



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101940** (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

(21) Номер заявки: u 2015 02980	(72) Винахідник(и): Мисниченко Ольга Владиславівна (UA), Снігурська Ірина Олександрівна (UA), Пенькова Марина Юріївна (UA), Висоцька Олена Володимирівна (UA), Коваль Сергій Миколайович (UA), Божко Вадим В'ячеславович (UA)
(22) Дата подання заявки: 31.03.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.10.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.10.2015, Бюл.№ 19	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2-а, м. Харків, 61039 (UA)
	(74) Представник: Беседіна Алла Семенівна

(54) СПОСІБ КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб контролю ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням включає проведення біохімічних досліджень сироватки крові з визначенням та оцінкою до лікування контрольного показника. Як контрольний показник, як фактор серцево-судинного ризику, у сироватці крові визначають концентрацію ендотеліязалежного фактора росту ангіопетину-2 (Анг-2). Якщо у порівнянні з нормою концентрація Анг-2 підвищена не менш ніж на 65 %, свідчать про вазорегуляторну дисфункцію ендотелію, і до комбінації лікарських засобів стандартної терапії додають кардіоселективний бета-блокатор з NO-активністю. При цьому підтверджують її ефективність при зниженні концентрації Анг-2 у сироватці крові та при досягненні цільового артеріального тиску.

UA 101940 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії, кардіології, і може бути використана для контролю ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням, зокрема для хворих високого та дуже високого серцево-судинного ризику.

Проблема есенціальної артеріальної гіпертензії (АГ) - гіпертонічної хвороби (ГХ) у поєднанні з абдомінальним ожирінням знаходиться в центрі уваги сучасної медицини у зв'язку з ранньою інвалідизацією, підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень та передчасною смертністю у порівнянні з загальною популяцією. Абдомінальне ожиріння є незалежним фактором ризику СС ускладнень, а також можливим пусковим механізмом розвитку інших серцево-судинних захворювань (ССЗ), таких як ГХ. За сучасними уявленнями - ГХ та абдомінальне ожиріння необхідно розцінювати як компоненти метаболічного синдрому (МС), при поєднанні яких спостерігається взаємне посилення їх вираженості.

У даний час проблема адекватного контролю артеріального тиску (АТ) з урахуванням корекції супутніх факторів ризику у пацієнтів на ГХ високого та/або дуже високого ризику з абдомінальним ожирінням набуває особливого значення. У Європейських рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з АГ відмічається, що вибір антигіпертензивного препарату слід здійснювати з урахуванням спектру факторів ризику, уражень органів-мішеней, супутніх захворювань та підкреслюється необхідність досягнення цільового рівня АТ (Рекомендації ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2013;3:5-37).

Тому на сучасному етапі розвитку кардіології умовою успішної реалізації лікувальних заходів у хворих на ГХ з абдомінальним ожирінням є необхідність удосконалення способів контролю ефективності лікування з урахуванням вищезазначених потреб.

Відомий "Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ожирінням" (патент України №44060, опубл. 10.09.2009, Бюл.№17), що включає призначення як монотерапії блокатора рецепторів ангіотензину -II - кандесартану одноразово у дозі 8-32 мг на добу в ранкові години. При цьому дозу підбирають індивідуально шляхом титрування до отримання гіпотензивного ефекту. Тривалість лікування складала 3 місяці. На початку лікування та через 3 місяці досліджують рівень АТ та показники ліпідного обміну.

Недоліком можна вважати недостатню ефективність лікування, що обумовлено використанням у відомому способі монотерапії, яка хоча і асоціюється з меншим числом побічних ефектів, однак за останніми даними є ефективною лише у 30-50 % пацієнтів на ГХ. За даними різних досліджень у більшості хворих на ГХ цільовий рівень АТ досягається лише при використанні комбінації 2-х та більш препаратів - у 62-92 % пацієнтів.

Патогенез ГХ у осіб з абдомінальним ожирінням представляє багатокomпонентний процес, який включає збільшення об'єму циркулюючої крові, вазоконстрикцію, гіперреактивність симпатичної та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, метаболічні порушення. Тому при захворюванні з багатofакторним патогенезом найбільш припустимою визнана терапевтична стратегія, яка передбачає використання препаратів з різним механізмом дії, тобто комбінованої антигіпертензивної терапії.

Так відомий "Спосіб оцінки ефективності антигіпертензивної дії олмесартану в комбінації з індапамідом у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням" (патент України № 71939 и, опубл. 25.07.2012, Бюл.№14), вибраний за найближчий аналог. У найближчому аналогу як комбінований антигіпертензивної терапії призначають блокатор рецепторів ангіотензину II, олмесартан, у дозі 20-30 мг/добу та діуретик, індапамід, у дозі 1,5 мг/добу в ранкові години. Оцінку ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії здійснюють шляхом визначення у плазмі крові концентрації гормону жирової тканини греліну і при підвищенні концентрації до $25,6 \pm 6,5$ пг/мл та вище свідчать про ефективність антигіпертензивної дії олмесартану у призначеній комбінації з індапамідом.

У найближчому аналогу вибрана найбільш ефективна комбінація лікарських засобів стандартної терапії внаслідок її високої антигіпертензивної активності. Препарати потенціюють дію один одного за рахунок взаємодоповнюючого впливу на основні ланки регуляції АТ й блокування контррегуляторних механізмів. В результаті комбінованої терапії, як правило, збільшується кількість пацієнтів, які відповідають на лікування. В той же час кількість пацієнтів, які не відповідають на лікування є достатньо високою. Це диктує необхідність забезпечення можливості корекції, у разі необхідності, комбінації лікарських засобів стандартної терапії, що є нагальною потребою для практичної медицини. У найближчому аналогу така можливість не забезпечена.

В основу корисної моделі поставлена задача: підвищити контроль ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням шляхом визначення контрольного показника для можливості оцінки стану ендотелію

на клітинному рівні як додаткового фактора серцево-судинного ризику. А це дозволить здійснювати своєчасну патогенетично обґрунтовану корекцію комбінації лікарських засобів стандартної антигіпертензивної терапії та знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі контролю ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням, який включає проведення біохімічних досліджень сироватки крові з визначенням та оцінкою до лікування контрольного показника та призначення комбінації лікарських засобів стандартної терапії, згідно з корисною моделлю, як контрольний показник, як фактор серцево-судинного ризику, у сироватці крові визначають концентрацію ендотеліязалежного фактора росту ангіопоетину-2 (Анг-2);

і якщо, у порівнянні з нормою, концентрація Анг-2 підвищена не менш ніж на 65 %, свідчать про вазорегulatory дисфункцію ендотелію, яка супроводжується активацією мікрозапалення ендотеліальних клітин та деструкцією ендотеліального шару судин з порушенням синтезу оксиду азота-NO, і на цій підставі до комбінації лікарських засобів стандартної терапії додають кардіоселективний бета-блокатор з NO - активністю у терапевтично ефективній і безпечній дозі;

оцінку ефективності вибраної терапії здійснюють через 3 місяці лікування, при цьому підтверджують її ефективність при зниженні концентрації Анг-2 у сироватці крові та при досягненні цільового артеріального тиску.

Вибір як контрольного показника ендотеліязалежного фактора росту ангіопоетину-2 (Анг-2), як фактора ризику розвитку СС ускладнень, обумовлений наступним.

Відомо, що за останнє десятиріччя клінічної практики змінилися погляди провідних фахівців в області кардіології на патофізіологію, діагностику та лікування есенціальної АГ (ГХ), що відображено у Європейських рекомендаціях щодо діагностики та лікування АГ (2013). На відміну від старих стереотипів про пріоритети в лікуванні есенціальної АГ за допомогою препаратів, які сприяли швидкому гемодинамічному розвантаженню (діуретики), на теперішній час перевага надається антигіпертензивним препаратам, які здатні корегувати ендотеліальну дисфункцію, так як, за сучасними уявленнями провідних фахівців та експертів Європейського товариства кардіологів есенціальна АГ та патологічно високий рівень АТ (> 140/90 мм рт. ст.) являє собою "хворобу ендотелію" (Watanabe S., Tagawa T., Yamakawa K., et al. Inhibition of the rennin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans. Arterioscleros. Thrombos. Vasc. Biol. 2005;25:2376-83)

Відомо також, що ендотелій відіграє ключову роль у підтриманні нормального тону та структури судин, локального гомеостазу та процесів фізіологічної проліферації клітин судинної стінки на усіх рівнях судинного русла. Дисфункція ендотелію - це зниження здібності ендотеліальних клітин секретувати ендотеліязалежний фактор релаксації оксид азоту - NO з відносним або абсолютним підвищенням секреції судинозвужувальних, агрегаційних та проліферативних факторів (Недогода СВ., Барыкина И. Н., Брель У. А. и др. Возможности коррекции факторов риска у больных артериальной гипертензией на фоне ожирении // Лечащий врач. 2008. №, 91-92).

Новим є те, що вибір та кількісна оцінка (за власними даними оригінальних досліджень) змін концентрації в сироватці крові ендотеліязалежного фактора росту Анг-2 у хворих на ГХ з абдомінальним ожирінням дозволяє одержати інформацію щодо стану ендотелію на клітинному рівні як додаткового фактора серцево-судинного ризику. А це, в свою чергу, дозволить здійснювати, у разі необхідності, корекцію комбінації лікарських засобів стандартної антигіпертензивної терапії та знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих.

Дослідження згідно з корисною моделлю проведені в умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України". Обстежено 39 хворих на ГХ з абдомінальним ожирінням (30 чоловіків та 9 жінок) у віці від 33 до 69 років, середній вік (44+1,9) роки. Група контролю - 12 здорових осіб. Завдяки кількісній оцінці концентрації у сироватці крові ангіопоетину-2 (за даними власних оригінальних досліджень) забезпечується можливість здійснювати, у разі необхідності, патогенетично обґрунтовану корекцію антигіпертензивної комбінації лікарських засобів стандартної терапії. Так 24 хворим призначена комбінація олмесартан + лерканидипін; 15 хворим призначена комбінація олмесартан + лерканидипін + небіволл.

Відтворюваність способу, що заявляють, при використанні у медичній практиці - 95 %.

Запропонований спосіб здійснюють у такій послідовності:

1. У момент надходження хворого на ГХ, асоційовану з абдомінальним ожирінням до стаціонару здійснюють оцінку його клінічного стану за скаргами, даними фізикального обстеження, уточнюють анамнез хвороби.

2. Проводять загальноприйняті клініко-інструментальні обстеження (електрокардіографію, ультразвукове обстеження серця та нирок, рентгеноскопічне обстеження органів грудної клітини, оцінку рівня артеріального тиску (АТ)) та біохімічні дослідження сироватки крові та сечі). Визначають рівень глюкози крові натще, показники ліпідного обміну. На підставі індивідуальних даних хворому уточнюють діагноз та призначають комбінацію лікарських засобів стандартної антигіпертензивної терапії. Для здійснення контролю ефективності лікування у сироватці крові визначають та оцінюють до лікування контрольний показник.

3. Згідно з корисною моделлю як контрольний показник, як фактор серцево-судинного ризику, у сироватці крові визначають концентрацію ендотеліязалежного фактора росту ангіопоетину-2 (Анг-2) відомим імуоферментним методом. За норму приймають значення концентрації Анг-2 у практично здорових осіб від 1165,89 пг/мл до 1281,75 пг/мл.

4.1 Якщо, у порівнянні з нормою, концентрація Анг-2 підвищена не менш ніж на 65 %, свідчать про вазорегляторну дисфункцію ендотелію, яка супроводжується активацією мікрозапалення ендотеліальних клітин та деструкцією ендотеліального шару судин з порушенням синтезу оксиду азота (NO), і на цій підставі до комбінації лікарських засобів стандартної терапії (блокатор рецепторів ангіотензину - II - олімесартан 20-40 мг 1 раз/добу, антагоніст кальцію - лерканидипін 10-20 мг 1 раз/добу) додають кардіоселективний бета-блокатор з NO-активністю, небіволол 5-10 мг 1 раз/добу.

5. Через 3 місяці лікування здійснюють оцінку ефективності вибраної антигіпертензивної терапії. Свідчать про ефективність вибраної терапії при зниженні концентрації Анг-2 у сироватці крові та при досягненні цільового рівня АТ.

Можливість здійснення корисної моделі підтверджується клінічними прикладами:

Приклад 1. Хворий Т., 54 роки, знаходився у відділенні гіпертензій та захворювань нирок ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України" з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II стадії, 3 ступеня. СН 0 стадії. Ризик дуже високий. Гіпертонічна дисциркуляторна енцефалопатія, лікворно-венозна дистензія. Абдомінальне ожиріння II ступеня.

На час госпіталізації хворий скаржився на періодичні головні болі, головокружіння, підйоми АТ до 180-200/120 мм рт. ст., болі у лівій половині грудної клітини, у хребті, серцебиття, слабкість.

Об'єктивно: загальний стан хворого відносно задовільний. Гіперстеник. Зріст-170 см, вага - 105 кг. ІМТ=36 кг/м². Шкіряні покрови та слизові оболонки звичайного кольору, чисті, помірно вологі, теплі, тургор шкіри задовільний. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Щитоподібна залоза не збільшена. Над всією поверхнею легень перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно везикулярне дихання. Межі відносної тупості серця розширені вліво на 1,5 см. При аускультатії серця тони приглушені, діяльність ритмічна, акцент II тону над аортою. АТ 185/115 мм. рт.ст. ЧСС = пульсу = 88 за 1 хвилину. Живіт збільшений в розмірі за рахунок підшкірної клітковини, округлої форми, активно приймає участь у акті дихання. При пальпації м'який, безболісний. Печінка декілька збільшена, край м'який безболісний. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферійних набряків не виявлено.

Хворому на ГХ з абдомінальним ожирінням проводять загальноприйняті інструментальні та біохімічні дослідження крові і на підставі одержаних індивідуальних даних призначають комбінацію лікарських засобів стандартної антигіпертензивної терапії: блокатор рецепторів ангіотензину - II - олімесартан 40 мг 1 раз/добу, антагоніст кальцію - лерканидипін 20 мг 1 раз/добу.

Згідно з корисною моделлю до лікування як контрольний показник у сироватці крові визначають концентрацію ендотеліязалежного фактора росту ангіопоетину -2 (Анг-2).

Результати: концентрація Анг-2 в крові становить 3299,55 пг/мл - підвищена на 157 %, (норма - менше 1281,75 пг/мл), що більше оцінного критерію (більш ніж на 65 %). Це свідчить про те, що у хворого наявна вазорегляторна дисфункція ендотелію, яка обумовлена порушенням метаболізму оксиду азоту (NO). На цій підставі здійснюють корекцію стандартної антигіпертензивної терапії шляхом додаткового призначення кардіоселективного бета-блокатора з NO активністю, а саме небівололу, у дозі 10 мг 1 раз/добу. Через 3 місяці лікування здійснюють оцінку ефективності вибраної терапії шляхом повторного визначення концентрації Анг-2 у сироватці крові та рівня АТ.

Результати повторного дослідження:

Концентрація Анг-2 в крові становить 2005,95 пг/мл. Виявлено зниження у порівнянні з вихідним значенням на 39 %. Рівень АТ становить 130/80мм рт. ст. (цільовий рівень АТ-140/90 мм рт. ст.).

Оскільки хворі на ГХ з абдомінальним ожирінням належать до осіб з високим серцево-судинним ризиком в динаміці лікування важливо враховувати не тільки ступінь досягнення цільового "офісного" АТ, а й цільового АТ за даними добового моніторування артеріального тиску АТ (ДМАТ). Тому для більш доказового підтвердження необхідності корекції стандартної

антигіпертензивної терапії та ефективності призначеної комбінації лікарських засобів (ЛЗ) хворому проводять у динаміці лікування ДМАТ. Виявлено, що призначення вищевказаної терапії сприяло нормалізації середніх величин систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) у денний та нічний час. Індекс часу САТ зменшився на 45 %, індекс часу ДАТ зменшився на 30 %.

Приклад 2. Хворий Р., 45 років, знаходився у відділенні гіпертензій та захворювань нирок ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня. СН 0 стадії.

Ризик високий. Абдомінальне ожиріння I ступеня.

На час госпіталізації хвора скаржився на головні болі, головокружіння, підйоми АТ до 170/105 мм рт. ст., загальну слабкість.

Об'єктивно: загальний стан хворої відносно задовільний. Гіперстенік. Зріст - 178 см, вага - 100 кг. ІМТ=31 кг/м². Шкіряні покрови та слизові оболонки звичайного кольору, тургор шкіри задовільний. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Щитоподібна залоза не збільшена. Над всією поверхнею легень перкуторно яскравий легеневий звук, аускультативно везикулярне дихання. Межі відносної тупості серця розширені вліво на 2 см. При аускультатії серця тони приглушені, діяльність ритмічна, акцент II тону над аортою. АТ 170/105 мм. рт.ст. ЧСС = пульсу = 74 за 1 хвилину. Живіт збільшений в розмірі за рахунок підшкірної клітковини, округлої форми, активно приймає участь у акті дихання. При пальпації м'який, безболісний. Печінка не збільшена, край м'який безболісний. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферійних набряків не виявлено.

Хворому проводять загальноприйняті інструментальні та біохімічні дослідження крові і на підставі одержаних індивідуальних даних призначають комбінацію лікарських засобів стандартної антигіпертензивної терапії: блокатор рецепторів ангіотензину - II - олмесартан 40 мг 1 раз/добу, антагоніст кальцію - лерканидипін 20 мг 1 раз/добу.

Згідно з корисною моделлю до лікування як контрольний показник у сироватці крові визначають концентрацію ендотеліязалежного фактора росту ангіопоетину -2 (Анг-2).

Результати: концентрація Анг-2 становить 1776,3 пг/мл - підвищена на 39 %, (норма - менше 1281,75 пг/мл), що менше оцінного критерію (менш ніж на 65 %), і хворому продовжують лікування лікарськими засобами стандартної антигіпертензивної терапії: блокатор рецепторів ангіотензину - II - олмесартан 40 мг 1 раз/добу, антагоніст кальцію - лерканидипін 20 мг 1 раз/добу.

Через 3 місяці лікування здійснюють оцінку ефективності вибраної стандартної антигіпертензивної терапії шляхом повторного визначення концентрації Анг-2 у сироватці крові та рівня АТ.

Результати повторного дослідження:

Концентрація Анг-2 становить 1380,45 пг/мл. Виявлено зниження концентрації Анг-2 на 27 % у порівнянні з вихідним значенням. Рівень АТ становить 125/80 мм рт. ст. (цільовий рівень АТ-140/90 мм рт. ст.).

Для більш доказового підтвердження ефективності призначеної стандартної комбінації лікарських засобів (ЛЗ) хворому проводять у динаміці лікування ДМАТ. Виявлено, що призначення вищевказаної терапії сприяло нормалізації середніх величин систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) у денний та нічний час. Індекс часу САТ зменшився на 38 %, індекс часу ДАТ зменшився на 29 %.

Загальні висновки. Таким чином, спосіб, який заявляють, може бути ефективно використаний для оцінки стану ендотелію на клітинному рівні та виявлення його дисфункції як додаткового патогенетичного фактора серцево-судинного ризику у хворих на ГХ з абдомінальним ожирінням.

Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці забезпечить можливість здійснювати, у разі необхідності, патогенетично обґрунтовану корекцію антигіпертензивної комбінації лікарських засобів стандартної терапії. А це, в свою чергу, дозволить підвищити ефективність лікування та знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб контролю ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням, що включає проведення біохімічних досліджень сироватки крові з визначенням та оцінкою до лікування контрольного показника та призначення комбінації лікарських засобів стандартної терапії, який **відрізняється** тим, що як контрольний показник як фактора серцево-судинного ризику у сироватці крові визначають концентрацію ендотеліязалежного фактора
- 10 росту ангіопетину-2 (Анг-2), і якщо, у порівнянні з нормою, концентрація Анг-2 підвищена не менш ніж на 65 %, свідчать про вазорегляторну дисфункцію ендотелію, яка супроводжується активацією мікрозапалення ендотеліальних клітин та деструкцією ендотеліального шару судин з порушенням синтезу оксиду азота (NO), і на цій підставі до комбінації лікарських засобів стандартної терапії додають кардіоселективний бета-блокатор з NO-активністю у терапевтично
- 15 ефективній і безпечній дозі, оцінку ефективності вибраної терапії здійснюють через 3 місяці лікування, при цьому підтверджують її ефективність при зниженні концентрації Анг-2 у сироватці крові та при досягненні цільового артеріального тиску.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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