



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101132** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**G01N 33/48** (2006.01)  
**A61K 31/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2015 02617</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Шалімова Анна Сергіївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>23.03.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.08.2015</b>	<b>вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.08.2015, Бюл.№ 16</b>	

**(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб диференційованого лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу включає дослідження поліморфізму гена AGTR1. Пацієнтам з ГХ II стадії, 2 ступеня і ЦД 2т, середньої тяжкості в стані субкомпенсації визначають А1166С поліморфізм гена AGTR1. При визначенні генотипу (А/С + С/С) призначають сартан (телмісартан), при генотипі А/А призначають або інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) (раміприл), або сартан (телмісартан).

UA 101132 U



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

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2т) розглядається як один із головних незалежних факторів ризику серцево-судинної патології при гіпертонічній хворобі (ГХ) [Діабет и кардиоваскулярная медицина: эпидемиологические, молекулярные аспекты и влияние окружающей среды / И. Зиммет, В. Байлес Керр, К. Уалдер и др. // Діабет і серце. - 2009. - № 1 (127) січень-лютий. - С. 49-55]. Доведено, що ГХ і ЦД 2т мають багато спільних патогенетичних механізмів, які призводять до прогресування захворювань і 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.].

За даними дослідників, ГХ розглядається як мультифакторне захворювання, провідне місце у патогенезі якого належить активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), центральною ланкою якої є ангіотензин II (AT-II) [Grundy S.M. Multiplex cardiovascular risk factor / S.M. Grundy // J. Clin. Endocrinol. metab. - 2007. - Vol. 92. - P. 399-404; Дзяк Г.В. Генотипические "ансамбли" полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // Український кардіологічний журнал. - 2008. - № 2. - С. 37-43]. Спадкові фактори ризику є найбільш значущими серед предикторів ГХ, визначаючи розвиток, перебіг і прогноз захворювання. У ряді досліджень встановлено, що поліморфізм генів здійснює більший вплив на перебіг і ускладнення ГХ, ніж на її розвиток [Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes / W.S. Watkins, S.C. Hunt, G.H. Williams [et al.] // J. Hypertens. - 2010. - Vol. 28 (1). - P. 65-75].

На сьогодні залишаються дискутованими та активно вивчаються деякі положення відносно експресії і поліморфізму різних генів ГХ та їх зв'язку з рівнем артеріального тиску (АТ), ступенем ураження основних органів-мішеней - серця, нирок, судин головного мозку [Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism / D. Czarnecka, K. Kawecka-Jaszcz, K. Stolarz [et al.] // Kardiologia Pol. - 2004. - Vol. 61. - № 7. - P. 1-10; Вплив спадкових факторів на наявність і вираженість компонентів метаболічного синдрому у хворих з артеріальною гіпертензією / В.А. Чернишов, І.І. Єрмакович, С.В. Белозьорова [та інш.] // Український кардіологічний журнал. - 2006. - № 4. - С. 27-32].

Дослідження останніх років показали, що причиною схильності до АГ можуть стати мутаційні алелі гена рецептора AT-II 1 типу (AGTR1) [Association of 77 polymorphisms in 52 candidate genes with blood pressure progression and incident hypertension: the Women's Genome Health Study / D. Conen, S. Cheng, L.L. Steiner [et al.] // J. Hypertens. - 2009. - Vol. 27 (3). - P. 476-483]. AT-II є одним з найпотужніших вазоконстрикторів, що визначає його роль у патогенезі АГ. Зміни експресії або структури AGTR1 за рахунок поліморфізму його гена можуть призводити до змін у регуляції судинного тонуусу або проліферації елементів судинної стінки, тому ген AGTR1 розглядається як один з генів-кандидатів, пов'язаних з патологією серцево-судинної системи [Shimamoto K. Metabolic syndrome / K. Shimamoto, T. Miura // Nippon Rinso. - 2009. - Vol. 67 (4). - P. 771-776; Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes / W.S. Watkins, S.C. Hunt, G.H. Williams [et al.] // J. Hypertens. - 2010. - Vol. 28 (1). - P. 65-75].

Враховуючи багатоконпонентність порушень при ГХ у сполученні з ЦД 2т, активна увага дослідників приділяється медикаментозній стратегії ведення хворих із зазначеною коморбідністю. Антигіпертензивні препарати, що призначаються пацієнтам з ЦД 2т, повинні мати високу ефективність в зниженні АТ при мінімальній кількості побічних ефектів, не порушувати вуглеводний і ліпідний обміни, володіти органопротекторними властивостями [Ong H.T. Are angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers especially useful for cardiovascular protection? / H.T. Ong // Journal of the American Board of Family Medicine. - 2009. - Vol. 22 (6). - P. 686-697; Журавлева Л.В. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у больных с сопутствующей патологией / Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова, Н.Н. Котовщикова // Экспериментальная і клінічна медицина. - 2009. - № 2. - С. 82-88]. Саме інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) рекомендовані як препарати першої лінії у пацієнтів з ЦД 2т і ГХ [23]. ІАПФ здатні відновлювати нейрогуморальну регуляцію в організмі через вплив на РААС, симпатoadреналову і калікреїнкінінову системи, а також позитивно впливають на функціональний стан ендотелію [44, 49].

До препаратів, що впливають на іншу ланку РААС, відносяться антагоністи рецепторів AT-II (сартани), які, подібно до ІАПФ, окрім антигіпертензивної, мають також кардіо- та

ренопротекторну дію [Современная терапия сахарного диабета 2 типа с использованием фармакоэкономического анализа / Н.А. Кравчун, Ю.И. Караченцев, А.В. Казаков [и др.] // Проблемы эндокринной патологии. -2011. - № 3. -С. 5-10; 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. - Vol. 34. -Issue 28. -P. 2159-2219].

5 Сартани покращують ліпідно-гормональний баланс жирової тканини та можуть підвищувати концентрацію циркулюючого адипонектину [Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н. Сиренко. - К.: Заславский О.Ю., 2011. -287 с.; Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертония: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата / С.В. Недогода. -М., 2012. - 80 с.]. Крім того, встановлено, що усі представники сартанів, блокуючи ефекти АТ-II, позитивно впливають на параметри інсулінорезистентності, що є дуже важливим для пацієнтів з ГХ і ЦД 2 типу [Маньковский Б.Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа - что изменилось, в чем значение для клинической практики? / Б.Н. Маньковский // Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. -2012. - № 1. -С. 31-36].

15 Таким чином, враховуючи важливу роль генетичних порушень у розвитку коморбідної патології, важливим аспектом є розробка диференційованого лікування пацієнтам з ГХ і ЦД 2т з урахуванням генетичного поліморфізму.

Найближчим аналогом є спосіб фармакогенетичного підбору лікування гіпертонічної хвороби, який дозволяє оцінити ефективність призначення сартанів (кандесартану) на підставі визначення поліморфізму гена AGTR1 у пацієнтів з ГХ [Пат. 16183 Україна, МПК (2006), А61К 31/00. Спосіб фармакогенетичного підбору лікування гіпертонічної хвороби].

Даний спосіб лікування пацієнтів з ГХ є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

25 Спільними ознаками найближчого аналога і корисної моделі, є оцінка ефективності лікування на підставі визначення поліморфізму гена AGTR1.

Основним недоліком найближчого аналога є те, що в ньому оцінюється вплив поліморфізму гена AGTR1 лише на вибір дози кандесартану, тоді як залишається невизначеним, яким чином зазначений поліморфізм впливає на ефективність призначення ІАПФ і сартанів. Крім того, найближчий аналог передбачений для застосування у пацієнтів з ГХ, тоді як корисна модель, 30 що заявляється, застосовуватиметься у пацієнтів з коморбідною патологією - ГХ і ЦД 2т.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу диференційованого лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу, в якому за рахунок визначення поліморфізму гена AGTR1, досягається можливість визначення ефективного препарату.

35 Поставлена задача вирішується в способі диференційованого лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу, який здійснюють шляхом дослідження поліморфізму гена AGTR1, згідно з корисною моделлю, пацієнтам з ГХ II стадії, 2 ступеня і ЦД 2т, середньої тяжкості в стані субкомпенсації визначають А1166С поліморфізм гена AGTR1, і при визначенні генотипу (A/C + C/C) призначають сартан (телмісартан), при 40 генотипі A/A призначають або інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) (раміприл), або сартан (телмісартан).

У пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т, наявність того чи іншого варіанту поліморфізму гена AGTR1 впливає на ефективність призначення ІАПФ і сартанів. Сартан (телмісартан) в більшій мірі впливає на динаміку антропометричних показників порівняно з ІАПФ (раміприлом). При 45 генотипі A/A відсутня достовірна різниця в ефективності призначення пацієнтам ІАПФ або сартану із зазначеною коморбідністю.

Спосіб, що заявляється, виконують наступним чином.

Хворим з ГХ II стадії, 2 ступеня і супутнім ЦД 2т, середньої тяжкості в стані субкомпенсації додатково до загальноклінічного дослідження проводять визначення А1166С поліморфізму гена AGTR1 у периферичній крові при проведенні полімерної ланцюгової реакції з наступним гідролізом продуктів ампліфікації рестрикційними ендонуклеазами. Визначають 3 варіанти генотипів гена AGTR1: A/A, A/C і C/C.

За наявності у пацієнтів генотипу (A/C + C/C) слід віддавати перевагу сартану (телмісартану), який в більшій мірі впливає на динаміку антропометричних показників порівняно з ІАПФ (раміприлом). При генотипі A/A відсутня достовірна різниця в ефективності призначення ІАПФ або сартану пацієнтам із зазначеною коморбідністю.

Всі пацієнти отримують комбінацію метформіну і гліклазиду, аторвастатин і ацетилсаліцилову кислоту. В якості антигіпертензивної терапії пацієнтам призначається комбінація ІАПФ (раміприлу) і тiazидоподібного діуретика (індапаміду), або комбінація сартану

(телмісартану) та індапаміду. Ефективність лікування оцінюється через 6 місяців після призначення того чи іншого варіанту терапії.

Ефективність способу ілюструє приклад:

На кафедрі терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти обстежено 151 пацієнта з ГХ II стадії, 2 ступеня та ЦД 2т середньої важкості, субкомпенсованим у віці 40-60 років. Пацієнти були поділені на 2 групи: група 1 (75 пацієнтів) у комплексній терапії отримувала ІАПФ раміприл у комбінації з індапамідом, а група 2 (76 пацієнтів) - телмісартан у комбінації з індапамідом. Обидві групи були співставлені за віком, статтю, стадією і ступенем ГХ, ступенем компенсації ЦД 2т. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб, у яких ГХ і ЦД 2т виключені на підставі комплексу клініко-інструментальних обстежень.

Комплексна обробка даних проводилася за допомогою факторного аналізу методом головних компонент. У результаті була введена нова похідна характеристика - відносна відхилення показників від норми. Весь масив даних був компактно представлений у вигляді трьох мета-змінних: біохімічних, антропометричних та ехокардіографічних відхилень від норми. Шляхом двофакторного аналізу MANOVA одночасно оцінювався вплив вибору терапевтичної стратегії і варіант генотипу AGTR1 на ефективність терапії за трьома блоками показників.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що у пацієнтів з генотипом A/A за всіма трьома мета-показниками була відсутня достовірна різниця у виборі терапевтичної стратегії - призначенні ІАПФ або сартана (таблиця).

Таблиця

Порівняльна оцінка ефективності лікування в групах дослідження

Терапевтичний ефект за фактором:	Групи порівняння		Статистична значущість різниць
	група 1 генотип A/C + C/C, n=27	група 2 генотип A/C + C/C, n=27	
біохімічний	25,131±0,267	24,788±0,421	
ехокардіографічний	4,590±0,349	3,482±0,451	
антропометричний	16,542±0,386	17,882±0,319	p<0,01
	група 1 генотип A/A, n=48	група 2 генотип A/A, n=49	
біохімічний	23,153±0,250	22,402±0,400	
ехокардіографічний	4,400±0,297	3,753±0,284	
антропометричний	12,807±0,292	12,055±0,293	

У той же час, у пацієнтів з генотипом (A/C + C/C) сартани в більшій мірі впливали на динаміку антропометричних показників (систоличний, діастолічний і пульсовий АТ, індекс маси тіла), ніж ІАПФ ( $F=17,882\pm0,319$  і  $F=16,542\pm0,386$  відповідно,  $p<0,01$ ).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т при наявності генотипу (A/C + C/C) гена AGTR1 сартан (телмісартан) більш ефективний за антропометричним мета-показником порівняно з ІАПФ (раміприлом).

Запропонована корисна модель дозволяє практичному лікарю більш диференційовано підходити до вибору терапевтичної стратегії - призначення ІАПФ або сартану пацієнтам з ГХ і ЦД 2т, що має суттєве значення у подальшому перебігу зазначеної коморбідної патології.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб диференційованого лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу, що включає дослідження поліморфізму гена AGTR1, який **відрізняється** тим, що пацієнтам з ГХ II стадії, 2 ступеня і ЦД 2т, середньої тяжкості в стані субкомпенсації визначають A1166C поліморфізм гена AGTR1, і при визначенні генотипу (A/C + C/C) призначають сартан (телмісартан), при генотипі A/A призначають або інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) (раміприл), або сартан (телмісартан).

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601