



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59573 (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 ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

1

2

(21) u201011722

(22) 04.10.2010

(24) 25.05.2011

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ЛАВРЕНКО АННА ВОЛОДИМИРІВНА, РАСІН МИХАЙЛО САХНОВИЧ, КУЦЕНКО ЛАРИСА ОЛЕКСАНДРІВНА, МИКИТЮК МАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, СОЛОХІНА ІНГА ЛЕОНІДІВНА, МАМОНТОВА ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА, КАЙДАШЕВ ІГОР ПЕТРОВИЧ

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

(57) Спосіб комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з метаболічним синдромом, що включає призначення патогенетичної терапії, який **відрізняється** тим, що як лікарські препарати призначають комбінацію цукрознижуючого препарату метформіну та стандартний комплекс медикаментозної терапії метаболічного синдрому, контроль за ефективністю лікування здійснюється шляхом визначення показників вуглеводного обміну, інсулінорезистентності, факторів запалення.

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

Метаболічний синдром (МС) - одна із основних причин розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та фактор, який ускладнює її перебіг, тому такі хворі відносяться до групи високого ризику [Ополонский А.И., Максимов Н.И. Структурные и функциональные изменения артериальных сосудов у больных ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом /Кардиология. - 2009. - № 6. - С. 10-14].

ІХС згідно сучасних уявлень розвивається та протікає на тлі системного запалення, яке є одним із важливих факторів патогенезу ураження судинної стінки, у т.ч. коронарних артерій [Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром. - Київ, Четверта хвиля. - 2004. - 576 с.; Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез /Укр. кардіол. журнал. - 2003. - № 1. - С. 12-16]. Тісні взаємозв'язки різних компонентів МС та їх невпорядкована взаємодія ускладнюють розуміння того, що є причиною, а що є наслідком. Поєднання ІХС та МС у пацієнтів потребує глибокого обґрунтованого підходу до комплексної терапії, який базується на знанні основних загальних ланцюгів патогенезу та особливостей запальних і метаболічних порушень, характерних для кожного захворювання.

В лікуванні метаболічного синдрому використовують препарати різних груп, дія яких направлена на різні ланки патогенезу. Так групою дослідників був вивчений терапевтичний вплив лозартану на стан внутрішньосудинної активності тромбоцитів у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та МС. Встановлено, що лозартан позитивно впливає на синдром пероксиданії та корелює внутрішньо-тромбоцитарні механізми регуляції кров'яних пластинок у пацієнтів з даною патологією. Лозартан здатен інгібувати підвищену активність тромбоцитів *in vivo*. Стабільність цього ефекту можлива при довготривалому прийманні препарату [Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Кумова Т.А. Лозартан в коррекции активности тромбоцитов у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме /Клиническая медицина. - 2008. - № 1. - С. 38-41]. Висвітлена порівняльна дозозалежна оцінка ефективності застосування симвастатину для корекції дисліпідемій у хворих на ІХС чоловіків середнього та похилого віку. Встановлено, що симвастатин у добових дозах по 10 і 20 мг є ефективним і безпечним гіполіпідемічним засобом [Чернишов В.А., Гапонова О.Г. Гіполіпідемічні ефекти симвастатину у хворих на ішемічну хворобу серця з дисліпідемією залежно від віку /Укр. терап. журн. - 2009. - № 2. - С. 48-54].

Для лікування ІХС з МС необхідно призначення одночасно декількох препаратів, кожен з яких має побічні ефекти, і підбір ефективної комбінації

(19) UA (11) 59573 (13) U

медикаментів із врахуванням індивідуальної чутливості є складним та актуальним питанням.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування хворих з ішемічною хворобою серця [Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й., Мишанич Г.І., Залевська Т.Д., Машкевич О.Г. Вибір метаболічної терапії в лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця /Артериальная гипертензия. - 2010. - № 3 (11). - С. 31-38] шляхом застосування препарату тіотриазолін (100 мг по 2 таблетки 3 рази на добу впродовж 30 днів), виробництва фармацевтичної корпорації «Артеріум». Недоліком існуючого способу є відсутність лікарського засобу з цілеспрямованим впливом на інсулінорезистентність, що є складовою частиною МС. Препарат тіотриазолін має ефект кардіопротектора, обумовлений місцевим впливом на метаболізм безпосередньо в кардіоміоцитах, стабілізацією клітинних мембран, розширенням коронарних судин і центральним впливом на активність нервових центрів, що регулюють судинний тонус. Даний спосіб не забезпечує комплексного впливу на патогенетичні ланки МС.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб комплексної терапії хворих на ІХС в поєднанні з МС, шляхом удосконалення відомого, досягти підбору лікувальних засобів з широким спектром дії та з мінімальною побічною дією, що забезпечить профілактику розвитку цукрового діабету 2 типу і серцево-судинних ускладнень та підвищить ефективність лікування.

Поставлена задача вирішується шляхом створення способу комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з метаболічним синдромом, що включає призначення патогенетичної терапії, який відрізняється тим, що як лікарські препарати призначають комбінацію цукрознижувачого препарату метформіну та стандартний комплекс медикаментозної терапії метаболічного синдрому протягом одного місяця, а контроль за ефективністю здійснюється за допомогою визначення показників вуглеводного обміну, інсулінорезистентності, факторів запалення.

Спосіб здійснюється наступним чином: усім хворим після верифікації діагнозу ІХС та МС призначають комплекс медикаментозної терапії: ізосорбіда дінитрат 20 мг 2 рази на день, ацетилсаліцилова кислота 75 мг один раз на день на ніч, амлодипін 10 мг один раз на день, метапролол 25 мг один раз на день, аторвастин 10 мг один раз на день вранці з додаванням метформіну в дозі 500 мг 2 рази на день із наступною оцінкою результатів клініко-лабораторних обстежень через один місяць.

Запропонованим способом проведено лікування 24 хворих на ІХС та МС (чоловіки віком 45-65 років). МС діагностувався на основі модифікованих критеріїв Американської асоціації кардіологів [Grundy S. M. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute /American Heart Association conference on scientific issues related to definition /Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J. //Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 433-438].

Пацієнтам призначали стандартний комплекс медикаментозної терапії ізосорбіда дінитрат 20 мг 2 рази на день, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг один раз на день на ніч, амлодипін 10 мг один раз на день, метапролол 25 мг один раз на день, аторвастин 10 мг один раз на день вранці, з додаванням метформіну в дозі 500 мг 2 рази на день (Сифор, Берлін-Хеми).

Всі пацієнти були обстежені загальноклінічно, що включало: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз крові на цукор, аналіз сечі на цукор, біохімічний аналіз крові, загальний холестерин,  $\alpha$ -холестерин, тригліцериди, бета-ліпопротеїди, загальні ліпіди., УЗД нирок, УЗД серця, ЕКГ. Характер змін ІХС оцінювали по функціональному класу стенокардії напруги, наявності екстрасистол, мерехтливої аритмії, важкості артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності. Дослідження змін ліпідного обміну у пацієнтів проводилися біохімічними методами за допомогою визначення концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), загальних ліпідів, тригліцеридів,  $\beta$ -ліпопротеїдів у сироватці крові.

Вуглеводний обмін досліджували за допомогою визначення концентрації глюкози та глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c) в крові пацієнтів, концентрацію С-пептиду визначали в сироватці крові імуноферментним методом.

Для оцінки інсулінорезистентності використаний індекс інсулінорезистентності розрахований за формулою:

$$\frac{\text{концентрація С-пептиду} \times \text{концентрація HbA1c}}{9,71},$$

який у здорових осіб має складати приблизно 1.

Вивчення імунної та запальної відповіді проводили шляхом визначення основних регуляторів - інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну - 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну - 8 (ІЛ-8). Для визначення використовували набори реагентів для кількісного визначення людських інтерлейкінів (ІЛ - 1 бета; ІЛ - 6; ІЛ - 8) в біологічних рідинах людини та в культуральних середовищах.

Для оцінки імунного статусу організму визначали прозапальний цитокін, важливий низькомолекулярний медіатор міжклітинних взаємодій –  $\alpha$ -ФНО (фактор некрозу пухлини). Кількісний рівень  $\alpha$ -ФНО встановлювали при допомозі набору реагентів для кількісного визначення людського  $\alpha$ -ФНО в біологічних рідинах людини та в культуральних середовищах.

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.

В рамках клінічного дослідження нами була (табл. 1).  
сформована група хворих на ІХС на фоні МС

Таблиця 1

## Особливості перебігу ІХС у хворих на МС в динаміці лікування

Група (n=24)	Стенокардія напруги		Аритмії		Артеріальна гіпертензія		Хронічна серцева недостатність	
	ФКІ	ФКІІ	Екстрасистолія	Мерехт. аритмія	Легка	Середньоважка	NYHA I	NYHA II
До призначення метформіна	10	14	9	3	4	20	14	8
Через 1 місяць після терапії метформіном	14	10	6	3	8	16	12	12
$\chi^2$ Пірсона, df=1	0,75 (p=0,3865)		0,39 (p=0,5334)		1,00 (p=0,3173)		0,00 (p=1,0000)	

Тривалість ІХС в групі була від 1 до 10 років, ожиріння від 1 до 5 років, гіпертонічна хвороба від 1 до 10 років. Інфаркт міокарда або ішемічний інсульт в анамнезі зустрічався у 5 хворих.

Як представлено в табл. 1, серед пацієнтів переважали ті, які мали стенокардію напруги ФКІІ, у 9

була екстрасистолія, у 3 - мерехтлива аритмія, артеріальна гіпертензія легка - у 4, середньоважка - у 20, хронічна серцева недостатність I ступеня у 14, а II ступеня - у 8 пацієнтів.

Таблиця 2

## Антропометричні дані у хворих на МС в динаміці лікування

Групи пацієнтів (n=24)	Вага, кг	Ріст, CM	Об'єм талії, см	Індекс маси тіла, у.о.
До призначення метформіну	112,08	175,29	117,2	36,35
	19,5	6,71	14,44	5,08
	96,5	170,0	103,5	32,1
	126,0	179,0	102,5	40,2
Через 1 місяць після терапії метформіном	110,25*		115,2*	35,78*
	18,65		13,9	4,92
	95,0		102,5	31,95
	124,5		127,5	39,0

Примітка: тут та в табл. 3, 4 дані приведені у вигляді середнього, стандартного відхилення, нижнього та верхнього квартиля;

\* - вірогідність відмін змін по відношенню до контрольної групи (p<0,05)

Аналіз антропометричних показників (табл. 2), вказує, що всі пацієнти страждали на надлишкову

вагу 112,08±19,5 кг, згідно ІМТ 36,35±5,08, у пацієнтів спостерігалось ожиріння I–II ступеню.

Таблиця 3

## Показники ліпідного обміну у хворих, які страждають на ІХС з МС в динаміці лікування

Групи пацієнтів (n=24)	Загальний холестерин, моль/л	Холестерин ЛПВЩ, моль/л	Загальні ліпіди, г/л	Тригліцериди, ммоль/л	β-ліпопротеїди, г/л
До призначення метформіна	6,25	1,36	5,18	1,93	2,26
	1,51	0,37	1,7	0,94	0,71
	5,06	1,1	4,3	1,36	1,83
	7,45	1,63	6,35	2,4	2,54
Через 1 місяць після терапії метформіном	5,69	1,46	4,77	1,99	2,15
	1,24	0,32	1,46	0,86	0,67
	4,92	1,39	3,8	1,38	1,75
	6,58	1,65	5,4	2,33	2,49

Порушення ліпідного обміну у сформованій групі пацієнтів проявлялись помірним підвищенням рівня загального холестерину до  $6,25 \pm 1,51$  ммоль/л (нормальне значення 4,65-6,46 ммоль/л), помірним підвищенням рівня тригліцеридів

$1,9 \pm 0,94$  ммоль/л (нормальне значення 0,45-1,86 ммоль/л) (табл. 3). Такі значення показників ліпідного обміну відображають достатню ефективність стандартного комплексу медикаментозної терапії виключно за рахунок включення аторвастатину.

Таблиця 4

Показники вуглеводного обміну, стан цитокінів та клітинних факторів у хворих на МС у динаміці лікування

Групи пацієнтів (n=24)	Глікозильований гемоглобін, мкмоль фруктози/г Hb	C-пептид, нг/мл	Індекс інсуліно-резистентності	ІЛ-1β, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-8, пг/мл	ФНО-α, пг/мл
До призначення метформіна	5,4	8,81	5,1	15,05	19,95	26,53	13,31
	1,04	5,9	3,76	7,5	17,08	14,29	17,52
	4,66	4,1	1,91	10,65	7,5	16,2	3,4
	6,23	14,1	8,38	20,65	32,3	37,0	17,6
Через 1 місяць після терапії метформіном	5,47	7,36	4,31	8,69*	9,33*	19,6	13,23
	1,09	4,85	3,2	6,94	9,84	44,43	17,5
	4,77	3,7	1,7	2,55	4,45	2,8	4,0
	6,49	12,85	6,81	14,95	10,35	16,35	18,3

Як видно з даних представлених в табл. 4, частина пацієнтів мала підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну (верхній квартиль - 6,23 мкмоль фруктози/г гемоглобіну), C-пептида  $8,81 \pm 5,9$  нг/мл (нормальне значення 0,5-3,2 нг/мл) та відповідно індекс інсулінорезистентності.

Звертало на себе увагу збільшення концентрації в сироватці крові ряду цитокінів, які відображають активність системного запалення - ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНО-α (табл. 4).

Рівень ІЛ-1β складав  $15,05 \pm 7,5$  пг/мл (нормальні значення 0-11 пг/мл), ІЛ-6  $19,95 \pm 17,08$  пг/мл (нормальні значення 0-10 пг/мл), ІЛ-8  $26,53 \pm 14,29$  пг/мл (нормальні значення 0-10 пг/мл), ФНО-α  $13,31 \pm 17,25$  пг/мл (нормальні значення 0-6 пг/мл). Таким чином, у пацієнтів, які страждають на ІХС на фоні МС всі показники, що характеризували активність системного запалення, були виражено підвищені. Отримані нами результати показали, що стабільний перебіг ІХС у хворих із МС, які отримували сучасний комплекс медикаментозної терапії, характеризується переважно надлишковою масою тіла, помірними порушеннями ліпідного обміну та наявністю інсулінорезистентності з вираженою активністю системного запалення. Ці дані є обґрунтуванням включення до стандартного комплексу терапії метформіна.

Призначення метформіна в комплексному лікуванні не привело до вірогідного покращення показників клінічного перебігу ІХС, але відмічалась чітка тенденція до зниження важкості виявлень ІХС за виключенням епізодів мерехтливої аритмії (табл. 1).

Як видно з табл. 2, короточасне призначення метформіна вже протягом одного місяця визвало вірогідне зменшення маси тіла, об'єму талії, та ІМТ ( $p < 0,05$ ). Спостерігалась тенденція до зниження рівня загального холестерину. Проте вірогідних змін показників, які характеризували ліпідний обмін, виявлено не було. Подібним чином не спостерігалось вірогідного зниження рівня показників, які

характеризували рівень інсулінорезистентності. Тим не менш, індекс інсулінорезистентності знижувався на 18,3 %.

Важливим виявилось зареєстроване вірогідне зниження концентрації ІЛ-1β та ІЛ-6 у сироватці (табл. 4) до  $8,69 \pm 6,94$  та  $9,33 \pm 9,84$  пг/мл, відповідно ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-8 знижувався не вірогідно внаслідок індивідуальної варіабельності показників після лікування. Концентрація ФНО-α змінювалась не вірогідно.

Отримані результати вказують, що системне запалення відіграє важливу роль як у розвитку МС, так і ІХС. Особливо важливими у практичному відношенні виявилися дані про те, що сучасна комплексна медикаментозна терапія ІХС, яка включає нітрати, ацетилсаліцилову кислоту, антагоніст кальцію, β-адреноблокатор і статин не призводить до достатнього зниження рівня системного запалення, а у хворих із МС і до зниження інсулінорезистентності.

Дані, які характеризують концентрацію прозапальних цитокінів у пацієнтів ІХС і МС добре узгоджуються з результатами, які отримані Лутай М.І та ін. [Лутай М.І., Голикова І.П., Деяк С.І., Слободської В.А. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска /Український медичний часопис. - 2006. - № 2 (52). - С. - 80-83]. Автори справедливо роблять висновок про присутність системного запалення у хворих дестабілізації атеросклеротичного процесу і його підсиленні при нестабільному (прогресуючому) перебігу стенокардії. Наші дані вказують на те, що у пацієнтів з ІХС (стабільна стенокардія) на фоні МС, активність системного запалення підвищена до значень, характерних для нестабільного перебігу ТХС.

Включення короткого курсу метформіна до комплексної терапії ІХС на фоні МС не змінює характеру перебігу ІХС, позитивно впливає на зниження маси тіла та рівня активності системного

запалення. При цьому показники ліпідного обміну та інсулінорезистентності вірогідно не змінюються.

Отримані результати свідчать про те, що призначення метформіну пацієнтам, які страждають

на ІХС із МС, протягом одного місяця є достатнім для проявлення системної протизапальної дії препарату.