



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92680** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2014 03555	(72) Винахідник(и):	Шалімова Анна Сергіївна (UA)
(22) Дата подання заявки:	07.04.2014	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	26.08.2014		ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.08.2014, Бюл.№ 16		вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ - ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з коморбідною патологією - гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу здійснюють шляхом призначення стандартної терапії з додатковим використанням α -ліпоєвої кислоти. Пацієнтам протягом 6 місяців призначають препарат α -ліпоєву кислоту у таблетках в дозі 600 мг/добу.

UA 92680 U

Корисна модель належить до галузі медицини і може бути використана у терапії, кардіології, ендокринології для корекції ендотеліальної дисфункції при коморбідній патології - гіпертонічній хворобі та цукровому діабеті 2 типу.

Коморбідність гіпертонічної хвороби (ГХ) і цукрового діабету 2 типу (ЦД 2т) є особливо серйозною проблемою, що пов'язане з більш раннім розвитком ураження органів-мішеней і наступними серцево-судинними ускладненнями (ССУ) [Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri [et al.] // *Circulation*. - 2005. - V. 111. - P. 1448-1454; Дедов И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - М.: Мед. информационное агентство, 2006. - С. 74-75]. ЦД 2т є одним з головних незалежних факторів ризику серцево-судинної патології, яка в більшості випадків визначає прогноз, в тому числі для життя, у хворих даної категорії. Наявність ГХ при ЦД 2т діагностується у 50-80 % хворих, що значно збільшує ризик макро- і мікросудинних ускладнень [Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков. - К.: "Четверта хвиля", 2009. - 416 с.].

Дослідження останніх років показали, що патогенетичні механізми, які обумовлюють розвиток артеріальної гіпертензії (АГ), інсулінорезистентності (ІР) та ЦД 2т, багато в чому перекликаються і призводять до прогресування захворювань та розвитку ускладнень [Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. - 2011. - № 1. - С. 35-43; Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата / С.В. Недогода. - М., 2012. - 80 с]. Гіперінсулінемія та ІР є одними з факторів, що визначають частоту розвитку ССУ при ЦД 2т.

Сполучною ланкою між ІР і кардіо-васкулярними захворюваннями, за даними багатьох авторів, є ендотеліальна дисфункція (ЕД), що представляє собою дисбаланс між факторами, які забезпечують нормальне функціонування ендотелію [Interaction between endotelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes / K.J. Mather, A. Lteif, H.O. Steinberg, [et al.] // *Diabetes*. - 2004. - Vol. 53. - № 8. - P. 2060-2066]. Враховуючи важливу роль ЕД та ІР у розвитку і прогресуванні багатьох патологічних станів, однією із задач сучасної медицини є пошуки медикаментозного впливу на зазначені порушення.

За рекомендаціями щодо курації пацієнтів з ЦД 2т [Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет 2 типу" згідно Наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. - 316 с.] хворі на ЦД 2т із супутньою АГ потребують призначення антигіпертензивних препаратів (в першу чергу, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або антагоністів рецепторів ангіотензину-П), цукрознижуючих препаратів (метформіну частіше в комбінації з препаратом сульфонілсечовини, зокрема гліклазидом), статинів і низьких доз ацетилсаліцилової кислоти.

Що стосується впливу на ЕД - одну із ланок розвитку ССУ у пацієнтів з ЦД 2т, то у деяких дослідженнях встановлено, що такими властивостями володіє α -ліпоєва кислота (α -ЛК) [Long-term effect of 3-week intravenous alpha-lipoic acid administration in symptomatic diabetic polyneuropathy with clinical manifestations / A. S. Ametov, M. V. Novosadova, A. N. Barinov [et al.] // *H. J. Ter. Arkh.* - 2010. - № 82. - P. 61-64]. Крім цього встановлено, що α -ЛК має й інші властивості, які інтенсивно вивчаються, - вплив на ліпідний профіль і підвищення чутливості до інсуліну [Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects / E. H. Koh, W. J. Lee, S. A. Lee [et al.] // *Am. J. Med.* - 2011. - Vol. 124. - P. 851-858].

Відомий спосіб корекції ЕД у хворих на ЦД 2т з використанням α -ЛК [Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus / F. Mittermayer, J. Pleiner, M. Francesconi [et al.] // *Transl. Res.* - 2010. Vol.155. - P. 6-9]. Суть способу полягає в тому, що у сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти з ЦД 2т протягом 3 тижнів отримували внутрішньовенно препарат α -ЛК або плацебо. Ефективність препарату α -ЛК оцінювалася за концентрацією асиметричного диметиларгініну (АДМА) - одного з прогностичних маркерів серцево-судинних подій у пацієнтів з ЦД 2т. Проведене дослідження показало, що по завершенню лікування у пацієнтів, які отримували α -ЛК, відзначалося достовірне зниження АДМА, тоді як у групі плацебо жодних змін показника не спостерігалось.

Даний спосіб лікування пацієнтів з ГХ і ЦД 2т є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за найближчий аналог.

Спільними ознаками найближчого аналога і корисної моделі, що заявляється, є використання α -ЛК як лікарського препарату, який впливає на функцію ендотелію та окислювальний стрес у пацієнтів з ЦД 2т.

Основним недоліком способу-аналога є складність застосування (необхідність введення α -ЛК внутрішньовенно), а також короткий період призначення препарату (в результаті тритижневої терапії α -ЛК досягається нормалізація лише окремих показників, які відіграють роль у розвитку ЕД).

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з коморбідною патологією - гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу, в якому за рахунок зміни форми та тривалості призначення препарату, досягається підвищення корекції ендотеліальної дисфункції.

Поставлена задача вирішується в способі корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з коморбідною патологією - гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу, що здійснюють шляхом призначення стандартної терапії з додатковим використанням α -ліпоевої кислоти, згідно з корисною моделлю, пацієнтам протягом 6 місяців призначають препарат α -ліпоеву кислоту у таблетках в дозі 600 мг/добу.

Тривале використання α -ліпоевої кислоти здійснює більш виражений вплив на структурно-функціональний стан магістральних судин і рівні прозапальних цитокінів.

Спосіб, що заявляється, виконують наступним чином:

Хворим з ГХ II стадії, 2 ступеня і супутнім ЦД 2т, середньої тяжкості в стані субкомпенсації додатково до стандартної терапії (комбінація метформіну і гліклазиду, комбінація ІАПФ (раміприлу) і тiazидоподібного діуретика (індапаміду), аторвастатин і ацетилсаліцилова кислота) призначають препарат α -ЛК (Тіогама®, Woerwag Pharma GmbH & Co. KG) у таблетках в дозі 600 мг/добу протягом 6 місяців.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. Хвора В., 54 роки. Знаходилася на лікуванні у кардіологічному відділенні.

Діагноз: ГХ II ст., 2 ступеня, ризик високий. Ішемічна хвороба серця (ІХС). Дифузний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, коронарних артерій. Серцева недостатність (СН) II функціональний клас (ФК) зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ). ЦД 2т, середньої тяжкості в стані субкомпенсації.

Скарги при надходженні на: періодичний головний біль, підвищення артеріального тиску (АТ) до 175/95 мм рт. ст., задишку при значному фізичному навантаженні.

Об'єктивно: Стан відносно задовільний. Свідомість ясна. Надмірного харчування (індекс маси тіла (ІМТ) - 29,1). Шкіряні покриви чисті, звичайного кольору. Набряки відсутні. Периферичні лімфовузли не збільшені. Перкуторно над легенями ясний легеневиий звук, аускультативно везикулярне дихання, хрипів немає. Частота дихання 17 у хвилину. Границі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1 см. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ 155/90 мм. рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) = пульсу і становить 66 за хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовипускання, випорожнення без особливостей.

Додаткові методи дослідження.

Клінічний аналіз крові: еритроцити - $4,3 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобін - 126 г/л; кольоровий показник (КП) - 0,93; лейкоцити - $6,2 \cdot 10^9/л$; еозинофіли - 1 %; паличкоядерні - 5 %; сегментоядерні - 62 %; лімфоцити - 27 %; моноцити - 5 %; ШОЕ - 5 мм/год.

Клінічний аналіз сечі: кількість - 200мл, колір - світло жовтий, реакція - слабо-кисла, питома вага - 1022 г/л; білок - відсутній; цукор - немає, лейкоцити - 2-3 у полі зору, слиз - небагато.

Цукор крові натще - 6,4 ммоль/л. Глікозильований гемоглобін (HbA1c) - 7,2 %.

Біохімічний аналіз крові: загальний холестерин - 6,1 ммоль/л; тригліцериди - 2,37 ммоль/л; холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) - 5,43 ммоль/л; холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) - 0,92 ммоль/л.

Прозапальні цитокіни крові: фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) - 183 пг/мл, інтерлейкін-6 (ІЛ-6) - 162 нг/мл.

ЕКГ Висновок: Ритм синусовий. Помірна гіпертрофія міокарда ЛШ.

УЗД серця висновок: концентрична гіпертрофія міокарда ЛШ. Фракція викиду (ФВ) 64 %.
Порушення діастолічної функції серця за типом порушеної релаксації.

УЗД судин, в тому числі, проведення проби з реактивною гіперемією: товщина комплексу інтима-медіа (ТІМ) - 0,82 мм, швидкість пульсової хвилі (ШПХ) у сонній артерії (СА) - 8,5 м/с, ШПХ у черевній аорті (ЧА) - 8,13 м/с, ступінь ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) - 6,34 %.

Проводилося лікування: раміприл, індапамід, аторвастатин, ацетилсаліцилова кислота і α -ЛК. Через 6 місяців після лікування: Цукор крові натще - 5,7 ммоль/л. HbA1c - 6,2 %.

Біохімічний аналіз крові: загальний холестерин - 5,7 ммоль/л; тригліцериди - 1,54 ммоль/л; ЛПНЩ - 4,53 ммоль/л; ЛПВЩ - 1,22 ммоль/л.

Прозапальні цитокіни крові: ФНП-α - 132 пг/мл, ІЛ-6-111 нг/мл.

УЗД судин, в тому числі, проведення проби з реактивною гіперемією: ТІМ - 0,79 мм, ШПХ СА - 7,1 м/с, ШПХ ЧА - 7,07 м/с, ЕЗВД - 9,54 %.

Приклад 2. Хвора Н., 49 років. Знаходилася на лікуванні у кардіологічному відділенні.

Діагноз: ГХ ІІ ст., 2 ступеня, ризик високий. ІХС. Атеросклероз аорти, коронарних артерій. СН ІІ ФК зі збереженою систолічною функцією ЛШ. ЦД 2т, середньої тяжкості в стані субкомпенсації.

Скарги при надходженні на: підвищення АТ до 170/95 мм рт. ст., головний біль, задишку при значному фізичному навантаженні.

Об'єктивно: Стан відносно задовільний. Свідомість ясна. Надмірна вага (ІМТ 28,7). Шкіряні покриви чисті, звичайного кольору. Набряки відсутні. Периферичні лімфовузли не збільшені. Перкуторно над легеньми ясний легеневий звук, аускультативно везикулярне дихання. Частота дихання 16 у хвилину. Границі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1,5 см. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ 150/90 мм. рт. ст., ЧСС = пульсу і становить 68 за хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовипускання, випорожнення без особливостей.

Додаткові методи дослідження. Клінічний аналіз крові: еритроцити - $4,2 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобін - 123 г/л; кольоровий показник (КП) - 0,89; лейкоцити - $5,9 \cdot 10^9$ /л; еозинофіли - 1 %; паличкоядерні - 3 %; сегментоядерні - 64 %; лімфоцити - 26 %; моноцити - 6 %; ШОЕ - 6 мм/год.

Клінічний аналіз сечі: кількість - 180 мл, колір - світло жовтий, реакція - слабо-кисла, питома вага - 1020 г/л; білок, цукор - немає, лейкоцити - 3-4 у полі зору, слиз - небагато.

Цукор крові натще - 6,6 ммоль/л. HbA1c - 7,1 %.

Біохімічний аналіз крові: загальний холестерин - 6,2 ммоль/л; тригліцериди - 2,39 ммоль/л; холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) - 5,39 ммоль/л; холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) - 0,94 ммоль/л.

Прозапальні цитокіни крові: ФНП-α - 177 пг/мл, ІЛ-6-154 нг/мл.

ЕКГ Висновок: Ритм синусовий. Помірна гіпертрофія міокарда ЛШ.

УЗД серця висновок: концентрична гіпертрофія міокарда ЛШ. ФВ 67 %. Діастолічна дисфункція серця за типом порушеної релаксації.

УЗД судин, в тому числі, проведення проби з реактивною гіперемією: ТІМ - 0,81 мм, ШПХ СА - 8,6 м/с, ШПХ ЧА - 8,14 м/с, ЕЗВД - 6,41 %. Проводилося лікування: раміприл, індапамід, аторвастатин, ацетилсаліцилова кислота.

Через 6 місяців після лікування: Цукор крові натще - 6,1 ммоль/л. HbA1c - 6,8 %.

Біохімічний аналіз крові: загальний холестерин - 5,94 ммоль/л; тригліцериди - 1,80 ммоль/л; ЛПНЩ - 4,76 ммоль/л; ЛПВЩ - 1,19 ммоль/л.

Прозапальні цитокіни крові: ФНП-α - 155 пг/мл, ІЛ-6-130 нг/мл. УЗД судин, в тому числі, проведення проби з реактивною гіперемією: ТІМ - 0,80 мм, ШПХ СА - 7,52 м/с, ШПХ ЧА - 7,31 м/с, ЕЗВД - 8,74 %.

Наведені приклади демонструють перевагу впливу α-ЛК на ЕД у комплексному лікуванні пацієнтів з ГХ і ЦД 2т, що проявлялося більш вираженим змінням структурно-функціонального стану магістральних судин (достовірне зменшення ШПХ у сонній артерії і черевній аорті, збільшення ступеня ЕЗВД) і рівнів прозапальних цитокінів (ФНП-α та ІЛ-6), порівняно з групою хворих, які отримували лише стандартну терапію.

Запропонований спосіб дозволяє практичному лікарю в більшій мірі впливати на ЕД у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т, що має суттєве значення у подальшому перебігу коморбідної патології та попередженню ССУ.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з коморбідною патологією - гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу, що здійснюють шляхом призначення стандартної терапії з додатковим використанням α-ліпоєвої кислоти, який **відрізняється** тим, що пацієнтам протягом 6 місяців призначають препарат α-ліпоєву кислоту у таблетках в дозі 600 мг/добу.