у крові.

Отже, згідно з прогнозом найкращий варіант лікування - Піоглар®, по спадаючій - Амарил®, Глюкофаж®.

Запропонована корисна модель дозволяє спростити вибір цукрознижувального препарату через використання додаткового аналізу маркерів інсулінорезистентності та допомагає практичному лікарю забезпечити індивідуальний вибір лікарського засобу.

