



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112621** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 5/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2016 06179	(72) Винахідник(и):	Деміхова Надія Володимирівна (UA), Чернацька Ольга Миколаївна (UA), Сміянова Юлія Олегівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	07.06.2016	(73) Власник(и):	СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	26.12.2016		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.12.2016, Бюл.№ 24		

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу включає призначення препарату телмісартан на фоні загальноприйнятої схеми лікування. Добову дозу препарату телмісартан визначають для пацієнтів в залежності від рівня ендотеліну-1. Для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, яка не перевищує 10 нг/мл, добова доза цього препарату становить 40 мг. Для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, що перевищує 10 нг/мл, добова доза становить 80 мг.

UA 112621 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до кардіології та ендокринології, і може бути використана для лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

ЦД 2 типу є гетерогенним та багатофакторним захворюванням, яке розвивається в надрах метаболічного синдрому і є основою для розвитку серцево-судинних захворювань. Більше ніж 85 % пацієнтів із ЦД 2 типу мають супутню АГ. Особливо небезпечним є поєднання АГ та ЦД, оскільки при цьому суттєво підвищується кардіоваскулярний ризик.

АГ досить часто може бути першою клінічною ознакою ЦД. При ЦД 2 типу АГ є частиною метаболічного синдрому, який проявляється наявністю резистентності до інсуліну, гіперінсулінемією, дисліпідемією, аномаліями системи згортання крові і ожирінням, яке часто передуює розвитку ЦД і, крім того, сприяє більш ранньому розвитку ішемічної хвороби серця.

Згідно з сучасними уявленнями, одним із провідних патогенетичних чинників АГ вважається порушення функції ендотелію. Ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції є важливим показником, який характеризує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень. Ендотелій - це тонка напівпроникна мембрана, яка вистилає зсередини серця і судини, безперервно виробляє величезну кількість найважливіших біологічно активних речовин. Ендотеліні - білки широкого спектру дії, регулятори функціонального стану ендотелію, морфологічно сполучені із кров'ю з однієї сторони, та з м'язовим шаром судин - з іншої. Їх вазоконстрикторні ефекти супроводжуються змінами системної і регіональної гемодинаміки.

Ендотелій відіграє основну роль у патофізіологічних процесах, що призводять до розвитку макро- і мікросудинних ускладнень при ЦД 2 типу. Унікальне розташування ендотеліальних клітин на межі між циркулюючою кров'ю та тканинами робить їх основною мішенню для розвитку діабетичних ангіопатій.

Найбільш сильним із вазоконстрикторів є ендотелій-1 (ЕТ-1), який відноситься до продуктів синтезу ендотеліальних клітин. Він являє собою біциклічний поліпептид і складається із 21 амінокислоти. ЕТ-1 у переважній кількості випадків утворюється в ендотеліальних клітинах, але, на відміну від інших ендотелінів, може синтезуватися у клітинах гладких м'язів судин, нейронах, астроцитах. Провокуючими факторами його синтезу є гіпоксія, ішемія, вікові зміни, вільнорадикальне пошкодження, гіперхолестеринемія, дія прозапальних цитокінів, АГ.

ЕТ-1 чинить сильний вазоконстрикторний вплив, гальмуючи утворення оксиду азоту (NO), недостатня продукція якого призводить не тільки до зниження релаксації судин та їх спазму, а й до підвищення проникності судинної стінки для білків та ліпопротеїдів, швидкої проліферації гладком'язових клітин, експресії адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, підвищеного тромбоутворення.

ЕТ-1 індукує ліполіз в адипоцитах і призводить до інсулінорезистентності, яка обумовлена супресією переносу глюкози до плазматичної мембрани переносником глюкози четвертого типу (GLUT)4. У хворих на ЦД 2 типу та АГ із доброю компенсацією глікемії ендотеліальна функція зазнає суттєвого ушкодження ще до появи порушення функції нирок і дисліпідемічних розладів, що супроводжується вірогідним збільшенням концентрації ЕТ-1 більш ніж у 4 рази.

Окрім того, ЕТ-1 є стимулятором гіпертрофії міокарду і судинної стінки та приймає участь у реалізації гіпертрофічної відповіді на гемодинамічні стимули.

Для діагностики порушення функції ендотелію визначають вміст вазоактивних речовин [див. Yang O. The endothelium as a target for the treatment of Heart Failure / O. Yang, Y. Li, J. Kong // Cell Biochemical Biophysics. - 2015. - Volume 72. - P. 751-756.] У зазначеному джерелі демонструється значимість ендотеліальної дисфункції у розвитку артеріальної гіпертензії, а також при наявності супутньої патології (цукрового діабету, ожиріння, дисліпідемії). Рекомендовано визначати рівні оксиду азоту в якості вазодилататора. Згадується і про важливе значення ЕТ-1, збільшення якого спричинює дисфункцію ендотелію і призводить до розвитку серцево-судинних ускладнень.

Проте даний спосіб не висвітлює вплив блокаторів рецепторів до ангіотензину 2 за схемою диференційованої терапії згідно концентрації ЕТ-1 в сироватці крові, що є актуальним у хворих на АГ та супутнім ЦД 2 типу.

Найближчим аналогом до корисної моделі є використання блокаторів рецепторів до ангіотензину 2 у хворих з ендотеліальною дисфункцією на фоні загальноприйнятої схеми лікування, серед яких важливе місце посідає телмісартан. Це обумовлено його впливом на рецептори активації проліферації пероксидом та зниженням рівня глюкози крові у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2 типу [див. Ram C.V. High-risk Hypertension and Its Clinical Implications / C.V. Ram, K.K. Aggarwal // Indian Journal of Clinical Practice. - 2014. - November - Volume 25. - P. 522-526].

У зазначеному джерелі показаний позитивний ефект застосування телмісартану як органопротектора. Окрім того, під впливом лікування телмісартаном відмічається регресування ендотеліальної дисфункції у хворих із артеріальною гіпертензією, особливо при супутньому ЦД 2 типу, ожирінні, хронічній хворобі нирок чи метаболічному синдромі. До того ж, він знижує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарду та гостре порушення мозкового кровообігу. Проте не висвітленим є вплив на рівень ЕТ-1 як основного фактору ланки патогенезу захворювання.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ із ЦД 2 типу через вплив на рівень концентрації ЕТ-1 у сироватці крові як показника дисфункції ендотелію шляхом використання блокатору рецептору до ангіотензину 2 із гіпоглікемічною дією телмісартану в стандартних схемах лікування в залежності від концентрації ЕТ-1 у сироватці крові таких хворих, що дозволяє досягти покращення показників ендотеліальної функції, покращити клінічний стан, удосконалити діагностику і лікування, зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, прогресування діабетичної нефропатії, покращити якість життя пацієнтів.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу, що включає призначення препарату телмісартан на фоні загальноприйнятої схеми лікування, згідно з корисною моделлю, добову дозу препарату телмісартан визначають для пацієнтів в залежності від рівня ендотеліну-1, а саме для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, яка не перевищує 10 нг/мл, добова доза цього препарату становить 40 мг, а для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, що перевищує 10 нг/мл, добова доза становить 80 мг.

Концентрацію ендотеліну-1 визначають кількісно у сироватці крові пацієнта радіоімунним методом за стандартною методикою.

Застосування способу, що заявляється, наряду з усіма суттєвими ознаками, включаючи відмінні, дозволяє через вплив на рівень концентрації ендотеліну-1 чинити гіпоглікемічну дію телмісартану в стандартних схемах лікування, що сприятиме покращенню показників функції ендотелію і в цілому зменшенню виникнення серцево-судинних ускладнень, позитивно впливаючи таким чином на тривалість і якість життя хворих.

Препарат телмісартан використовується в формі таблеток - 40 мг та 80 мг у лікуванні АГ та ЦД 2 типу. Цей препарат належить до групи блокаторів рецепторів до ангіотензину 2. Саме він показаний хворим із АГ, які мають ЦД 2 типу, бо чинить гіпоглікемічну дію, обумовлену впливом на рецептори активації проліферації пероксисом.

Клінічна ефективність телмісартану супроводжується доведеною 24-годинною дією. Доведено, що доза призначення блокатору рецептору до ангіотензину 2 залежить від тяжкості стану хворого, а саме від стадії АГ, стадії хронічної ниркової недостатності, ступеня порушення ендотеліальної функції, а також від рівня концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові як показника дисфункції ендотелію в ланці патогенезу АГ.

Корисну модель виконують наступним чином.

Хворих на АГ і ЦД 2 типу обстежують загальноклінічними, лабораторними та інструментальними методами. З метою оцінки ендотеліальної дисфункції у них визначають концентрацію ЕТ-1 у сироватці крові радіоімунним методом за стандартною методикою.

Для визначення рівня ЕТ-1 5 мл крові з кубітальної вени обстежених відбирали в пробірку з етилендіамінтетраоцтовою кислотою з розрахунку 1 мл сухої динатрієвої солі на 1 мл крові. Кількісне визначення вмісту ЕТ-1 проводилось радіоімунним методом, який дозволяє визначити малу кількість речовин. Принцип методу полягає у конкурентному зв'язуванні специфічних антитіл міченими та неміченими антигенами з подальшим осаджуванням утвореного комплексу антиген-антитіло, визначенням його радіометричної активності та подальшою побудовою стандартної кривої для визначення по ній вмісту речовини у кожній пробі. Визначення вмісту ЕТ-1 проводилось за допомогою наборів реактивів стандартним способом згідно доданої інструкції.

В залежності від концентрації ЕТ-1 призначають різну добову дозу телмісартану. Так, при концентрації менше ніж 10 нг/мл телмісартан призначають в добовій дозі 40 мг один раз; при концентрації більше ніж 10 нг/мл призначають в добовій дозі 80 мг один раз.

Ефективність способу ілюструється на прикладі хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 1.

Приклад 1. Чебаненко Ада Борисівна, 51 рік, госпіталізована з діагнозом: Гіпертонічна хвороба І стадії, ІІ ступеня, ризик помірний. Гіпертонічний криз від 17.11.15 р. ускладнений носовою кровотечею. Цукровий діабет 2 типу, легка форма, стадія субкомпенсації. Діабетична непроліферативна ретинопатія.

Приклад 2. Макаренко Юрій Тимофійович, 79 років, госпіталізований із діагнозом: ІХС. Дифузний кардіосклероз. СН І ФК ІІ. Вторинна артеріальна гіпертензія ІІ ст., ІІ ст., ризик 4. Цукровий діабет 2 типу, середнього ступеня тяжкості, стадія субкомпенсації. Діабетична нефропатія ІІ ст. Діабетична препроліферативна ретинопатія. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок, ІІ стадія.

АГ було діагностовано, якщо систолічний артеріальний тиск (АТ) перевищував 140 мм.рт.ст., а діастолічний - 90 мм.рт.ст. (Протокол надання медичної допомоги хворим із гіпертонічною хворобою І, ІІ, ІІІ стадії, затверджений Наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436).

Діагноз ЦД було встановлено в обох пацієнтів на основі визначеної глікемії натще, яка перевищувала 6,1 ммоль/л при декількох вимірюваннях.

У другого хворого встановлено І стадію хронічної серцевої недостатності (згідно класифікації Асоціації кардіологів України, 2006 р.) та ІІ функціональний клас (за критеріями NYHA - Нью-Йоркської Асоціації Серця).

У комплексній терапії, призначався телмісартан (Телмісартан-Тева виробництва "TEVA") в дозі 40 мг та 80 мг один раз на добу. Чебаненко Ада Борисівна приймала 40 мг, а Макаренко Юрій Тимофійович - 80 мг телмісартану на добу.

Пацієнти були обстежені за допомогою загальних клінічних, біохімічних, інструментальних методів. Для оцінки дисфункції ендотелію визначено рівень ET-1.

В обох пацієнтів було діагностовано комбіновану дисліпідемію, яка є найбільш характерною для осіб із поєднанням АГ та ЦД 2 типу і характеризується підвищення рівня загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

Таблиця 1

Показники ліпідного спектру крові у пацієнтів із АГ та ЦД 2 типу

Показник	Одиниці виміру	I хворий	II хворий
ЗХС	ммоль/л	5,96	6,92
ТГ	ммоль/л	2,89	3,97
ЛПВЩ	ммоль/л	1,3	1,11
ЛПНЩ	ммоль/л	3,34	3,99

Для оцінки діабетичної нефропатії (ДН) було визначено концентрацію альбуміну в сечі та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). На сьогодні стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) та ДН не розділяють, при цьому ведучою характеристикою ДН являється ШКФ.

У I хворого діагностовано І стадію ДН (ШКФ > 90 мл/хв., гіперфункцію нирок, нормоальбумінурію); у II пацієнта - ІІ стадію ДН (60 < ШКФ < 90 мл/хв., мікроальбумінурію).

Було визначено рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) як предиктора серцево-судинних ускладнень у хворих із ЦД 2 типу.

Таблиця 2

Маркери діабетичної нефропатії

Показник	Одиниці виміру	I хворий	II хворий
Концентрація альбуміну в сечі	мг/л	17	110
ШКФ	мл/хв	92	75
HbA1c	%	7,1	7,4

Для оцінки дисфункції ендотелію було визначено рівень ET-1 на першу та двадцяту добу госпіталізації.

Таблиця 3

Показники ET-1 під впливом лікування

Показник	Одиниці виміру	I хворий	II хворий
ET-1 (1 доба)	нг/мл	8,5	14,3
ET-1 (20доба)	нг/мл	6,3	9,8

Під впливом лікування телмісартаном у дозі 40 мг/добу у I хворого спостерігалось зниження ET-1 із 8,5 % до 6,3 % (на 25,9 %).

У II хворого, якому було призначено телмісартан у дозі 80 мг/добу, рівень ET-1 зменшився із 14,3 % до 9,8 % (на 31,5 %)

До того ж, в обох хворих було відмічено прямо пропорційну залежність між рівнем ET-1 та ЗХС, атерогенними ліпопротеїдами, концентрацією альбуміну в сечі, HbA1c і обернено пропорційну залежність між рівнем ET-1 та антиатерогенними ліпопротеїдами і ШКФ.

Отже, даний спосіб дає можливість визначення добової дози антигіпертензивного препарату в залежності від рівня ET-1.

Таким чином, у хворих із АГ та ЦД 2 типу при підвищенні рівня ET-1 у сироватці крові до 10 нг/мл рекомендовано призначати 40 мг телмісартану на добу. Доцільним є прийом телмісартану у добовій дозі 80 мг на добу, якщо рівень ET-1 перевищує 10 нг/мл. Рекомендованим є використання ET-1 в якості маркеру дисфункції ендотелію, до того ж його рівень корелює із ступенем тяжкості ЦД 2 типу, стадією АГ, показниками ДН, рівнем атерогенних ліпопротеїдів. Це дозволяє удосконалити діагностику і лікування, а також зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, прогресування ДН у пацієнтів із АГ та ЦД 2 типу. Метод рекомендований для використання у лікувальних закладах.

20 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу, що включає призначення препарату телмісартан на фоні загальноприйнятої схеми лікування, який **відрізняється** тим, що добову дозу препарату телмісартан визначають для пацієнтів в залежності від рівня ендотеліну-1, а саме для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, яка не перевищує 10 нг/мл, добова доза цього препарату становить 40 мг, а для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, що перевищує 10 нг/мл, добова доза становить 80 мг.

2. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу за п. 1, який **відрізняється** тим, що концентрацію ендотеліну-1 визначають кількісно у сироватці крові пацієнта радіоімунним методом за стандартною методикою.