



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **73569** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
G01N 33/49 (2006.01)
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 04021	(72) Винахідник(и): Кадикова Ольга Ігорівна (UA), Кравчун Павло Григорович (UA)
(22) Дата подання заявки: 02.04.2012	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2012	(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна, реєстр. №0
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2012, Бюл.№ 18	

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, УСКЛАДНЕНИЙ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією, включає дослідження клініко-лабораторних показників з наступним порівнянням їх з нормою. Потім визначають рівень резистину та адипонектину до лікування та після нього.

UA 73569 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаною для оцінки ефективності лікування хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією.

Комплексна терапія у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, обтяжений інсулінорезистентністю (ІР) та артеріальною гіпертензією (АГ), передбачає вплив на його основні компоненти: абдомінальне ожиріння, атерогенну дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, інсулінорезистентність для досягнення головних цілей: зниження маси тіла, нормалізації нічного дихання, гарного метаболічного контролю, оптимізації рівня артеріального тиску, попередження гострих і віддалених серцево-судинних ускладнень.

Припускають, що артеріальна гіпертензія та порушення вуглеводного обміну патогенетично взаємопов'язані та є наслідком інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Сполучення цукрового діабету та артеріальної гіпертензії підвищує ризик розвитку мікро- і макросудинних порушень, ІХС, серцевої недостатності, церебральних ускладнень та захворювань периферичних судин. Призначення адекватної ефективної терапії є ключовим заходом в зниженні вищеперерахованих ризиків. У зв'язку з цим, оцінка ефективності призначених терапевтичних заходів є важливою задачею практичної медицини.

Відомо, що найбільш розповсюджений спосіб оцінки ефективності лікування заснований на визначенні великої кількості клінічних показників і порівнянні їх з нормою.

Так, наприклад, відомий спосіб порівняльної оцінки ефективності лікування, згідно з яким досліджують клінічні показники після лікування, визначають ступінь їх відхилення від норми і на основі одержаних даних для кожного показника судять про ефективність лікування [Иллек Я.Ю., Галанина А.В., Зайцева Г.А. Эффективность полиоксидония при тяжелом течении пневмонии у детей раннего возраста // Иммунология, 2003. - № 3. - С. 180-182].

Недоліком способу є складність оцінки. Це пов'язано з тим, що досліджується велика кількість клінічних показників, які можуть відхилятися від норми як в бік збільшення, так і зменшення.

Відомий також спосіб порівняльної оцінки ефективності лікування шляхом дослідження клінічних показників після лікування і визначення ступеня їх відхилення від норми. Визначають процент відхилення кожного показника від норми, одержані значення підсумовують і визначають інтегральний показник. При цьому, чим менший цей показник, тим вища ефективність лікування [Пат. № 3761 У Україна, МПК А61В 5/00. Спосіб порівняльної оцінки ефективності лікування / Гольцев А.М., Останкова Л.В., Луценко О.Д. та ін.; Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.-З. № 2004031694; заявл. 09.03.2004; опубл. 15.12.2004, Бюл. № 12].

Спосіб не потребує проведення порівняльного аналізу кожного показника. Висновок про ефективність лікування робиться за одним інтегральним показником.

Даний спосіб оцінки ефективності лікування хворих є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Основним недоліком найближчого аналога є його складність, так як спосіб передбачає виявлення низки клінічних та лабораторних показників з наступним громіздким математичним дослідженням.

В основу корисної моделі поставлена задача спрощення способу оцінки ефективності лікування хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ІР та АГ.

Поставлена задача, вирішується тим, що у відомому способі оцінки ефективності лікування, який включає дослідження клініко-лабораторних показників з наступним порівнянням їх з нормою та оцінкою лікування як ефективного при мінімальному відхиленні показника від норми при контрольному вимірюванні в перебігу лікування, згідно з корисною моделлю, у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією, для порівняння з нормою визначають рівень резистину та адипонектину до лікування та після нього, а лікування оцінюють як ефективне при нормалізації цих показників після лікування або при тенденції до мінімізації відхилення цих показників від норми.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що рівні циркулюючого резистину та адипонектину можна розглядати прогностичні маркери ожиріння, порушення чутливості тканин до інсуліну і ЦД 2 типу. Участь резистину та адипонектину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію і проліферації клітин гладкої мускулатури судин дає можливість розглядати їх як маркери або навіть етіологічні чинники розвитку кардіоваскулярних захворювань та інсулінорезистентності.

Спосіб виконують наступним чином: у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ІР та АГ, для порівняння з нормою визначають рівень резистину та адипонектину до лікування та після нього.

Визначення рівня резистину проводять з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми "BioVendor" (Німеччина). Зразки, контролі якості й стандарти розводять перед визначенням у співвідношенні 1:3 спеціальним буфером для розведення. У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до складу набору, додають по 100 мкл розведених контролів, стандартів і зразків сироватки й інкубують 1 годину при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Потім рідину з лунок видаляють, лунки тричі промивають спеціальним промивним буфером і в кожен лунку додають по 100 мкл міченого біотином розчину антитіл антирезистину. Планшет інкубують 1 годину при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі, після чого лунки знову тричі промивають спеціальним промивним буфером. У кожен лунку додають по 100 мкл розчину кон'югата стрептоведину пероксидази хрому й інкубують 1 годину при кімнатній температурі на орбітальному струшуванні. Лунки тричі промивають промивним буфером і в кожен лунку додають по 100 мкл субстратного розчину (ТМБ). Планшет інкубують 10 хв. при кімнатній температурі й реакцію зупиняють, додаючи по 100 мкл стоп-розчину. Через 5 хв. планшет спектрофотометрують при довжині хвилі 450 нм. Кількість резистину в пробі визначають за каліброваною кривою, яку будують паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться у наборі.

Визначення рівня адипонектину проводять з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми "ELISA" (США). Зразки сироватки розводять перед визначенням у співвідношенні 1:500 спеціальним розріджувачем. У відповідні лунки спеціального планшета, що входить до складу набору, додають по 50 мкл підготовлених контролів, стандартів і розведених зразків сироватки й інкубують 1 годину при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі (шейкері). Потім рідину з лунок видаляють, лунки промивають 5 разів спеціальним промивним буфером і в кожен лунку додають по 50 мкл розчину антитіл до біотину. Планшет інкубують 1 годину при кімнатній температурі на орбітальному струшуванні, після чого лунки 5 разів промивають спеціальним промивним буфером. У кожен лунку додають по 50 мкл розчину HRP стрептоведину й інкубують 30 хв. при кімнатній температурі на орбітальному струшувачі. Лунки 5 разів промивають буфером і в кожен лунку додають по 50 мкл субстратного розчину (ТМБ). Планшет інкубують 20 хв. при кімнатній температурі й реакцію зупиняють додаванням 25 мкл стоп-розчину в кожен лунку. Через 10 хв. планшет спектрофотометрують при довжині хвилі 450 нм. Кількість адипонектину в пробі визначають за каліброваною кривою, яку будують паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що знаходяться у наборі.

Лікування оцінюють як ефективне при нормалізації цих показників після лікування або при тенденції до мінімізації відхилення цих показників від норми.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Хворий С, 50 років. Діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст., 2 ступеня. Ризик середній. Гіпертензивне серце. СН 0 ст. Цукровий діабет, 2 тип, уперше виявлений, легкого ступеня.

Скарги при надходженні: на періодичний головний біль при підвищенні тиску, запаморочення, загальну слабкість.

Об'єктивно: Стан відносно задовільний. Свідомість ясна. Підвищеного харчування. Шкірні покриви чисті, звичайної кольору. Периферичні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна залоза без осередкових ущільнень. Перкуторно над легеньми легеневиий звук, аускультативно везикулярне дихання. Частота дихальних рухів (ЧДР) - 18 у хвилину. Границі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1,0 см. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ 160/100 мм. рт. ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) = 68 уд. у хв. PS=68 у хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка в краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний. Набряків немає. Випорожнення, сечовипускання без особливостей.

Клінічний аналіз крові: еритроцити $4,6 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобін - 132 г/л; КП -0,86; лейкоцити - $7,0 \cdot 10^9$ %; еозинофіли 3 %; паличкоядерні - 4 %; сегментоядерні - 55 %; лімфоцити - 35 %; моноцити 3 %; ШОЕ 4 мм/година.

Клінічний аналіз сечі: кількість - 100 мл, колір - жовтий, реакція - слабо-кисла, питома вага - 1029 г/л; білок - немає; цукор - ні, лейкоцити - 1-2 у полі зору, слиз - збільшена кількість.

Цукор крові (до лікування) - 7,8 ммоль/л., (після лікування) - 7,2 ммоль/л.

Глікозильований гемоглобін - 8,0.

Ліпідний профіль (до лікування): ЗХ - 6,22; ХСЛПВЩ - 1,2; ТГ - 1,09; ХСЛПНЩ - 4,53; КА - 4,1; (після лікування): ЗХ - 5,73; ХСЛПВЩ - 1,34; ТГ - 0,89; ХСЛПНЩ - 3,68; КА - 3,6.

ЕКГ (до лікування): Висновок: Ритм синусовий. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка; (після лікування): Висновок: Ритм синусовий. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

УЗД серця (до лікування): КДР - 4,24 см, КДО - 80,3 см, КСР - 3,05 см, КСО - 36,4 см. Аорта - 3,2 см. Ліве передсердя - 4. Фракція викиду - 55 %. (після лікування): КДР - 3,47 см, КДО - 74,6

см, КСР - 2,8 см. КСО - 29,3 см. Аорта - 3,1 см. Ліве передсердя - 3,7. Правий шлуночок - 2,5 см. Фракція викиду - 60 %.

Добове моніторування артеріального тиску (АТ) (до лікування): середній денний АТ-160/103 мм рт. ст., середній нічний АТ-132/76 мм рт. ст., добовий індекс систолічний - 18 %, добовий індекс діастолічний 26 %, добовий ритм - over dipper, варіабельність АТ: денного САД - 20 мм рт. ст., нічного САД - 20 мм рт. ст., денного ДАД - 13 мм рт. ст., нічного ДАД - 13 мм рт. ст. (після лікування): середній денний АТ-134/75 мм рт. ст., середній нічний АТ-118/67 мм рт. ст., добовий індекс систолічний - 12 %, добовий індекс діастолічний 11 %, добовий ритм - dipper, варіабельність АТ: денного САД - 15 мм рт. ст., нічного САД - 14 мм рт. ст., денного ДАД - 12 мм рт. ст., нічного ДАД - 11 мм рт. ст.

Адіпонектин (до лікування): 4,99 (після лікування): 5,00. N від 8,3 до 13,9 нг/мл.

Резистин (до лікування): 18,42 (після лікування): 17,31. N від 5,1 до 14,1 нг/мл.

Проводилося лікування: еналаприл, амлодипін, розувастатин.

Приклад 2. Хвора С, 55 років. Діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст., 2 ступеня. Ризик помірний.

Гіпертензивне серце. СН I ст. Неускладнений гіпертонічний криз на догоспітальному етапі. Цукровий діабет, 2 тип, легкого ступеня.

Скарги при надходженні: на періодичні головні болі в потиличній області, запаморочення, підвищену стомлюваність, задишку при підвищеному фізичному навантаженні, підвищення рівня артеріального тиску, загальну слабкість.

Об'єктивно: Стан відносно задовільний. Свідомість ясна. Підвищеного харчування. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору. Периферичні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна залоза без осередкових ущільнень.

Перкуторно над легенями легеневий звук, аускультативно везикулярне дихання. ЧДР - 18 у хвилину. Границі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1,5 см. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ 150/80 мм рт. ст. ЧСС=84 уд. у хв. PS=84 у хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка в краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний. Набряків немає. Випорожнення, сечовипускання без особливостей.

Клінічний аналіз крові: еритроцити $4,2 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобін - 120 г/л; КР - 0,85; лейкоцити - $7,6 \cdot 10^9$ /л; еозинофіли 2 %; паличкоядерні - 6 %; сегментоядерні - 61 %; лімфоцити - 28 %; моноцити - 3 %; ШОЕ - 6 мм/година.

Клінічний аналіз сечі: кількість - 160 мл, колір-жовтий, реакція - слабо-кисла, питома вага - 1020 г/л; білок - немає; цукор - ні, лейкоцити - 2-3 у полі зору, слиз - помірна кількість.

Цукор крові (до лікування) - 4,8 ммоль/л., (після лікування) - 4,3 ммоль/л.

Глікозильований гемоглобін - 8,4.

Ліпідний профіль (до лікування): ЗХ - 5,56; ХСЛПВЩ - 1,34; ТГ - 0,87; ХСЛПНЩ - 3,2; КА - 3,1; (після лікування): ЗХ - 5,44; ХСЛПВЩ - 1,36; ТГ - 0,74; ХСЛПНЩ - 3,0; КА - 2,97.

ЕКГ (до лікування) Висновок: Ритм синусовий. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, (після лікування) Висновок: Ритм синусовий. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

УЗД серця (до лікування): КДР - 5,13 см, КДО - 126,0 см, КСР - 3,38 см, КСО - 46,6 см. Аорта - 3,2 см. Ліве передсердя - 4. Фракція викиду - 62 %; (після лікування): КДР - 4,86 см, КДО - 118,4 см, КСР - 3,1 см. КСО - 38,5 см. Аорта - 3,1 см. Ліве передсердя - 3,9. Правий шлуночок - 2,5 см. Фракція викиду - 64 %.

Добове моніторування АТ (до лікування): середній денний АТ-123/76 мм рт. ст., середній нічний АТ-116/69 мм рт. ст., добовий індекс систолічний - 5 %, добовий індекс діастолічний - 9 %, добовий ритм - non dipper, варіабельність АТ: денного САД - 16 мм рт. ст., нічного САД - 16 мм рт. ст., денного ДАД - 15 мм рт. ст., нічного ДАД - 13 мм рт. ст. (після лікування): середній денний АТ-121/73 мм рт. ст., середній нічний АТ-104/65 мм рт. ст., добовий індекс систолічний - 14 %, добовий індекс діастолічний - 11 %, добовий ритм - dipper, варіабельність АТ: денного САД - 15 мм рт. ст., нічного САД - 16 мм рт. ст., денного ДАД - 14 мм рт. ст., нічного ДАД - 12 мм рт. ст.

Адіпонектин (до лікування): 3,33; (після лікування): 6,41. N від 8,3 до 13,9 нг/мл.

Резистин (до лікування): 15,15; (після лікування): 11,16. N від 5,1 до 14,1 нг/мл.

Проводилося лікування: раміприл, бісопролол, гідрохлортiazид, аспірин.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією, що включає дослідження клініко-лабораторних показників з наступним порівнянням їх з нормою та оцінкою лікування як ефективного при мінімальному відхиленні показника від норми при контрольному вимірюванні в

- перебігу лікування, який **відрізняється** тим, що у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією, для порівняння з нормою визначають рівень резистину та адипонектину до лікування та після нього, а лікування оцінюють як ефективне при нормалізації цих показників після лікування або при тенденції до мінімізації відхилення цих показників від норми.
- 5

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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