



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94400** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)**A61K 31/00****A61K 31/04** (2006.01)**A61K 31/06** (2006.01)**G01N 33/48** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****(21)** Номер заявки: **u 2014 06149****(22)** Дата подання заявки: **04.06.2014****(24)** Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.11.2014****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.11.2014, Бюл.№ 21****(72)** Винахідник(и):**Коваль Сергій Миколайович (UA),
Старченко Тетяна Григорівна (UA),
Милославський Дмитро Кирилович (UA),
Юшко Костянтин Олексійович (UA),
Щенявська Олена Миколаївна (UA),
Шуть Інна Валентинівна (UA)****(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 ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ УРАЖЕНЬ
ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2
ТИПУ****(57)** Реферат:

Спосіб диференційованого лікування та вторинної профілактики уражень органів-мішеней у хворих на гіпертонічну хворобу серця при цукровому діабеті 2 типу, у якому до лікування поряд з антропометричними, біохімічними, ехокардіографічними показниками визначають, як предиктор ранніх уражень органів-мішеней, наявність та вираженість мікроальбумінурії (МАУ) за рівнем екскреції альбуміну з сечею і на підставі даних обстеження здійснюють стратифікацію ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій у найближчі 10 років та призначають у складі базової терапії поєднаної патології різні комбінації антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ) 1-го ряду з кардіо- та нефропротективними властивостями. При наявності у хворих високого та дуже високого ризику розвитку СС подій додатково визначають індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень та концентрацію ендогенного пептиду - апеліну у сироватці крові, здійснюють сумісну кількісну оцінку рівня екскреції альбуміну з сечею (МАУ) та концентрації апеліну у сироватці крові, і якщо у групі високого/дуже високого ризику розвитку СС подій визначений індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень менш ніж 8 %, рівень екскреції альбуміну з сечею (МАУ) становить не більш ніж $100 \pm 7,2$ мкг/мл, а концентрація апеліну у сироватці крові, у порівнянні з нормою, знижена не менш ніж на 10 %, як раціональну комбінацію антигіпертензивних ЛЗ призначають блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА II), наприклад олмесартан, та антагоніст кальцію (АК) III покоління, наприклад лерканідипін, а якщо у групі високого або дуже високого ризику розвитку СС подій визначений індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень більш або дорівнює 8 %, рівень екскреції альбуміну з сечею (МАУ) становить більш ніж $100 \pm 7,2$ мкг/мл, а концентрація апеліну у сироватці крові, у порівнянні з нормою, знижена більш ніж на 10 %, до вищевказаної комбінації антигіпертензивних ЛЗ додають високоселективний бета-адреноблокатор з NO-вивільнюючими здатностями,

UA 94400 U

наприклад небіволол, при цьому антигіпертензивні ЛЗ призначають у терапевтично ефективній і безпечній дозі протягом 12-ти тижнів.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії і може бути використана для диференційованого лікування та вторинної профілактики субклінічних уражень органів-мішеней у хворих на гіпертонічну хворобу(ГХ) серця при цукровому діабеті (ЦД)2 типу.

Поєднання ГХ та ЦД 2 типу значно підвищує ризик ураження органів-мішеней (нирок, судин, серця) та призводить до більш високої частоти серцево-судинних ускладнень та смертності. Так, у хворих з наявністю і ГХ і ЦД 2 типу у 2 рази частіше розвивається гіпертрофія лівого шлуночка та інсульт, у 3 рази частіше виникає ішемічна хвороба серця та серцева недостатність, ніж у пацієнтів з ЦД без ГХ.

Це диктує необхідність удосконалення відомих методів лікування та розробки нових підходів до терапії поєднаної патології. Ведення хворих на ГХ серця при ЦД 2 типу передбачає вторинну профілактику захворювання та індивідуалізований вибір сучасних антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ) першої лінії з урахуванням їх органопротективних можливостей. (Артериальная гипертензия как фактор риска развития сахарного диабета / Романова И.П., Казаков А.В., Ильина И.М. и др. // Международный эндокринологический журнал.- 2013.-№ 7(55).- С. 14-19; Морозова Т.Е., Андрушина Т.Б. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом - индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств// Российский кардиологический журнал. - 2011. - № 2. - С. 72-77.).

Відоме відкрите неконтрольоване клінічне дослідження нефропротективного, гіпотензивного і судинного ефектів антигіпертензивної фіксованої комбінації ЛЗ лізиноприлу (інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібітор АПФ)) і амлодипіну (антагоніст кальцію (АК)), яку призначали у складі базової терапії у 24 хворих на ЦД 2-го типу і артеріальну гіпертензію (АГ) з мікроальбумінурією (МАУ) (див. К.В.Протасов, О.В. Федоришина, А.А. Дзизинский, Н.Б. Антоненко, В.Б. Воронова, Т.А. Мамонова, Л.А. Царева, Е.О. Пантелеева. Нефропротективный эффект фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. "Системные гипертензии", №1 - 2011 - с.52-58). Тривалість дослідження становила 24 тижні. Оцінювали вплив терапії на рівень альбумінурії, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), офісне та середньодобове значення артеріального тиску (АТ), ступінь ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД) і результати активної ортостатичної проби. Визначено достовірне зниження альбумінурії на 47,0 %, відношення альбумін/креатинін сечі - на 51,8 %, офісного АТ - на 18,7/15,7 мм рт. ст., середньодобового АТ - на 9,9/7,5 мм рт. ст. Нормоальбумінурію досягнуто у 10 осіб (41,7 %), цільовий рівень АТ<130/80 мм рт. ст. - у 15 (62,5 %). Відмічена тенденція до збільшення ЕЗВД на 3,4 %.

Так вибрана як раціональна фіксована комбінація лізиноприлу з амлодипіном зменшує екскрецію альбуміну з сечею і АТ, а також покращує функцію ендотелію у хворих діабетичною та не діабетичною нефропатією.

Відоме також дослідження, яке включало 117 пацієнтів на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу, у яких проведено порівняльне дослідження впливу таких комбінацій антигіпертензивних ЛЗ як блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА II) (олмесартан) + тіазидоподібний діуретик (ТПД) (гідрохлортіазид) та БРА II (олмесартан) + антагоніст кальцію (АК) (амлодипін) на процеси судинного ремоделювання, вуглеводного та ліпідного обмінів, а також оцінку їх органопротективних якостей (А.Н. Беловол, В.В. Школьник, В.Д. Немцова. Новые подходы к лечению больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Український терапевтичний журнал. - № 2. - 2012. - С.32-38). Визначена стратегія вибору раціональної комбінації антигіпертензивних ЛЗ у складі базової комплексної терапії даної категорії хворих обрана нами за прототип.

До призначення антигіпертензивних ЛЗ хворим на ГХ та ЦД 2-го типу проводять повне обстеження з визначенням антропометричних характеристик, показників ліпідного, вуглеводного обмінів за результатами біохімічного дослідження сироватки крові та ехокардіографічних показників. Для оцінки субклінічного ураження органів-мішеней (серця, судин, нирок) визначають рівень екскреції альбуміну з сечею, що свідчить про наявність та вираженість мікроальбумінурії (МАУ) як предиктора нефропатії та серцево-судинних захворювань. Визначення показників здійснюють у момент призначення терапії та через 12 місяців лікування. Усі пацієнти на тлі дієтичних рекомендацій отримували базисну терапію згідно з міжнародними та національними рекомендаціями щодо лікування хворих на ГХ та ЦД 2-го типу.

У дослідженнях показано, що вибрані комбінації антигіпертензивних ЛЗ у складі базової терапії надають достатній гіпотензивний ефект, не усугубляючи вуглеводний та ліпідний обміни. При цьому терапевтична стратегія олмесартан + амлодипін сприяє більш вираженій корекції ендотеліальної дисфункції, що проявляється у зменшенні мікроальбумінурії (МАУ), а також

перешкоджає ремоделюванню судин, сприяє зменшенню товщини інтима медіа (TIM) сонних артерій, що обумовлює органопротективну дію препаратів.

Загальний недолік аналогу та прототипу полягає у тому, що не зважаючи на виражений органопротективний ефект інгібітору АПФ (лізіноприлу) і БРА II (олмесартану), вибраних як
5 блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у відомих стратегіях антигіпертензивної терапії, відмічається їх недостатня ефективність у деякої кількості (50 %) хворих на ГХ, асоційованою з ЦД 2-го типу, ГХ з СН та іншою патологією, що пов'язано з неповною блокадою РААС.

Причини неповної блокади РААС при використанні інгібіторів АПФ пов'язані з наявністю феномену "зникання ефекту від дії" препаратів цієї групи, тобто поступове зникання антигіпертензивного, нефро- і кардіопротективного ефектів та збереження високої концентрації ангіотензину I (АТ I) в крові. Феномен "зникання ефекту від дії" інгібіторів АПФ розвивається
10 приблизно у 50 % хворих з ЦД 1-го і 2-го типу з діабетичною нефропатією і у 50 % пацієнтів з СН. Причини розвитку такого феномену можуть бути різними: зловживання повареної солі, генетична нечутливість до дії препаратів, активація альтернативних шляхів утворення ангіотензину II (АТ II) (зокрема, хімази). Якщо ж синтез АТ II пригнічений (як це і повинно бути при використанні інгібіторів АПФ), то за механізмом зворотного зв'язку відбувається активація секреції реніну у нирках та відповідно підвищення концентрації реніну у плазмі крові та зростання активності реніну плазми (АРП).

Неповна блокада РААС при використанні БРА II не пов'язана з наявністю феномену "зникання ефекту від дії" препаратів цієї групи. Ці препарати блокують вазоконстрикторну дію АТ II на рівні АТ1-рецепторів, що визиває активацію АТ2-рецепторів з вазоділятуючими та іншими сприятливими ефектами.

Таким чином, наявні у теперішній час блокатори РААС - інгібітори АПФ і БРА II - призводять до підвищення концентрації реніну у плазмі крові і АРП. Цим може пояснюватися недостатня ефективність вказаних препаратів у цієї категорії хворих.

Іншим недоліком є те, що визначення 10-річного ризику розвитку СС подій у пацієнтів з ЦД 2-го типу за допомогою таблиць SCORE або Фремінгемської шкали може призводити до невинновданого заниження реального ризику та невикористання правильних лікувальних підходів. Це зумовлено тим, що використання даних шкал у пацієнтів з ЦД 2-го типу мають деякі обмеження. Так шкала SCORE не враховує наявність ЦД у пацієнтів. Крім цього, у пацієнтів з ЦД 2-го типу ризик розвитку ускладнень визначається не тільки підвищенням АТ та наявністю традиційних факторів ризику, але й цілим рядом інших станів-контролем глюкози, наявністю уражень органів-мішеней, дисліпідемії, ожиріння та ін.

Задача корисної моделі - оптимізувати вторинну профілактику уражень органів-мішеней шляхом визначення додаткових факторів ризику СС ускладнень для можливості визначення більш вірогідного індивідуального ризику та диференційованого призначення найбільш ефективної комбінації антигіпертензивних ЛЗ у складі базової комплексної терапії хворих на ГХ з ЦД 2-го типу. А це дозволить знизити частоту серцево-судинних ускладнень, попереджати прогресування поєднаної патології та покращити прогноз захворювання.

Задача вирішується у способі диференційованого лікування та вторинної профілактики уражень органів-мішеней у хворих на ГХ серця при ЦД 2 типу, що заявляють, у якому до лікування поряд з антропометричними, біохімічними, ехокардіографічними показниками визначають, як предиктор ранніх уражень органів-мішеней, наявність та вираженість мікроальбумінурії (МАУ) за рівнем екскреції альбуміну з сечею і на підставі даних обстеження здійснюють стратифікацію ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій у найближчі 10 років та призначають у складі базової терапії поєднаної патології різні комбінації антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ) 1-го ряду з кардіо- та нефропротективними властивостями.

Ознаки, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такі:

- 50 - при наявності у хворих високого та дуже високого ризику розвитку СС подій додатково визначають індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень та концентрацію ендogenous пептиду - апеліну у сироватці крові;
- здійснюють сумісну кількісну оцінку рівня екскреції альбуміну з сечею (МАУ) та концентрації апеліну у сироватці крові;
- 55 - і якщо у групі високого/дуже високого ризику розвитку СС подій визначений індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень менш ніж 8 %, рівень екскреції альбуміну з сечею (МАУ) становить не більш ніж 100+7,2 мкг/мл, а концентрація апеліну у сироватці крові, у порівнянні з нормою, знижена не менш ніж на 10 %, як раціональну комбінацію антигіпертензивних ЛЗ призначають блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА II), наприклад олмесартан, та антагоніст кальцію (АК) III покоління, наприклад лерканідипін;
- 60

- а якщо у групі високого або дуже високого ризику розвитку СС подій додатково визначений індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень більш або дорівнює 8 %, рівень екскреції альбуміну з сечею (МАУ) становить більш ніж $100 \pm 7,2$ мкг/мл, а концентрація апеліну у сироватці крові, у порівнянні з нормою, знижена більш ніж на 10 %, до вищевказаної комбінації антигіпертензивних ЛЗ додають високоселективний бета-адреноблокатор з NO-вивільнюючими здатностями, наприклад небіволл;

- при цьому антигіпертензивні ЛЗ призначають у терапевтично ефективній і безпечній дозі протягом 12-ти тижнів.

Додатковою ознакою є те, що індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень у хворих з поєднаною патологією додатково оцінюють, використовуючи сучасну схему за рівнянням моделі дослідження ADVANCE в Україні (програма СТАТУС).

Додаткова оцінка індивідуального 4-річного ризику СС ускладнень у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу при наявності високого та дуже високого ризику дозволяє своєчасно призначати адекватну антитромбоцитарну, гіполіпідемічну терапію та здійснювати жорсткий контроль за виконанням рекомендацій.

Додаткове визначення концентрації ендogenous пептиду апеліну у сироватці крові дозволяє опосередковано оцінювати активність РААС. Сумісна кількісна оцінка концентрації апеліну та рівня екскреції альбуміну з сечею (МАУ) до лікування дають змогу більш об'єктивно і патогенетично обґрунтовано оцінити міокардіальні та ниркові ушкодження, здійснити максимально індивідуалізований підбір раціональних комбінацій антигіпертензивних ЛЗ 1-го ряду з кардіо- та нефропротективними властивостями та диференційовано призначати їх у складі базової терапії цієї категорії хворих. А це дозволить оптимізувати підходи до вторинної профілактики та знизити ризик кардіокардіоваскулярних та ниркових подій, гальмувати прогресування поєднаної патології, покращити прогноз захворювання.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені в умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України" на 30 хворих на ГХ з ЦД 2 типу (14 чоловіків та 16 жінок) у віці від 42 до 59 років, середній вік ($44 \pm 1,9$) роки. Завдяки додатковій кількісній оцінці нового маркера (апеліну) (за даними власних оригінальних досліджень) та сумісної оцінки його поряд з рівнем МАУ підібрані максимально індивідуалізовані раціональні комбінації антигіпертензивних ЛЗ та здійснено диференційоване призначення їх хворим на ГХ з ЦД. Так 19 хворим призначена комбінація олмесартан + лерканідіпін; 11 хворим призначена комбінація олмесартан + лерканідіпін + небіволл.

Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статичної програми "Statistica" 6,0. Вірогідність різниць оцінювали за критерієм t-Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

Хворим на ГХ з ЦД 2-го типу до лікування проводять загальноприйняте клінічне обстеження, антропометричні вимірювання з визначенням окружності талії (ОТ), росту, маси тіла (МТ), обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) як відношення маси тіла пацієнта (в кг) до росту (в m^2).

Проводять біохімічні дослідження сироватки крові з визначенням відомими методами показників ліпідного обміну (вмісту в сироватці натще загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ)) та показників вуглеводного обміну (концентрації глюкози в сироватці крові натще, глікемічний профіль та концентрації інсуліну).

Визначають наявність та виразність МАУ за допомогою тест-системи для визначення концентрації альбуміну в сечі людини фірми "Гранум" (Харків). МАУ діагностували за рівнем екскреції альбуміну з сечею 20-200 мкг/мл;

На підставі даних обстеження встановлюють клінічний діагноз: ГХ, що поєднана з ЦД 2-го типу, здійснюють стратифікацію ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій у найближчі 10 років за Фремінгемською шкалою та призначають у складі базової комплексної терапії різні комбінації антигіпертензивних ЛЗ 1-го ряду з кардіо- та нефропротективними властивостями.

Згідно з корисною моделлю при наявності високого/дуже високого ризику розвитку СС подій визначають індивідуальний 4-річний ризик розвитку СС ускладнень за рівнянням моделі дослідження ADVANCE в Україні (програма СТАТУС). При цьому ризик розвитку СС ускладнень визначають, використовуючи калькулятор досліджень ADVANCE, у який лікар безпосередньо вносить дані обстеження пацієнта та за загальною кількістю балів визначають передбачуваний 4-річний ризик серйозних серцево-судинних подій у відсотках (Сирено Ю.Н., Радченко А.Д., Слащева Т.Г. Стратификация риска пациентов с артериальной гипертензией и сахарным

діабетом 2-го типа: результати Українського багатоцентрового обсервационного дослідження СТАТУС // Артеріальна гіпертензія. - №2 2014 - с.9-19).

Додатково також у сироватці крові визначають та оцінюють концентрацію ендogenous пептиду - апеліну відомим методом імуноферментного аналізу PENINSULA Laboratories LLC (USA) з використанням діагностичних наборів апеліну -13 без екстракції. Нормальні значення концентрації апеліну перебувають в межах 0,916-1,26 нг/мл.

Здійснюють сумісну кількісну оцінку рівня екскреції альбуміну з сечею (МАУ) та концентрації ендogenous пептиду апеліну у сироватці крові.

І якщо у групі високого/дуже високого ризику розвитку СС подій визначений індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень менш ніж 8 %, рівень екскреції альбуміну з сечею (МАУ) становить не більш ніж $100 \pm 7,2$ мкг/мл, а концентрація апеліну у сироватці крові, у порівнянні з нормою, знижена не менш ніж на 10 %, як раціональну комбінацію антигіпертензивних ЛЗ призначають блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА II), наприклад олмесартан у дозі 10 мг/добу, та антагоніст кальцію (АК) III покоління, наприклад лерканідипін у дозі 20 мг/добу.

А якщо у групі високого/дуже високого ризику розвитку СС подій визначений індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень більш або дорівнює 8 %, рівень екскреції альбуміну з сечею (МАУ) становить більш ніж $100 \pm 7,2$ мкг/мл, а концентрація апеліну у сироватці крові, у порівнянні з нормою, знижена більш ніж на 10 %, до вищевказаної комбінації антигіпертензивних ЛЗ додають високоселективний бета-адреноблокатор з NO-вивільнючими здібностями, наприклад небіволл у дозі 2,5 мг / на добу. Всі антигіпертензивні ЛЗ призначають у терапевтично ефективній і безпечній дозі протягом 12-ти тижнів.

Відтворюваність способу при використанні у медичній практиці складає 95 %.

Можливість використання корисної моделі у медичній практиці підтверджується клінічними прикладами, у яких доцільність вибраних раціональних комбінацій 2-х або 3-х антигіпертензивних ЛЗ 1-го ряду підтверджується у хворих з дуже високим ризиком розвитку СС подій у найближчі 10 років.

Приклад 1. Хвора Х., жінка, 69 років, історія хвороби № 2515.

Скарги: на головний біль, серцебиття, біль в області серця.

Із анамнезу; Біля 25 років відмічає підвищення АТ та 5 років ЦД 2 типу. Не палить.

Лікувалася нерегулярно. Спадковість з АГ обтяжена за лінією матері.

Об'єктивні дані: статура гіперстенічна. Над легеньми - ясний легеневиий звук, вислуховується везикулярне дихання. Діяльність серця ритмічна, межі відносної тупості серця розширені на 1 см, тони серця приглушені. ЧСС = пульсу = 68 уд./хв, АТ = 180 і 120 мм рт.ст. Зріст 153 см, маса тіла (МТ) - 82 кг. ІМТ становить $35,04 \text{ кг/м}^2$, об'єм талії (ОТ) - 112 см, об'єм стегон (ОС) - 120 см, що свідчить про ожиріння II ст. На очному дні у хворого виявлені ознаки гіпертонічної ангіопатії. ЕКГ: ритм синусовий, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

До лікування поряд з антропометричними, ехокардіографічними та біохімічними показниками (показники ліпідного та вуглеводного обмінів) визначають, як предиктор ранніх уражень органів - мішеней, наявність та вираженість мікроальбумінурії (МАУ) за рівнем екскреції альбуміну з сечею. На підставі даних обстеження у хворої встановлений діагноз: ГХ II стадії, 3 ступеня. ІХС. Стабільна стенокардія напруги, II ФК. СН II А стадії, II ФК. ЦД 2 типу, легка форма. Наявність МАУ. Здійснюють стратифікацію ризику розвитку СС подій у найближчі 10 років за відомою Фремінгемською шкалою. Ризик розвитку СС подій визначений як дуже високий. При наявності дуже високого ризику розвитку СС подій у найближчі 10 років, згідно з корисною моделлю, у хворої додатково визначають індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень та концентрацію апеліну в сироватці крові. У складі базової комплексної терапії (протидіабетичної, антитромбоцитарної та гіполіпідемічної) призначають раціональну комбінацію з 2-х антигіпертензивних ЛЗ 1-го ряду з кардіо- та нефропротективними властивостями: блокатор РААС (БРА II) - олмесартан у дозі 20 мг/добу, та АК III покоління - лерканідипін у дозі 20 мг/добу.

Як гіполіпідемічну терапію призначають аторвастатин 20 мг/1 раз на добу. З метою корекції гіперглікемії пацієнтка дотримувалася дієти та отримувала метформін 1000 мг/на добу.

Динаміка змін антропометричних, ехокардіографічних та біохімічних показників у хворої дуже високого ризику СС подій у найближчі 10 років до та через 12 тижнів лікування при призначенні вибраної раціональної комбінації 2-х антигіпертензивних ЛЗ у складі базової терапії ГХ з ЦД 2 типу та МАУ наведена у табл. 1.

Таблиця 1

Показники	Хвора на ГХ з ЦД 2 типу та МАУ			
	Норма	До лікування	Після 12 тижнів лікування	Δ, %
АТ, мм. рт. ст.	<140 та 90	180 та 120	140 та 90	-22,2 та -25,0
ІМТ, кг/м ²	18-25	35,4	33,9	-4,24
Глюкоза крові ммоль/л натще, глікемічний профіль	<5,6	6,87 6,87-6,05-5, 17	5,90 5,45-5,85-5,98	-14,12
ЗХС, ммоль/л	<5,0	5,38	5,02	-6,69
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	>1,3	1,24	1,28	+3,22
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<3,0	3,60	3,09	-14,17
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,71	1,24	-27,48
МАУ, мкг/мл	<20	46,81	37,15	-20,64
Апелін нг/мл	0,916-1,26	0,828	0,989	+19,44
Індивідуальний 4-річний ризик серцево-судинних ускладнень, %		високий <8 %		
Обрана раціональна комбінація 2-х антигіпертензивних ЛЗ 1 ряду у складі базової терапії ГХ з ЦД 2-го типу		1) БРА II (олмесарган) 20 мг/1 раз на добу вранці та 2) АК III покоління (лерканідипін) 20 мг/1 раз на добу.		

Дані, наведені у таблиці 1, свідчать, що призначення вибраної раціональної комбінації олмесартану/лерканідипіну у складі базової терапії поєднаної патології після 12 тижнів лікування хворої призвело до зниження АТ (досягнуті цільові рівні АТ), зменшились рівні глюкози, покращився глікемічний профіль, знизилась концентрація ЗХС та ТГ. При цьому екскреція альбуміну в сечі знизилась на 21 % та рівень апеліну крові підвищився на 19 %, що розцінюється як доказ органопротекторної (нефро-та кардіо-) дії препаратів. При цьому лікування хворої з поєднаною патологією, наявністю уражень органів-мішеней проведено, згідно з сучасними рекомендаціями, з урахуванням індивідуального ризику розвитку СС ускладнень, який визначений у хворої як високий (менш ніж 8 %).

Приклад 2. Хвора К., жінка, 65 років, історія хвороби № 1088.

Скарги: на головний біль, серцебиття, біль в області серця, запаморочення, слабкість.

Із анамнезу: Біла 20 років відмічає підвищення АТ та 6 років ЦД 2 типу. Не палить.

Систематично не лікувалась. Спадковість з АГ не обтяжена.

Об'єктивні дані: статура нормостенічна. Над легенями - ясний легеневиий звук, вислуховується везикулярне дихання. Діяльність серця ритмічна, межі відносної тупості серця розширені на 1 см, тони серця приглушені. ЧСС = пульсу = 70 уд./хв, АТ = 180 і 100 мм рт.ст. Зріст 167 см, маса тіла (МТ) - 79 кг. ІМТ становить 28,4 кг/м², об'єм талії (ОТ) - 98 см, об'єм стегон (ОС) - 112 см. На очному дні у хворої виявлені ознаки гіпертонічної ангіопатії. ЕКГ: ритм синусовий, гіпертрофія та ознаки перевантаження міокарду лівого шлуночка.

До лікування поряд з антропометричними, ехокардіографічними та біохімічними показниками (показники ліпідного та вуглеводного обмінів) визначають, як предиктор ранніх уражень органів - мішеней, наявність та вираженість мікроальбумінурії (МАУ) за рівнем екскреції альбуміну з сечею. На підставі даних обстеження у хворої встановлений діагноз: ГХ II стадії, 3 ступеня. ІХС. Стабільна стенокардія напруги, II ФК. СН II А стадії, II ФК. ЦД 2 типу, середньої тяжкості. Наявність МАУ. Здійснюють стратифікацію ризику розвитку СС подій у найближчі 10 років за відомою Фремінгемською шкалою. Ризик розвитку СС подій визначений як дуже високий.

При наявності дуже високого ризику розвитку СС подій, згідно з корисною моделлю, у хворої додатково визначають індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень та концентрацію апеліну в сироватці крові. У складі базової комплексної терапії (протидіабетичної, антитромбоцитарної та гіполіпідемічної) призначають раціональну комбінацію з 3-х антигіпертензивних ЛЗ 1-го ряду з кардіо- та нефропротективними властивостями: блокатор РААС (БРА II) - олмесартан у дозі 20

мг/добу, та АК III покоління - лерканідипін у дозі 20 мг/добу. З огляду на те, що додатково визначений індивідуальний 4-річний ризик серцево-судинних ускладнень у хворі дуже високий (більш, ніж 8 %), вона має середній ступінь мікроальбінурії, та знижену концентрацію апеліну додатково призначають бета-адреноблокатор з НО-вивільнюючими здатностями небіволол у дозі 2, 5 мг на добу. Як гіполіпідемічну терапію призначають аторвастатин у дозі 20 мг на добу. З метою корекції гіперглікемії пацієнтка дотримувалася дієти та отримувала метформін - 1000 мг на добу.

Динаміка змін антропометричних, ехокардіографічних та біохімічних показників у хворі дуже високого ризику СС подій у найближчі 10 років до та через 12 тижнів лікування при призначенні вибраної раціональної комбінації 3-х антигіпертензивних ЛЗ у складі базової терапії ГХ з ЦД 2 типу та МАУ наведена у табл. 2.

Таблиця 2

Показники	Хвора на ГХ: з ЦД 2 типу та МАУ			
	Норма	До лікування	Після 12 тижнів лікування	Δ, %
АТ, мм. рт. ст.	<140 та 90	180 та 100	135 та 85	-25,0 та -15,0
ІМТ, кг/м ²	18-25	28,4	26,1	-8,09
Глюкоза крові ммоль/л натще, глікемічний профіль	<5,6	7,82 7,32-8,43-4, 95	6,10 6,05-6,98-5, 75	-21,99
ЗХС, ммоль/л	<5,0	5,73	4,50	-21,46
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	>1,0	1,14	1,27	+11,40
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<3,0	2,99	2,23	-25,42
ТГ, ммоль/л	<1,7	2,12	1,46	-31,13
МАУ, мкг/мл	<20	147,06	63,9	-56,55
Апелін, нг/мл	0,916-1,26	0,636	1,024	+61,01
Індивідуальний 4-річний ризик серцево-судинних ускладнень, %		дуже високий >8 %		
Вибрана раціональна комбінація 3-х антигіпертензивних ЛЗ 1 ряду у складі базової терапії ГХ з ЦД 2-го типу та МАУ		1) БРА II (олмесартан) 20 мг/1 раз на добу вранці та 2) АК III покоління (лерканідипін) 20 мг/1 раз на добу. 3) бета-адреноблокатор (небіволол) 2,5 мг/на добу		

Дані, наведені у таблиці 2, свідчать, що призначення вибраної раціональної комбінації олмесартану/лерканідипіну та небівололу у складі базової терапії поєднаної патології після 12 тижнів лікування призвело до зниження АТ (досягнуті цільові рівні АТ). Зменшились рівні глюкози, покращився глікемічний профіль, знизилась концентрації ЗХС та ТГ, підвищилась концентрація ХС ЛПВП. Крім того, спостерігається редукція надлишкової маси тіла (-8,09 %). Суттєво збільшилась концентрація апеліну у сироватці крові (+61,01 %), екскреція альбуміну з сечею зменшилась на 56,55 %. Отримані дані розцінюються як доказ кардіо- та нефропротекторної дії вибраної раціональної комбінації 3-х антигіпертензивних ЛЗ 1 ряду (з додаванням малих доз небівололу) та можливості їх тривалого використання як вторинної профілактики ниркових подій поряд зі зниженням СС ускладнень. При цьому лікування хворі з поєднаною патологією, наявністю уражень органів-мішеней проведено, згідно з сучасними рекомендаціями, з урахуванням індивідуального ризику розвитку СС ускладнень, який визначений у хворі як дуже високий (більш ніж 8 %).

Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці забезпечує визначення більш вірогідного ризику розвитку СС ускладнень, вторинну профілактику уражень органів-мішеней у хворих на АГ з ЦД 2 типу з МАУ та індивідуалізований вибір найбільш раціональних комбінацій сучасних антигіпертензивних ЛЗ першої лінії з урахуванням їх органопротективних можливостей та своєчасне їх призначення. А це дозволить знизити частоту

серцево-судинних ускладнень, попереджати прогресування поєднаної патології та покращити прогноз захворювання.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

1. Спосіб диференційованого лікування та вторинної профілактики уражень органів-мішеней у хворих на гіпертонічну хворобу серця при цукровому діабеті 2 типу, у якому до лікування поряд з антропометричними, біохімічними, ехокардіографічними показниками визначають, як предиктор ранніх уражень органів-мішеней, наявність та вираженість мікроальбумінурії (МАУ) за рівнем екскреції альбуміну з сечею і на підставі даних обстеження здійснюють стратифікацію ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій у найближчі 10 років та призначають у складі базової терапії поєднаної патології різні комбінації антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ) 1-го ряду з кардіо- та нефропротективними властивостями, який **відрізняється** тим, що при наявності у хворих високого та дуже високого ризику розвитку СС подій додатково визначають індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень та концентрацію ендogenousного пептиду - апеліну у сироватці крові, здійснюють сумісну кількісну оцінку рівня екскреції альбуміну з сечею (МАУ) та концентрації апеліну у сироватці крові, і якщо у групі високого/дуже високого ризику розвитку СС подій визначений індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень менш ніж 8 %, рівень екскреції альбуміну з сечею (МАУ) становить не більш ніж $100 \pm 7,2$ мкг/мл, а концентрація апеліну у сироватці крові, у порівнянні з нормою, знижена не менш ніж на 10 %, як раціональну комбінацію антигіпертензивних ЛЗ призначають блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА II), наприклад, олмесартан та антагоніст кальцію (АК) III покоління, наприклад лерканідипін, а якщо у групі високого або дуже високого ризику розвитку СС подій визначений індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень більш або дорівнює 8 %, рівень екскреції альбуміну з сечею (МАУ) становить більш ніж $100 \pm 7,2$ мкг/мл, а концентрація апеліну у сироватці крові, у порівнянні з нормою, знижена більш ніж на 10 %, до вищевказаної комбінації антигіпертензивних ЛЗ додають високоселективний бета-адреноблокатор з NO-вивільнюючими здатностями, наприклад небіволол, при цьому антигіпертензивні ЛЗ призначають у терапевтично ефективній і безпечній дозі протягом 12-ти тижнів.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що індивідуальний 4-річний ризик СС ускладнень у хворих з поєднаною патологією додатково оцінюють, використовуючи сучасну схему за рівнянням моделі дослідження ADVANCE в Україні (програма СТАТУС).

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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