



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105531** (13) **U**  
(51) МПК (2016.01)  
**A61K 33/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2015 08863</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Алтуніна Наталія Валеріївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>15.09.2015</b>	(73) Власник(и):	<b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.03.2016</b>		<b>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.03.2016, Бюл.№ 6</b>		<b>бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ НЕ-Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

### (57) Реферат:

Спосіб лікування легеневої гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда передбачає призначення антиішемічної та антигіпертензивної терапії. Додатково призначають альфа-ліпоєву кислоту у дозі 600 мг/добу щонайменше протягом 4 місяців.

UA 105531 U



Корисна модель, що заявляється, стосується медицини, точніше внутрішніх хвороб, і призначена для лікування легеневої гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда.

Легенева гіпертензія - це гемодинамічний та патофізіологічний стан, який характеризується підвищенням середнього тиску в легеневій артерії більше 25 мм рт. ст.

Відомо більше 100 захворювань, що призводять до легеневої гіпертензії. Для них характерні різноманітні патологічні, патофізіологічні, прогностичні особливості та підходи до лікувальної тактики.

Сучасні теорії патогенезу легеневої гіпертензії сфокусовані на дисфункції або пошкодженні ендотелію, порушенні балансу між вазоконстрикторними та вазодилатуючими субстанціями. Прогресуюче пошкодження ендотелію призводить до ремоделювання легеневих судин, посилення судинної обструкції та облітерації. При цьому патологічні зміни відбуваються в усіх шарах судинної стінки за участю різних типів клітин - ендотеліальних, гладеньком'язових, фібробластів. Іншим важливим механізмом у патогенезі легеневої гіпертензії є порушення синтезу або доступності NO. Вагомим елементом у патогенезі легеневої гіпертензії є також активація тромбоцитів, яка супроводжується вивільненням цілого ряду біологічно активних речовин: серотоніну, факторів згортання крові, тромбоцитарного фактора росту. Наслідком цього є прокоагулянтний стан у системі легеневої артерії.

Цукровий діабет, незалежно від наявності ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії, є причиною безпосереднього ураження серцевого м'язу - діабетичної кардіоміопатії, що зумовлює порушення функції лівого шлуночка та сприяє розвитку серцевої недостатності [1, 2]. Таким чином, ураження міокарда при цукровому діабеті визначається не лише атеросклеротичним ураженням коронарних артерій, але й наявністю специфічних змін, які характерні для пізніх ускладнень діабету (мікроангіопатія, нейропатія).

Навіть за відсутності супутньої артеріальної гіпертензії, у хворих на цукровий діабет 2 типу виявлено збільшення маси міокарда лівого шлуночка, що, імовірно, можна пояснити гіпертрофією кардіоміоцитів і міокардіальним фіброзом з підвищенням вмісту екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції стінки шлуночків у вигляді колагену [3]. За даними Фрамінгемського дослідження (Framingham Heart Study) [4] у жінок з різним ступенем порушень вуглеводного обміну інсулінорезистентність є фактором, що асоційований зі збільшенням маси міокарда лівого шлуночка. Доведено, що гіперінсулінемія при високій інсулінорезистентності, ендотеліальна дисфункція та оксидативний стрес, що є характерними супутниками цукрового діабету 2 типу, сприяють прогресуванню гіпертрофії міокарда лівого шлуночка за рахунок стимуляції інсуліном проліферативних факторів і фіброзу кардіоміоцитів. Інсулін стимулює проліферативні процеси як безпосередньо, так і через супутню активацію продукції ангіотензину II. Ці зміни можуть призводити до розвитку жорсткості шлуночка, порушення релаксації та скоротливості кардіоміоцитів [5, 6, 7, 8]. Негативний внесок перенесеного інфаркту міокарда також позначається на скоротливій активності серця. Порушення діастолічної та систолічної функції лівого шлуночка зумовлює порушення систоли лівого передсердя. Підвищення тиску в порожнині лівого передсердя призводить до збільшення розмірів лівого передсердя зі збільшення тиску в малому колі кровообігу та подальшим його підвищенням в легеневій артерії. Зазначені механізми пояснюють гемодинамічні та патофізіологічні основи підвищення тиску в легеневій артерії у хворих на цукровий діабет 2 типу, що перенесли інфаркт міокарда.

Сьогодні експерти та вчені більшу увагу приділяють легеневій артеріальній гіпертензії, яка частіше є наслідком легеневої патології, тромбоемболії легеневої артерії, оскільки саме при прекапілярних формах легеневої гіпертензії визначають тяжкий прогноз захворювання. Розробка сучасних видів лікування також проводиться для цих хворих, що не завжди може бути апроксимовано на інші форми легеневої гіпертензії [9].

Нелікована легенева гіпертензія неминуче призводить до прогресуючої правошлуночкової серцевої недостатності та асоціюється з високим ризиком раптової смерті [10].

Отже, пошук ефективного лікування венозної (посткапілярної) легеневої гіпертензії, що обумовлена патологією лівих відділів серця, є досить актуальною проблемою.

Нині основними лікувальними засобами, що використовують в лікуванні легеневої гіпертензії є антагоністи кальцію, антикоагулянти, серцеві глікозиди, киснетерапія. Незважаючи на відсутність відповідних рандомізованих досліджень, вони становлять стандартну терапію, що широко застосовують у хворих на легеневу гіпертензію. Разом з тим з'явилися нові групи лікарських препаратів, ефективність і безпеку яких доведено результатами контрольованих досліджень [9].

На сьогодні Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) дозволило застосування лише декількох груп препаратів для лікування гіпертензії в малому колі

кровообігу. Це протаноді, антагоністи ендотелінових рецепторів та інгібітори фосфодіестерази 5-го типу [10, 11].

Однак існуючі способи лікування легеневої гіпертензії не враховують або недостатньо враховують патогенетичні особливості розвитку легеневої гіпертензії у хворих з перенесеним не-Q-інфарктом міокарда на фоні цукрового діабету 2 типу, що негативно позначається на їх ефективності. Деякі з вище згаданих класів препаратів не доступні, оскільки не зареєстровані в Україні.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як прототип, є спосіб, який включає призначення хворим з явищами хронічної серцевої недостатності, ускладненої вторинною легеневою гіпертензією, додатково до антиішемічної та антигіпертензивної терапії артеріовенозного вазодилататору Силденафілу у дозі 10 мг тричі на добу постійно (8).

Однак і цей спосіб не забезпечує оптимального ведення даної категорії хворих, оскільки існує ряд обмежень щодо можливості застосування Силденафілу, а вартість препарату лімітує його широке використання. Окрім цього не враховуються окремі патогенетичні механізми формування та прогресування легеневої гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу, що перенесли не-Q-інфаркт міокарда. Достовірний і той факт, що значна когорта пацієнтів із легеневою гіпертензією нечутлива до терапії силденафілом.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає в покращенні лікування легеневої гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, який передбачає призначення антиішемічної та антигіпертензивної терапії, згідно корисної моделі, додатково призначають альфа-ліпоеву кислоту у дозі 600 мг/добу щонайменше протягом 4 місяців.

За відомими літературними даними такий спосіб лікування легеневої гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу з перенесеним не-Q-інфарктом міокарда невідомий.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином.

Проводять клінічне обстеження хворого, використовуючи доплер-ЕхоКГ. В імпульсно-хвильовому режимі оцінюють систолічний потік крові з вихідного відділу правого шлуночка, визначають середній тиск в легеневій артерії (Рла, мм рт. ст.) за формулою:  $R_{la} = -2,8 \cdot (AcT/RVET) + 2,4$  (мм РТ ст), де AcT - час прискорення кровоплину від початку вигнання до його вершини (мс), RVET - тривалість вигнання з правого шлуночка.

У разі підтвердження наявності легеневої гіпертензії пацієнтам додатково до базисної терапії цукрового діабету 2 типу та ішемічної хвороби серця призначають альфа-ліпоеву кислоту у дозі 600 мг/добу щонайменше протягом 4 місяців.

При вивченні впливу альфа-ліпоевої кислоти у добовій дозі 600 мг на легеневу гіпертензію у хворих на цукровий діабет 2 типу з перенесеним інфарктом міокарда при її використанні 4 місяці, нами було встановлено зниження середнього тиску в легеневій артерії.

На нашу думку, достовірний вплив альфа-ліпоевої кислоти на тиск у легеневій артерії обумовлений поліпшенням діастолічної функції лівих відділів серця, що зменшило тиск у лівому передсерді та навантаження на мале коло кровообігу.

Конкретний приклад втілення 1

Хворий П., 52 роки, 23.09.2014 р. консультований на кафедрі внутрішньої медицини № 4, встановлено діагноз: Цукровий діабет, тип 2, середнього ступеня важкості, ст. медикаментозної субкомпенсації, ішемічна хвороба серця: післяінфарктний (не-Q-інфаркт міокарда у 2007 р.) та дифузний кардіосклероз. СН II-A ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. ФК II (NYHA).

Пацієнту проведено: доплер-ЕхоКГ з оцінкою загальноприйнятих показників. В імпульсно-хвильовому режимі оцінено середній тиск в легеневій артерії.

Виявлено підвищення середнього тиску в легеневій артерії порівняно з контролем - 36,3 мм рт. ст.

За іншими показниками ЕхоКГ виявлені наступні дані: ЛП - 4,33 см, КДР - 5,06 см, КДІ - 59,8 мл/м<sup>2</sup>, КСР - 3,7 см, КСІ - 28,0 мл/м<sup>2</sup>, МШП - 1,3 см, ЗСЛШ - 1,17 см, ФВ - 53 %, Ve мк - 0,42 м/с, Va мк - 0,58 м/с, DT лш - 220 мс, IVRT-98 мс, ПП - 3,88 см, ПШ - 3,8 см, ПСПШ - 0,56 см, Ve тк - 0,38 м/с, Va тк - 0,46 м/с, DT лш - 170 мс.

Пацієнту додатково до базисної терапії було призначено альфа-ліпоеву кислоту 600 мг/добу. Через 4 місяці лікування проведено повторну доплер-ЕхоКГ. Рівень середнього тиску в легеневій артерії становив - 21,7 мм рт. ст. Відмічено покращення релаксації як лівого, так і правого шлуночків: Ve мк - 0,49 м/с, Va мк - 0,46 м/с, DT лш - 176 мс, IVRT-80 мс, Ve тк - 0,44 м/с, Va тк - 0,40 м/с, DTлш - 160 мс.

Конкретний приклад втілення 2

Хвора С., 56 років, 05.11.2014 р. консультувана на кафедрі внутрішньої медицини № 4, встановлено діагноз: Цукровий діабет, тип 2, середнього ступеня важкості, ст. медикаментозної субкомпенсації. Ішемічна хвороба серця: післяінфарктний (не-Q-інфарктом міокарда у 2010 р.) та дифузний кардіосклероз. СН II-A ст. з систолічною дисфункцією лівого шлуночка ФК II (NYHA). Хворій проведено: доплер-ЕхоКГ з оцінкою загальноприйнятих показників. В імпульсно-хвильовому режимі оцінено середній тиск в легеневій артерії. Виявлено підвищення середнього тиску в легеневій артерії порівняно з контролем 31,9 мм рт. ст.

За іншими показниками ЕхоКГ виявлені наступні дані: ЛП - 4,52 см, КДР - 5,44 см, КДІ - 71,1 мл/м<sup>2</sup>, КСР - 4,2 см, КСІ - 39,1 мл/м<sup>2</sup>, МШП - 1,34 см, ЗСЛШ - 1,26 см, ФВ - 45 %, Ve мк - 0,46 м/с, Va мк - 0,46 м/с, DT лш - 160 мс, IVRT-76 мс, ПП - 4,04 см, ПШ - 4,2 см, ПСПШ - 0,67 см, Ve тк - 0,35 м/с, Va тк - 0,49 м/с, DT лш - 180 мс.

Пацієнту додатково до базисної терапії було призначено альфа-ліпоєву кислоту 600 мг/добу. Через 4 місяці лікування проведено повторну доплер-ЕхоКГ. Рівень середнього тиску в легеневій артерії становив - 24,6 мм рт. ст. Відмічено покращення релаксації як лівого, так і правого шлуночків: Ve мк - 0,47 м/с, Va мк - 0,55 м/с, DT лш - 194 мс, IVRT-90 мс, Ve тк - 0,38 м/с, Va тк - 0,42 м/с, DT лш - 166 мс.

За період з березня 2014 по березень 2015 року в клініці запропонований спосіб лікування легеневої гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда, було використано у 20 пацієнтів; позитивний результат спостерігався у 80 % (зниження середнього тиску в легеневій артерії). Отже, застосування запропонованого способу лікування легеневої гіпертензії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та перенесеним інфарктом міокарда, що заявляється, дозволяє стабілізувати тиск у легеневій артерії, що є дуже важливим у даної категорії хворих, оскільки покращує їх прогноз.

Джерела інформації::

1. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: основные закономерности // Сердце. - 2004. - Т. 3, № 1. - С. 5-8.

2. Обрезан А.Г., Бицадзе А.Г. Структура сердечнососудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2010. - N 4. - С. 18-22, 2004. - 25 (4). - Р. 543-567.

3. Heerebek L. van, Paulus W.J. The dialogue between diabetes and diastole // European J. of Heart Failure. - 2009. - 11 (1). - Р. 3-5.

4. Nigro J., Osman N., Dart A. [et al.] Insulin resistance and atherosclerosis // Endocrine Reviews. - 2006. - 27 (3). - Р. 242-259.

5. Timmis A.D. Diabetic heart disease: clinical considerations // Heart. - 2001. - Vol. 85, № 4. - Р. 463-469.

6. Конопльова, Л.Ф., Коваленко В.М., Амосова К.М., Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневих гіпертензій // Український кардіологічний журнал. - 2014. - Додаток 3. - С. 3-40.

7. Яковлева О.О., Клекот О.О., Маслоїд Т.М. Легенева гіпертензія: сучасні стратегії та перспективи лікування. Частина 1. // Раціональна фармакотерапія. - 2013. - № 3 (28). - С. 21-26.

8. Яковлева О.О., Клекот О.О., Маслоїд Т.М. Легенева гіпертензія: сучасні стратегії та перспективи лікування. Частина 2. // Раціональна фармакотерапія. - 2013. - № 4 (29). - С. 42-46.

9. Паньків В.І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику // Международный эндокринологический журнал, 2013, № 7 (55). - С. 95-104.

10. Александров А.А. Инфаркт миокарда и сахарный диабет: "Мюнхенский сговор" // Болезни сердца и сосудов. - 2007. - Том 2; № 2. - С. 4-11.

11. Chun-jun Li. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid / Li. Chun-jun, Lv. Lin, Li. Hui [et al.] // Cardiovasc Diabetol. - 2012; 11:73.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування легеневої гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда, що передбачає призначення антиішемічної та антигіпертензивної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають альфа-ліпоєву кислоту у дозі 600 мг/добу щонайменше протягом 4 місяців.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

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