



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55387 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
G01N 33/48
G01N 33/49

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЗНАКАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

1

2

(21) u201007341

(22) 14.06.2010

(24) 10.12.2010

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

(72) КОВАЛЬ СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, СНИГУР-СЬКА ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, МИЛОСЛАВСЬКИЙ ДМИТРО КИРИЛОВИЧ, МИСНИЧЕНКО ОЛЬГА ВЛАДИСЛАВІВНА, ЩЕНЯВСЬКА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, ЦЬОМА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ АМН УКРАЇНИ"

(57) 1. Спосіб медикаментозної корекції порушень функції жирової тканини у хворих на артеріальну гіпертензію з ознаками метаболічного синдрому, що включає призначення в залежності від ступеня ожиріння, тяжкості артеріальної гіпертензії та наявності складових метаболічного синдрому різної комбінації антигіпертензивних препаратів, який **відрізняється** тим, що у хворих, які перебувають у стані переддіабету, додатково до лікування визначають у сироватці крові концентрацію гормону, що секретується жировою тканиною, а саме адипонектину, і, якщо, у порівнянні з нормою, його

концентрація знижена не менш ніж на 25%, додатково до різних комбінацій антигіпертензивних препаратів додають лікарський засіб (ЛЗ), який блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи, при цьому ЛЗ призначають у терапевтично ефективній та безпечній дозі протягом 12-ти тижнів, а як комбінацію використовують антигіпертензивні препарати першого ряду.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як антигіпертензивні препарати першого ряду призначають інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокатор кальцієвих каналів (БКК) або ІАПФ та діуретин, або антагоніст рецепторів ангіотензину II (АРА) та БКК, або АРА та діуретин, або високоселективний бета-блокатор та БКК, а як ЛЗ, який блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи, використовують бенфотіамін.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що переддіабетичним вважають стан, якщо визначена глюкоза у плазмі крові хворого натще <5,6ммоль/л та через 2 години після навантаження глюкозою у межах >7,8 та <11,1ммоль/л.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до терапії, кардіології, ендокринології і може бути використана для медикаментозної корекції порушень функції жирової тканини у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з ознаками метаболічного синдрому (МС), які перебувають у стані переддіабету.

Під ознаками МС розуміють наявність у пацієнта абдомінального ожиріння (АО), інсулінорезистентності (ІР), порушення толерантності до глюкози (ПТГ), атерогенної дисліпідемії, гіперурікемії, АГ. Усі перелічені патологічні стани є факторами підвищеного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

АГ при МС є не тільки симптомом захворювання, але й одним з важливіших ланцюгів його патогенезу, особливості якого визначають пока-

зання та протипоказання до призначення тих чи інших класів антигіпертензивних препаратів або окремих їх представників. Практика створення узгоджених рекомендацій з лікування цієї категорії хворих існує вже багато років. Але чимало проблем, які повсякденно виникають у клінічній практиці лікаря, не можуть бути охоплені терапевтичними стандартами, тому вибір оптимальної антигіпертензивної терапії завжди залишається індивідуалізованим. Необхідність розробки нових, більш індивідуалізованих та ефективних способів лікування АГ з ознаками МС обумовлено ще й відсутністю системного підходу при лікуванні цієї категорії хворих.

За останні роки стратегія лікування АГ змінювалася переважно у двох напрямках. По-перше, з огляду на результати контрольованих досліджень

(13) U

(11) 55387

(19) UA

значно більш агресивними стали завдання щодо досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ), особливо у пацієнтів молодого і середнього віку, а також з цукровим діабетом (ЦД) (для хворих на ЦД<130/80мм.рт.ст.). По - друге, поступово розширювався перелік антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ) з доведеною ефективністю. У європейських рекомендаціях 2003 року як переважні засоби на початку лікування АГ названі діуретики, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів (БКК), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА), які використовують у якості монотерапії (О. Жарінов Місце комбінованої антигіпертензивної терапії у сучасних терапевтичних стандартах // Медицина світу - січень 2004 - том XVI - с.59-63).

Але недоліком відомих способів лікування є те, що монотерапія препаратами з різних фармакологічних груп ефективна лише в 40-50% пацієнтів, переважно з "м'якою" АГ.

Оскільки найважливішою передумовою максимального зниження серцево-судинного ризику у пацієнтів на АГ з МС є досягнення цільових рівнів АТ виникає потреба у поєднанні двох і більше антигіпертензивних ЛЗ.

Є два шляхи реалізації комбінованої антигіпертензивної терапії (Opie L.H., Messerli F.H. Combination drug therapy for hypertension // Authors publishing House, NY, 1997. - р.176). Традиційна стратегія полягає у послідовному призначенні препаратів з різних груп. Якщо один препарат є недостатньо ефективним, додають другий, а якщо зовсім нема "відповіді" на лікування, прийом першого препарату взагалі припиняють і застосовують інший. Перевага такого підходу - можливість оцінки ефективності кожного окремого препарату, диференціація причин побічних ефектів та їх своєчасна корекція. Наприклад, послідовне призначення комбінації ІАПФ і БКК тривалої дії дозволяє підвищити ефективність та безпеку лікування: - вазопротекторна дія ІАПФ поєднується з антиатеросклеротичною дією препаратів з групи БКК. Обидві групи препаратів характеризуються безпекою з огляду на ризик метаболічних побічних ефектів та ін. (Коваль С.М, Снігурська І.М., Вовченко Г.В. Антигіпертензивна терапія при метаболічному синдромі // Нова медицина. - №5. - 2004. - стор.25-27).

Утім відомий спосіб лікування, у якому здійснюють послідовний добір антигіпертензивної терапії має певні недоліки.

Цей лікувальний підхід вимагає частих візитів до лікаря, і нерідко до досягнення бажаного ефекту минає тривалий проміжок часу, що негативно впливає на пацієнта. Забезпечити впевненість у терапії може лише відносно швидке досягнення антигіпертензивного ефекту, навіть якщо для цього треба застосувати більш, ніж один препарат.

Відома інша стратегія комбінованої антигіпертензивної терапії, яка полягає у використанні фіксованих комбінацій препаратів у дозах, нижчих за звичайні. Найпоширенішими є фіксовані комбінації ІАПФ з тiazидовими діуретиками у малих дозах. Перевага такого поєднання: - посилення антигіпертензивного ефекту ІАПФ; - відсутність несприят-

ливих метаболічних змін, можливих при терапії тiazидовими діуретиками у високих дозах; спрощення режиму прийому препаратів і підвищення піддатливості пацієнтів до тривалого лікування. (Ю.Н. Сиренко Почему нужно комбинировать антигипертензивные препараты и как выбрать лучшее лечение в конкретной клинической ситуации? // Кардиология. - №1.-2010р.). Але недоліком є те, що систематичних досліджень ефективності комбінованого лікування АГ дотепер бракує.

Відомий спосіб комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих з МС (Проект рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр, 2009 // Практична ангіологія - №8(27) 2009 - с.23-33), обраний за найближчий аналог.

Однією з груп пацієнтів з АГ, яким призначають комбіновану антигіпертензивну терапію відразу після встановлення підвищеного рівня АТ, є пацієнти з МС. Відомо, що перебіг АГ у цієї групи хворих відрізняється великою "рефрактерністю" до антигіпертензивної терапії та більш раннім ураженням "органів-мішенів". Призначення тільки одного ЛЗ рідко дозволяє досягнути позитивного результату. Тому обирають індивідуальну тактику ведення хворих на АГ з МС і в залежності від ступеня ожиріння, наявності АГ та інших проявів МС, призначають різну комбінацію антигіпертензивних препаратів. При цьому, для оцінки серцево-судинного ризику визначають ступінь АГ та наявність факторів ризику, асоційованих клінічних станів та ураження "органів-мішенів". У якості раціональної комбінації антигіпертензивних препаратів у хворих з МС призначають: ІАПФ та БКК або ІАПФ та агоністи імідазолінових рецепторів (AIP) або ІАПФ та діуретик або антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА) та БКК або АРА та діуретик або бета- та альфа-блокатори.

Раціональна комбінована терапія дозволяє досягати хорошого гіпотензивного ефекту, який поєднується з відмінною переносимістю та безпекою лікування, але недоліком є те, що лікування не охоплює багатьох клінічних станів, зокрема відсутня можливість корекції порушення функції жирової тканини, що знижує ефективність лікування.

В основу корисної моделі поставлена задача: здійснити патогенетично обґрунтований вибір лікарських засобів, додавання яких у комбіновану антигіпертензивну терапію хворих на АГ з ознаками МС, які перебувають у стані переддіабету, забезпечить корекцію метаболічної та секреторної функції жирової тканини. А це, в свою чергу, буде сприяти підвищенню ефективності терапії в цілому та зниженню ризику розвитку АГ, МС, ЦД 2-го типу та серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих.

Ця задача вирішується у способі медикаментозної корекції порушень функції жирової тканини у хворих на АГ з ознаками МС, у якому в залежності від ступеня виразності АГ та наявності складових МС призначають різну комбінацію антигіпертензивних препаратів.

Згідно корисної моделі:

- у хворих, які перебувають у стані переддіабету, додатково до лікування визначають у сироватці крові концентрацію гормону, що секретується жировою тканиною, а саме адипонектину;

- і якщо, у порівнянні з нормою, його концентрація знижена не менш, ніж на 25%, додатково до різних комбінацій антигіпертензивних препаратів додають лікарський засіб (ЛЗ), який блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи, при цьому ЛЗ призначають у терапевтично ефективній та безпечній дозі протягом 12-ти тижнів, а у якості різних комбінацій призначають антигіпертензивні препарати першого ряду.

Додатковими ознаками є те, що: - у якості антигіпертензивних препаратів першого ряду призначають інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокатор кальцієвих каналів (БКК) або ІАПФ та діуретик або антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА) та БКК або АРА та діуретик або високоселективний бета-адреноблокатор та БКК;

- у якості ЛЗ, який блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи, використовують бенфотіамін;

- переддіабетичним вважають стан, якщо визначена глюкоза у плазмі крові хворого натще $<5,6$ ммоль/л та через 2 години після навантаження глюкозою у межах $>7,8$ але $<11,1$ ммоль/л.

Необхідність розробки нових способів медикamentозної корекції порушень функції жирової тканини у хворих на артеріальну гіпертензію з ознаками метаболічного синдрому пояснюється наступним:

Експериментальні та клінічні дослідження останнього часу виявили новий феномен: ожиріння призводить до мало інтенсивного запалення жирової тканини (ЗЖТ). Запальний процес негативно відбивається на метаболічній та секреторній функції жирової тканини (ЖТ), та відіграє провідну роль у розвитку патологічних станів, що супроводжують ожиріння, а саме АГ, ІР, ЦД 2-го типу (Fantuzzi G: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. // J Allergy Clin Immunol. -115. - P.911-919. - 2005).

Відомо також, що ЖТ є ендокринним органом, який виділяє ряд активних молекул - адипокінів, моделюючих метаболічні та імунні процеси локально у самій ЖТ, у інших органах, а також на системному рівні. Порушення секреції адипокінів сприяють розвитку ЗЖТ. Але зміни продукції адипокінів не стільки є причиною, скільки наслідком ЗЖТ (Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. // Intern Med.-38.-P.202-206.-1999).

Адипонектин, на відміну від основних адипокінів (лептин, резистин та ін.) оказує протективну дію, синтезується жировими клітинами і його функція заключається у зниженні глікемії та внутрішньоклітинного рівня тригліцеридів. Ці ефекти обумовлюють підвищення чутливості тканин до інсуліну. При станах, що супроводжують запальні реакції ЖК, секреція адипонектину знижена (Д.А. Танянський, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина, А.Д. Денисенко. Адипонектин: снижение содержания при

метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией // Кардиология /.- 2008. - №12. - С.20-25).

Відомо також, що адипонектин, крім регуляції чутливості до інсуліну та зниження експресії ендотеліальних молекул адгезії, володіє протизапальною дією. Низький рівень адипонектина асоційований з прогресуванням ожиріння і ЦД 2 типу, що поглиблює ІР, провокує ранній розвиток кардіоваскулярних захворювань.

Причинний наслідок, що пов'язує запалення і гіпоадипонектинемію при ожирінні залишається невідомим. Припускають, що ці стани посилюють друг друга і утворюють хибне замкнуте коло.

Лікування та профілактика ожиріння на даний час проводиться без урахування ЗЖТ. Але роль у патогенезі ожиріння і пов'язаних з ним захворювань, рішучим образом відбиваються на тривалості життя і структурі смертності, визначають важливість і перспективність пошуку методів впливу на запальний процес у ЖТ та її функцію.

Визначення та кількісна оцінка до лікування концентрації адипонектину, гормону, що секретується жировою тканиною, дозволили одержати додаткову інформацію про порушення функції жирової тканини у хворих на АГ з ознаками МС та призначати адекватну комбінацію антигіпертензивних препаратів першої лінії. Патогенетично обґрунтоване призначення лікарського засобу (бенфотіаміну), що блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи, додатково до комбінованої антигіпертензивної терапії забезпечує корекцію метаболічної та секреторної функції жирової тканини, підвищує ефективність терапії у цілому та сприяє зниженню ризику розвитку АГ, МС, ЦД 2-го типу та серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих (за власними даними оригінальних досліджень).

Вибір вищевказаного лікарського засобу (бенфотіаміну) пояснюється наступним:

Біологічна роль бенфотіаміну (БТ) на даний час достатньо вивчена. Він відіграє фундаментальну роль у метаболізмі енергії. Дефіцит бенфотіаміну викликає різні порушення обмінних процесів. Вже на початкових етапах його недостатку виникає дефіцит створення енергії за рахунок порушення згорання вуглеводів, відбувається блокування транскетолазної реакції, що призводить до недостатнього утворення NADH_2 та рибозо-5-фосфату, що є абсолютно необхідним для встановлення синтезів при біосинтезі жирних кислот у шлунку. (Витамины группы В в клинической практике. - Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького - Украина - 2007).

Відомо, що БТ запобігає оксидативному стресу, шляхом активації ферментної транскетолази, може сприятливо впливати на ІР (Stirban A, Negrean M, Stratmann B et al Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. // Diabetes Care V.-29. - P.2064-2071. - 2006). Були виявлені прямі або непрямі протизапальні можливості БТ. Отримані дані про позитивний вплив лікування БТ на секрецію інсуліну, мік-

ро- та макроваскулярні порушення у хворих на перед- та діабет. БТ може грати важливу роль в превентивній терапії атеросклерозу у пацієнтів з діабетом.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю проведені на базі відділення артеріальної гіпертензії та захворювань нирок ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» на 48 хворих на АГ з ознаками МС, які перебувають у стані переддіабету, (22 чоловіків та 26 жінок), віком 42-56 років (середній вік $49 \pm 3,1$ років). Група порівняння - 20 практично здорових осіб.

Хворі проходили обстеження, як до так і після 12-ти тижневого лікування.

Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статичної програми «Microsoft Office Excel». Вірогідність різниці оцінювали за критерієм t Ст'юдента.

Відтворюваність результатів при використанні корисної моделі, що заявляють, - 95%.

Запропонований спосіб лікування здійснюють у такій послідовності:

При лікуванні хворих на АГ з ознаками МС, які перебувають у стані переддіабету, визначають симптоматику та показники захворювання. А саме визначають основний критерій МС (абдомінальний тип ожиріння) та додаткові критерії МС (ступінь вираженості АГ; зміни показників ліпідного обміну (підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 1,0$ ммоль/л у чоловіків та $< 1,2$ ммоль/л у жінок; підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $> 3,0$ ммоль/л); наявність або відсутність порушення толерантності до глюкози (ПТГ) у хворих, що перебувають у переддіабетичному стані (глюкоза у плазмі крові натще $< 5,6$ ммоль/л та через 2 години після навантаження глюкозою у межах $> 7,8$ але $< 11,1$ ммоль/л).

Наявність у пацієнта абдомінального ожиріння та двох додаткових критеріїв є підставою для діагностування у нього МС. При наявності у пацієнта абдомінального типу ожиріння необхідно детально вивчити анамнез захворювання, життя, спадковості та провести додаткові дослідження. Це має значення не тільки для діагностики МС, але й для визначення тактики лікування. При цьому за сучасними уявленнями, хворих на АГ у рамках МС розглядають як осіб з високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

В залежності від рівнів артеріального тиску (АТ), результатів дослідження та наявності складових метаболічного синдрому призначають різну комбінацію антигіпертензивних препаратів. При цьому враховуються клінічні рекомендації ААСЕ⁵, 2006; ESC, EASD⁶, 2007 відносно необхідності досягнення цільових значень АТ нижче 130/80 мм.рт.ст. (чи нижче 125/75 мм.рт.ст. при цукровому діабеті). Крім цього антигіпертензивні препарати повинні задовольняти ряду вимог: позитивний вплив або відсутність негативного впливу на чутливість тканин до інсуліну, рівень глікемії, ліпідний спектр крові, забезпечення цілодобового оптимального контролю АТ.

Згідно корисній моделі у хворих, які перебувають у стані переддіабету, додатково до лікування визначають у сироватці крові концентрацію гормону, що секретується жировою тканиною, а саме адипонектину твердофазним ферментозв'язуючим імуносорбентним методом за допомогою стандартних планшетів ELISA фірми "Bio Vendor" (Німеччина), (норма - концентрація адипонектину у чоловіків $9,7 \pm 0,3$ мкг/мл, у жінок $13,5 \pm 0,4$ мкг/мл).

І якщо, у порівнянні з нормою, концентрація адипонектину знижена не менш, ніж на 25 %, додатково до різних комбінацій антигіпертензивних препаратів додають лікарський засіб (ЛЗ), який блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи, при цьому ЛЗ призначають у терапевтично ефективній та безпечній дозі протягом 12-ти тижнів.

У якості комбінації використовують антигіпертензивні препарати першого ряду (інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокатор кальцієвих каналів (БКК) або ІАПФ та діуретик або антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА) та БКК або АРА та діуретик або високоселективний бета-адреноблокатор та БКК). У якості ЛЗ, який блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи, використовують бенфотіамін.

Для оцінки ефективності лікування та обґрунтованості включення у комбіновану терапію обраного ЛЗ у хворих після 12 тижнів лікування повторно визначають рівні АТ, виразність складових МС та концентрацію адипонектину. Про корекцію порушень функції жирової тканини та ефективність лікування хворих на АГ з ознаками МС у цілому судять у разі, якщо концентрація адипонектину підвищується не менш, ніж на 10% від вихідного значення, та відповідно, наявні позитивні зміни показників ліпідного, вуглеводного обмінів та забезпечується цілодобовий оптимальний контроль АТ.

Можливість використання корисної моделі у медичній практиці підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1

Хворий Б., чоловік, 50 років, історія хвороби №868.

Скарги: на головний біль, біль в області серця, запаморочення, коливання рівнів АТ, збільшення маси тіла.

Анамнез захворювання: Артеріальною гіпертонією (АГ) страждає понад 10-ти років з максимальним підвищенням АТ до 220 и 130 мм.рт.ст. Не лікувався, не обстежувався, епізодично приймав ІАПФ з діуретиком (ліпразид).

Анамнез життя. Спадковість з АГ обтяжена за лінією матері.

Об'єктивні дані: Загальний стан хворого задовільний, статура гіперстенічна. Периферичних набряків немає. Щитовидна залоза у нормі. Над легеньми - ясний легеневий звук, вислуховується везикулярне дихання. Діяльність серця ритмічна, ЧСС=пульсу=78 уд./хв., АТ - 180 и 115 мм.рт.ст. Зріст 171 см, маса тіла (МТ) 110 кг. ІМТ становить $37,6 \text{ кг/м}^2$, об'єм талії (ОТ) 122 см, об'єм стегон (ОС) 116 см, що свідчить про абдомінальне ожиріння II ст.

На очному дні у хворого виявлені ознаки гіпертонічної ангіопатії II ст.

ЕКГ: ритм синусовий, неповна блокада правої ніжки п. Гіса.

Проводять біохімічні дослідження крові та визначають за стандартними методиками показники ліпідного, вуглеводного обмінів та додатково, згідно корисній моделі, концентрацію адипонектину.

На підставі проведеного клініко-анамнестичного, антропометричного, інструментального та біохімічного досліджень у хворого встановлений діагноз: гіпертонічна хвороба II стадії, 3 ступеня. СН I ст. Абдомінальне ожиріння II ст. Висока глікемія натще (ВГН). Ризик серцево-судинних ускладнень дуже високий.

Для контролю рівня АТ призначена адекватна комбінація антигіпертензивних препаратів (ІАПФ та діуретик). При призначенні ІАПФ були враховані їх фармакокінетичні особливості. У зв'язку з тим, що МС часто асоціюється з ураженням печінки, був призначений периндоприл, препарат, який має подвійний шлях виведення. У зв'язку з тим, що суттєву роль у розвитку АГ при ожирінні має за-

тримка рідини, патогенетично обґрунтованим є призначення такого тіазидоподібного діуретику як індапамід - ретард, який у дозі 1,5мг не погіршує стан вуглеводного та ліпідного обміну. Він чинить вазодилататорну та антисклеротичну дію завдяки зниженню притоку іонів кальцію до гладком'язових клітин судин, антиоксидантному ефекту.

Додатково, з урахуванням виявленої гіпоадипонектиемії, яка вказує на наявність активації (запалення) жирової тканини, до комбінованої антигіпертензивної терапії призначають ЛЗ (бенфотіамін), який блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи. При цьому з огляду на те, що у хворого, який перебуває у стані переддіабету, незначне підвищення глюкози натще, але відсутнє порушення толерантності до глюкози бенфотіамін призначають у профілактичній дозі. Усі показники вимірюють та оцінюють до та після лікування (12 тижнів).

Динаміка змін показників, які використовують для призначення адекватної комбінованої антигіпертензивної терапії та для контролю ефективності лікування через 12 тижнів наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Показники	Хворий на АГ з МС та ВГН			
	Норма	До лікування	Після 12 тижнів лікування	Δ, %
АТ, мм. рт. ст.	<140 і 90	180 і 115	155 і 100	-13,8 і -13,0
ІМТ, кг/м ²	18-25	37,6	34,93	-7,1
ОТ/ОС	<0,91	1,05	1,02	-2,86
Глюкоза натще, ммоль/л	<5,6	5,74	5,46	-1,44
через 2 роки (після ПГТТ) ммоль/л	>7,8 <11,0	7,56	6,3	-16,7
ЗХС, ммоль/л	<5,0	4,81	4,22	-12,3
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	>1,0	1,1	1,25	+13,6
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<3,0	3,23	2,89	-10,5
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,91	1,49	-21,9
Адипонектин, мкг/мл	9-13	7,46	8,13	+8,98
Ризик серцево-судинних ускладнень	дуже високий			
Терапія, яку призначають: Комбінація антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ)	ІАПФ-(периндоприл) 10мг/1 раз на добу вранці та тіазидоподібний діуретик - (індапамід) 1,5мг/1 раз на добу. Лікування триває протягом 12 тижнів			
Додатковий ЛЗ, що блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи	Бенфотіамін (Мільгама) - 300мг/3 рази на добу (профілактична доза), протягом 12 тижнів			

Обстеження хворого через 12 тижнів показало наступне: зменшилися основні скарги. Діяльність серця ритмічна, ЧСС=пульсу=76уд./хв. ЕКГ дослідження - без змін.

Дані, наведені у таблиці 1, свідчать, що після 12 тижнів лікування простежується сприятливий вплив комбінованого антигіпертензивного лікування та доцільність призначення бенфотіаміну: зни-

зились рівні АТ, зменшився ІМТ, нормалізувались показники вуглеводного та ліпідного обмінів, підвищилась концентрація адипонектину.

Наведені дані розцінюються як покращання метаболічної та секреторної функції ЖТ після курсової терапії.

Приклад 2

Хворий Р., чоловік, 53 років, історія хвороби №3022.

Скарги: на головний біль, переважно у потилиці, біль в області серця, тупий, ниючого характеру без зв'язку з фізичним навантаженням, порушення сну. Біля 11 років відмічає підвищення АТ.

Із анамнезу: Спадковість з АГ обтяжена за лінією матері.

Об'єктивні дані: Загальний стан хворого задовільний, статура гіперстенічна. Периферичних набряків немає. Щитовидна залоза у нормі. Над легеньми - ясний легеневиий звук, вислуховується везикулярне дихання.

Діяльність серця ритмічна, межі відносної ту-пості серця розширені на 1см, тони серця звучні. ЧСС=пульсу=66уд./хв, АТ=180 і 105мм.рт.ст. Зріст 172см, маса тіла (МТ) - 119кг. ІМТ становить 40,2кг/м², об'єм талії (ОТ) - 128см, об'єм стегон (ОС) - 106см, що свідчить про абдомінальне ожиріння III ст.

На очному дні у хворого виявлені ознаки гіпертонічної ангіопатії II ст.

ЕКГ: ритм синусовий, неповна блокада правої ніжки п. Гіса. Проводять біохімічні дослідження крові та визначають за стандартними методиками показники ліпідного, вуглеводного обмінів та додатково, згідно корисній моделі, концентрацію адипонектину.

На підставі проведеного клініко-анамнестичного, антропометричного, інструментального та біохімічного досліджень у хворого встановлений діагноз: гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня. СН Іст. Абдомінальне ожиріння III ст. Порушена толерантність до глюкози (ПТГ). Ризик серцево-судинних ускладнень дуже високий.

Для контролю рівня АТ призначена адекватна комбінація антигіпертензивних препаратів (високо-селективний β-адреноблокатор та БКК III покоління). Участь у патогенезі АГ при МС підвищеної активності симпатичної нервової системи диктує необхідність використання β-блокаторів у лікуванні АГ у даній категорії пацієнтів. Але довгий час β-блокатори обмежено використовувалися у пацієнтів з ознаками МС. Це було обумовлено тим, що після призначення препаратів внаслідок блокади β₂-рецепторів у хворих відмічались порушення

вуглеводного обміну. Відомо, що препарати цієї групи негативно впливають на ліпідний спектр крові, підвищують інсулінорезистентність, сприяють периферичній вазоконстрикції. Ситуація змінилась після синтезу селективних препаратів цієї групи (атенолол, метопролол, небіволол та ін.). Результати ряду досліджень показали, що селективні β-блокатори ймовірно знижують АТ і зменшують частоту пов'язаних з гіперглікемією ускладнень у хворих з АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу. Але численні селективні β-блокатори втрачають свою селективність у великих дозах, їх антагонізм проявляється і по відношенню до β₂-рецепторів. В останні роки були створені високоселективні β₁-блокатори, які практично позбавлені несприятливих побічних ефектів, які обмежували широке використання даного класу препаратів у пацієнтів з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів. Такими препаратами є небіволол, бісопролол, метопрололу сукцинат у формі сповільненої дії. З огляду на вищенаведене, хворому у якості високо-селективного β₁-блокатора призначають небіволол. У якості БКК III покоління хворому призначають лерканідипін, який є метаболічно нейтральний, має виражений антигіпертензивний, антиоксидантний, протизапальний, антипроліферативний, антиагрегантний ефекти. Щодо препаратів III покоління доведені кардіо-, вазо- і ренопротективні ефекти.

Додатково, з урахуванням виявленої гіпоадипонектиємії, яка вказує на наявність активації (запалення) жирової тканини, до комбінованої антигіпертензивної терапії призначають ЛЗ (бенфотіамін), який блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи. При цьому з огляду на те, що у хворого, який перебуває у стані переддіабету, визначена нормоглікемія натще, але наявне порушення толерантності до глюкози, бенфотіамін призначають у лікувальній дозі. Усі показники вимірюють та оцінюють до та після лікування (12 тижнів).

Динаміка змін показників, які використовують для призначення адекватної антигіпертензивної терапії та для контролю ефективності лікування через 12 тижнів наведені у табл.2.

Таблиця 2

Показники	Хворий на АГ з МС та ПТГ			
	Норма	До лікування	Після лікування	Δ, %
1	2	3	4	5
АТ, мм.рт.ст.	<140 і 90	180 і 105	140 і 85	-22,2 і -19,0
ІМТ, кг/м ²	18-25	40,2	37,8	-5,9
ОТ/ОС	<0,91	1,21	1,16	-4,13
Глюкоза натще, ммоль/л	<5,6	5,56	5,48	-1,44
через 2 роки (після ПГТТ) ммоль/л	>7,8 <11,0	9,26	7,12	-23,1
ЗХС, ммоль/л	<5,0	6,44	5,83	-9,47
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	>1,0	0,95	1,15	+21,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<3,0	3,54	3,12	-11,86
ТГ, ммоль/л	<1,7	3,69	2,75	-25,47
Адипонектин, мкг/мл	9-13	5,34	8,72	+63,3

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5
Ризик серцево-судинних ускладнень	дуже високий			
Терапія, яку призначають: Комбінація антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ)	високоселективний β -адреноблокатор (небіволол) 10мг/1 раз на добу вранці та блокатор кальцієвих каналів III покоління - лерканідипін 20мг/1 раз на добу вранці. Лікування триває протягом 12 тижнів			
Додатковий ЛЗ, що блокує індуковані гіперглікемією патологічні шляхи	Бенфотіамін (Мільгама) - 600мг/3 рази на добу (лікувальна доза), протягом 12 тижнів			

Обстеження хворого через 12 тижнів показало наступне: зменшились основні скарги. Діяльність серця ритмічна, ЧСС=76уд./хв. ЕКГ дослідження - без змін.

Дані, наведені у таблиці 2, свідчать, що після 12 тижнів лікування простежується позитивний вплив комбінованого антигіпертензивного лікування та доцільність призначення бенфотіаміну: досягнуті цільові рівні АТ, знизився ІМТ, зменшились прояви ПТГ в умовах ПГТТ, покращились показники ліпідного обміну, підвищилась концентрація адипонектину. Наведені дані розцінюють як покращання метаболічної та секреторної функції ЖТ після курсової терапії.

Загальні висновки: У клінічних спостереження доцільність додаткового призначення бенфотіаміну до комбінованої антигіпертензивної терапії підтверджується можливістю впливу цього ЛЗ на по-

рушення функції жирової тканини та досягнення максимально позитивного клінічного ефекту. Використання запропонованих алгоритмів дозволяє оптимізувати лікування хворих на АГ з проявами МС. У прикладах підтверджується також, що впливаючи тільки на один компонент МС (АО - корекція порушень функції жирової тканини) можна добитися помітного покращення за рахунок компенсації змін в інших ланцюгах його патогенезу.

Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з найближчим аналогом, забезпечує можливість корекції метаболічної та секреторної функції жирової тканини у хворих на АГ з ознаками МС, які перебувають у стані переддіабету. А це сприяє підвищенню ефективності терапії в цілому та зниженню ризику розвитку АГ, МС, ЦД 2-го типу та серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих.