



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127628** (13) **U**

(51) МПК (2018.01)

A61K 31/00

G01N 33/50 (2006.01)

A61P 5/00

A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 03140	(72) Винахідник(и): Деміхова Надія Володимирівна (UA), Чернацька Ольга Миколаївна (UA), Мазур Тетяна Станіславівна (UA), Бумейстер Ліна Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.03.2018	(73) Власник(и): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2018	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2018, Бюл.№ 15	

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ІМУНОЗАПАЛЬНОГО СТАТУСУ І ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб корекції імунозапального статусу і дисфункції ендотелію у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та супутньою артеріальною гіпертензією включає призначення препарату аторвастатин на фоні загальноприйнятної схеми лікування. Добову дозу препарату аторвастатин визначають в залежності від рівня розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу кількісно у сироватці крові методом імуноферментного аналізу за стандартною методикою. Для пацієнтів із концентрацією розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу, яка не перевищує 1000 нг/мл, добова доза цього препарату становить 10 мг, а для пацієнтів із більшою за 1000 нг/мл концентрацією, добова доза становить 20 мг.

UA 127628 U

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

У пацієнтів із зазначеною коморбідною патологією недостатнім є лише контроль рівня глюкози крові та артеріального тиску; обов'язковим є також вплив на інші ланки патогенезу захворювань.

Ангіопатія внаслідок дисліпідемії лежить в основі нефросклерозу і кардіосклерозу, які мають місце при діабетичній нефропатії та порушенні діастолічної функції серця, обумовленої підвищенням жорсткості судинної стінки. Рівень розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу (sVCAM-1) у осіб із ЦД 2-го типу може виступати як маркер атеросклеротичного процесу.

В патогенезі ангіопатій у осіб із ЦД 2-го типу вагому роль відіграють взаємодії між ендотеліальними клітинами та форменими елементами крові, які забезпечуються адгезивними молекулами і регулюються системою цитокінів. Рівень експресії sVCAM-1 на поверхні ендотеліальних клітин збільшується при дії різних факторів, що активують ендотелій, у тому числі фактора некрозу пухлин- α .

Посилення експресії адгезивних молекул лейкоцитами, тромбоцитами, ендотеліальними клітинами у осіб із ЦД 2-го типу може бути зумовлене впливом глюкози, адже продукти не ферментативного глікозилування, що зв'язуються із рецепторами, які знаходяться на лейкоцитах, ендотеліальних, мезанпальних клітинах, стимулюють продукцію цитокінів, то викликають посилення експресії адгезивних молекул. Подібні реакції усередині судин за наявності метаболічних порушень (дисліпідемії, діабетичної нефропатії), гемодинамічних зсувів призводять до того, що адгезивні молекули, які експресуються одними клітинами, зв'язуються зі своїми контррецепторами, що знаходяться на інших клітинах, і виникає їх приєднання один до одного. Це може сприяти локальному накопиченню клітин, розвитку стазу та тромбозу в судинах, поліорганичних порушень.

Фактор некрозу пухлин (ФНП)-альфа сприяє активації ендотеліальних клітин та індукує підвищену експресію sVCAM-1. Підвищення вмісту sVCAM-1 призводить до більш легкої міграції лейкоцитів через ендотелій і інфільтрації судин нейтрофілами та макрофагами. Молекули міжклітинної адгезії можливо розглядати не лише як показники, які відображають функціональну дисфункцію ендотелію, але й як маркери оцінки імунзапальних реакцій, оскільки підвищення їх продукції обумовлене підвищенням системної секреції прозапальних цитокінів

Для діагностики функціонального стану ендотелію судин та імунзапального статусу організму доцільним є визначення рівня sVCAM-1 [див. Hocaoglu-Kmre F.S. Vascular Cell Adhesion Molecule 1, Intercellular Adhesion Molecule 1. and Cluster of Differentiation 146 Levels in Patients with Type 2 Diabetes with Complications / F. S. Hocaoglu-Emre, D. Saribal, G. Yenmis, G. Guvenen // Endocrinology and Metabolism. 2017. - March. - Vol. 32(1). - P. 99-105]. У зазначеному джерелі демонструється значимість розчинної молекули адгезії sVCAM-1, яка експресується клітинами ендотелію, стимулює адгезію та міграцію клітин через судинну стінку, що призводить до запалення, у розвитку ускладнень ЦД 2-го типу. Рекомендовано визначати рівень sVCAM-1 як маркер дисфункції ендотелію у осіб із ЦД 2-го типу. Зазначено, що вказана розчинна молекула адгезії відіграє важливу роль у розвитку ускладнень ЦД 2-го типу.

Проте необхідним є не лише визначення рівня sVCAM-1 у пацієнтів із ЦД 2-го типу та супутньою АГ, а й спроба оптимізувати лікування цих хворих шляхом розробки диференційованого підходу до призначення аторвастатину з метою корекції дисліпідемії у даній категорії пацієнтів.

Найближчим аналогом до корисної моделі є використання аторвастатину з метою покращення функціонального стану ендотелію судин у осіб із ЦД 2-го типу [див. Economides P.L. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk of type 2 diabetes / P.A. Economides, A. Caselli, E. Tianietal. - Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2004. February. - Vol. 89(2). - P. 740-7471.

У зазначеному джерелі доведено, що аторвастатин сприяє зниженню рівня показників дисфункції ендотелію та маркерів запалення. У осіб із ЦД 2-го типу на фоні тримісячної терапії аторвастатином було констатовано зниження рівня ендотеліну-1, фактора некрозу пухлин- α , С-реактивного білка. Проте не висвітленим є вплив зазначеного статину на рівень sVCAM-1, що є одночасно і маркером запалення, і дисфункції ендотелію.

В основу корисної моделі поставлена задача винайти спосіб корекції дисфункції ендотелію та імунзапального статусу у осіб із ЦД 2-го типу і супутньою АГ, опосередкованої впливом на рівень концентрації молекули адгезії sVCAM-1 у сироватці крові шляхом використання гіполіпідемічного препарату аторвастатину в стандартних схемах лікування в залежності від

рівня розчинної молекули адгезії sVCAM-1 у сироватці крові коморбідних хворих з метою оптимізації діагностики і розробки диференційованого підходу до призначення аторвастатину, що дозволяє покращити стан ендотелію судин, імунозапальний статус, покращити якість життя пацієнтів, зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у майбутньому.

5 Поставлена задача вирішується тим, що у способі корекції дисфункції ендотелію та імунозапального статусу у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та артеріальною гіпертензією, що включає призначення препарату аторвастатин на фоні загальноприйнятої схеми лікування, згідно з корисною моделлю, добову дозу препарату аторвастатин визначають в залежності від рівня розчинної молекули адгезії sVCAM-1, а саме для пацієнтів із
10 концентрацією sVCAM-1, меншою за 1000 нг/мл, добова доза цього препарату становить 10 мг, а для пацієнтів із концентрацією sVCAM-1, більшою за 1000 нг/мл, добова доза становить 20 мг.

Концентрацію розчинної молекули адгезії sVCAM-1 визначають кількісно в сироватці крові за допомогою імуно-ферментного методу.

15 Застосування способу, що заявляється, дозволяє шляхом впливу на рівень концентрації sVCAM-1 за допомогою застосування аторвастатину в стандартних схемах лікування покращити функцію ендотелію та імуно-запальний статус, а в перспективі сприяючи зниженню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень), позитивно впливаючи на якість життя коморбідних хворих.

20 Препарат аторвастатин являє собою гіполіпідемічний засіб, селективний конкурентний інгібітор ГМК-К_oA-редуктази, ферменту, що відповідає за перетворення ГМК-К_oA в мевалонат, який є попередником стеролів, у тому числі холестерину. У осіб із ЦД 2-го типу та супутніми серцево-судинними захворюваннями використання станінів є обов'язковим.

25 Здатність знижувати ризик утворення атеросклеротичної бляшки зумовлена як гіноліпідемічною активністю, так і комплексом унікальних плейотропних властивостей аторвастатину, то дозволяє не лише покращувати функцію клітин ендотелію, але й зберігати його нормальну морфологічну структуру. Доведений васкулопротекторний та нефропротекторний ефект вказаного гіполіпідемічного препарату. Окрім цього статини підвищують антигіпертензивну ефективність блокаторів рецепторів до ангіотензину.

Заявлений спосіб здійснюється наступним чином.

30 Хворих на ЦД 2-го типу та супутню АГ обстежують за допомогою клініко-анамнестичних, лабораторних, біохімічних, інструментальних методів.

Кількісне визначення рівня розчинної молекули адгезії sVCAM-1 у сироватці крові було проведено за допомогою твердо фазного імуноферментного аналізу, згідно з доданою інструкцією стандартним способом із використанням наборів реактивів.

35 В залежності від концентрації sVCAM-1 і було призначено добову дозу аторвастатину. Якщо рівень розчинної молекули адгезії sVCAM-1 був меншим за 1000 нг/мл, добова доза цього препарату становить 10 мг, а для пацієнтів із концентрацією sVCAM-1, більшою за 1000 нг/мл, добова доза становить 20 мг.

40 Ефективність способу ілюструється на прикладі хворих, які проходили обстеження та лікування у Сумській міській клінічній лікарні № 1.

45 Приклад 1. Кузуренко Олександр Аврамович, 63 роки, діагноз при госпіталізації: Цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості, стадія субкомпенсації. Діабетична нейропатія нижніх кінцівок, сенсорна форма. Діабетична нефропатія II ст. Гіпертонічна хвороба III ст., III ст., ризик 4. Наслідки перенесеного 1 ММК (2005) з правобічною пірамідною недостатністю. ІХС. Дифузний кардіосклероз. СН I. ФК 1.

50 Приклад 2. Журавель Людмила Андріївна, 72 роки, діагноз при госпіталізації: Цукровий діабет 2 типу, середнього ступеня тяжкості, стадія декомпенсації. Діабетична полінейропатія. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок III ст. Діабетична непроліферативна ретинопатія. Початкова вікова катаракта обох очей. Діабетична нефропатія II ст. Гіпертонічна хвороба III стадії, 2 ступеня, ризик 4. ІХС. Дифузний кардіосклероз. СН I. ФК 2. Стан після транзиторної ішемічної атаки в ВВН (від 13.03.2014).

Стадію, форму ЦД 2-го типу, цільові значення показників ліпідного спектру крові, HbA_{1c}, діагностичні значення альбумінурії, ШКФ визначали відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118.

55 Стадію АГ визначали відповідно до Наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. №384.

У I хворого констатовано перший функціональний клас хронічної серцевої недостатності, у II - другий (критерії Нью-Йоркської Асоціації Серця).

Пацієнти були обстежені за допомогою клінічних, біохімічних, інструментальних методів.

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну у осіб із цукровим діабетом 2-го типу та супутньою артеріальною гіпертензією

показник	одиниця виміру	I-й хворий	II-й хворий
ЗХС	ммоль/л	4,92	6,92
ЛПВЩ	ммоль/л	1,11	1,11
ЛПНЩ	ммоль/л	2,85	3,99
ЛПДНЩ	ммоль/л	0,96	1,82
ТГ	ммоль/л	2,08	3,97
ІА	ммоль/л	3,43	5,23

5 У I хворого констатовано вищий індекс атерогенності, ніж у II, що свідчить про більшу вираженість дисліпідемії.

Таблиця 2

Структурно-функціональні показники функції нирок у осіб із цукровим діабетом 2-го тину та супутньою артеріальною гіпертензією

	одиниця виміру	I хворий	II хворий
HbA1c	%	5,6	7,9
альбумінурія	мг/л	3	40
альбумінурія/креатинінурія	мг/г	2	40
ШКФ	мл/хв.	70	82

10 У I хворого констатовано нормаальбумінурію, у II - мікроальбумінурію, зважаючи на рівень основного маркера діабетичної нефропатії - альбуміну, виділеного із сечею та виміряного в разовій ранковій порції сечі.

У I хворого ЦД 2-го типу виявився компенсованим, у II - частково компенсованим, зважаючи на рівень HbA1c "золотого стандарту" компенсації ЦД та предиктора серцево-судинних ускладнень у коморбідних хворих.

15 Для оцінки функціонального стану ендотелію судин та імунзапального статусу було визначено рівень sVCAM-1 на першу добу госпіталізації та через шість місяців лікування.

Таблиця 3

Динаміка sVCAM-1 під впливом лікування аторвастатином у осіб із цукровим діабетом 2-го типу і супутньою артеріальною гіпертензією

показник	одиниця виміру	1-й хворий	11-й хворий
sVCAM-1 (1-ша доба)	нг/мл	950	1509
sVCAM-1 (181-ша доба)	нг/мл	914	1399

20 На фоні прийому аторвастатину (10 мг/добу) протягом шести місяців у I хворого спостерігалось зниження рівня sVCAM-1 із 950 нг/мл до 921 нг/мл, тобто на 4 %.

У II хворого на фоні прийому аторвастатину (20 мг/добу) протягом шести місяців констатоване зниження рівня sVCAM-1 із 1509 нг/мл до 1399 нг/мл, тобто на 7 %.

Констатовано пряму пропорційну залежність між рівнем sVCAM-1 та коефіцієнтом атерогенності, рівнем альбумінурії, співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі, HbA1c, обернену пропорційну із ШКФ.

25 Таким чином, даний спосіб дає можливість визначення добової дози ліпідознижуючого препарату в залежності від рівня sVCAM-1.

30 Отже, у осіб із ЦД 2-го типу та супутньою АГ рекомендовано призначати 10 мг/добу аторвастатину за умови підвищення рівня sVCAM-1 до 1000 нг/мл у сироватці крові. У разі, якщо рівень sVCAM-1 перевищує 1000 нг/мл, доцільним є прийом аторвастатину у дозі 20 мг/добу. Як показник дисфункції ендотелію та імунзапального статусу організму рекомендованим є

визначення sVCAM-1, який позитивно корелює із рівнем індексу атерогенності, альбумінурією, HbA1c. Вищенаведені дані дозволяють оптимізувати діагностику та лікування пацієнтів із ЦД-2-го типу та супутньою АГ. Метод рекомендований для використання у лікувальних закладах.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб корекції імунозапального статусу і дисфункції ендотелію у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та супутньою артеріальною гіпертензією, що включає призначення препарату аторвастатин на фоні загальноприйнятної схеми лікування, який **відрізняється** тим, що добову дозу препарату аторвастатин визначають в залежності від рівня розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу, а саме для пацієнтів із концентрацією розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу, яка не перевищує 1000 нг/мл, добова доза цього препарату становить 10 мг, а для пацієнтів із більшою за 1000 нг/мл концентрацією, добова доза становить 20 мг.
- 10
- 15 2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що концентрацію розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу визначають кількісно у сироватці крові методом імуноферментного аналізу за стандартною методикою.

20

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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