



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112621** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 5/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 06179	(72) Винахідник(и): Деміхова Надія Володимирівна (UA), Чернацька Ольга Миколаївна (UA), Сміянова Юлія Олегівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.06.2016	(73) Власник(и): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.12.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2016, Бюл.№ 24	

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу включає призначення препарату телмісартан на фоні загальноприйнятої схеми лікування. Добову дозу препарату телмісартан визначають для пацієнтів в залежності від рівня ендотеліну-1. Для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, яка не перевищує 10 нг/мл, добова доза цього препарату становить 40 мг. Для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, що перевищує 10 нг/мл, добова доза становить 80 мг.

UA 112621 U

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

5 ЦД 2 типу є гетерогенним та багатофакторним захворюванням, яке розвивається в надрах метаболічного синдрому і є основою для розвитку серцево-судинних захворювань. Більше ніж 85 % пацієнтів із ЦД 2 типу мають супутню АГ. Особливо небезпечним є поєднання АГ та ЦД, оскільки при цьому суттєво підвищується кардіоваскулярний ризик.

10 АГ досить часто може бути першою клінічною ознакою ЦД. При ЦД 2 типу АГ є частиною метаболічного синдрому, який проявляється наявністю резистентності до інсуліну, гіперінсулінемією, дисліпідемією, аномаліями системи згортання крові і ожирінням, яке часто передує розвитку ЦД і, крім того, сприяє більш ранньому розвитку ішемічної хвороби серця.

15 Згідно з сучасними уявленнями, одним із провідних патогенетичних чинників АГ вважається порушення функції ендотелію. Ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції є важливим показником, який характеризує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень. Ендотелій - це тонка напівпроникна мембрана, яка вистилає зсередини серце і судини, безперервно виробляє величезну кількість найважливіших біологічно активних речовин. Ендотеліни - білки широкого спектру дії, регулятори функціонального стану ендотелію, морфологічно сполучені із кров'ю з однієї сторони, та з м'язовим шаром судин - з іншої. Їх вазоконстрикторні ефекти супроводжуються змінами системної і регіональної гемодинаміки.

20 Ендотелій відіграє основну роль у патофізіологічних процесах, що призводять до розвитку макро- і мікросудинних ускладнень при ЦД 2 типу. Унікальне розташування ендотеліальних клітин на межі між циркулюючою кров'ю та тканинами робить їх основною мішенню для розвитку діабетичних ангіопатій.

25 Найбільш сильним із вазоконстрикторів є ендотелій-1 (ЕТ-1), який відноситься до продуктів синтезу ендотеліальних клітин. Він являє собою біциклічний поліпептид і складається із 21 амінокислоти. ЕТ-1 у переважній кількості випадків утворюється в ендотеліальних клітинах, але, на відміну від інших ендотелінів, може синтезуватися у клітинах гладких м'язів судин, нейронах, астроцитах. Провокуючими факторами його синтезу є гіпоксія, ішемія, вікові зміни, вільнорадикальне пошкодження, гіперхолестеринемія, дія прозапальних цитокінів, АГ.

30 ЕТ-1 чинить сильний вазоконстрикторний вплив, гальмуючи утворення оксиду азоту (NO), недостатня продукція якого призводить не тільки до зниження релаксації судин та їх спазму, а й до підвищення проникності судинної стінки для білків та ліпопротеїдів, швидкої проліферації гладком'язових клітин, експресії адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, підвищеного тромбоутворення.

35 ЕТ-1 індукує ліполіз в адипоцитах і призводить до інсулінорезистентності, яка обумовлена супресією переносу глюкози до плазматичної мембрани переносником глюкози четвертого типу (GLUT)4. У хворих на ЦД 2 типу та АГ із доброю компенсацією глікемії ендотеліальна функція зазнає суттєвого ушкодження ще до появи порушення функції нирок і дисліпідемічних розладів, що супроводжується вірогідним збільшенням концентрації ЕТ-1 більш ніж у 4 рази.

40 Окрім того, ЕТ-1 є стимулятором гіпертрофії міокарду і судинної стінки та приймає участь у реалізації гіпертрофічної відповіді на гемодинамічні стимули.

45 Для діагностики порушення функції ендотелію визначають вміст вазоактивних речовин [див. Yang O. The endothelium as a target for the treatment of Heart Failure / O. Yang, Y. Li, J. Kong // Cell Biochemical Biophysics. - 2015. - Volume 72. - P. 751-756.] У зазначеному джерелі демонструється значимість ендотеліальної дисфункції у розвитку артеріальної гіпертензії, а також при наявності супутньої патології (цукрового діабету, ожиріння, дисліпідемії). Рекомендовано визначати рівні оксиду азоту в якості вазодилататора. Згадується і про важливе значення ЕТ-1, збільшення якого спричинює дисфункцію ендотелію і призводить до розвитку серцево-судинних ускладнень.

50 Проте даний спосіб не висвітлює вплив блокаторів рецепторів до ангіотензину 2 за схемою диференційованої терапії згідно концентрації ЕТ-1 в сироватці крові, що є актуальним у хворих на АГ та супутнім ЦД 2 типу.

55 Найближчим аналогом до корисної моделі є використання блокаторів рецепторів до ангіотензину 2 у хворих з ендотеліальною дисфункцією на фоні загальноприйнятої схеми лікування, серед яких важливе місце посідає телмісартан. Це обумовлено його впливом на рецептори активації проліферації пероксидом та зниженням рівня глюкози крові у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2 типу [див. Ram C.V. High-risk Hypertension and Its Clinical Implications / C.V. Ram, K.K. Aggarwal // Indian Journal of Clinical Practice. - 2014. - November - Volume 25. - P. 522-526].

У зазначеному джерелі показаний позитивний ефект застосування телмісартану як органопротектора. Окрім того, під впливом лікування телмісартаном відмічається регресування ендотеліальної дисфункції у хворих із артеріальною гіпертензією, особливо при супутньому ЦД 2 типу, ожирінні, хронічній хворобі нирок чи метаболічному синдромі. До того ж, він знижує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарду та гостре порушення мозкового кровообігу. Проте не висвітленим є вплив на рівень ЕТ-1 як основного фактору ланки патогенезу захворювання.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ із ЦД 2 типу через вплив на рівень концентрації ЕТ-1 у сироватці крові як показника дисфункції ендотелію шляхом використання блокатору рецептору до ангіотензину 2 із гіпоглікемічною дією телмісартану в стандартних схемах лікування в залежності від концентрації ЕТ-1 у сироватці крові таких хворих, що дозволяє досягти покращення показників ендотеліальної функції, покращити клінічний стан, удосконалити діагностику і лікування, зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, прогресування діабетичної нефропатії, покращити якість життя пацієнтів.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу, що включає призначення препарату телмісартан на фоні загальноприйнятої схеми лікування, згідно з корисною моделлю, добову дозу препарату телмісартан визначають для пацієнтів в залежності від рівня ендотеліну-1, а саме для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, яка не перевищує 10 нг/мл, добова доза цього препарату становить 40 мг, а для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, що перевищує 10 нг/мл, добова доза становить 80 мг.

Концентрацію ендотеліну-1 визначають кількісно у сироватці крові пацієнта радіоімунним методом за стандартною методикою.

Застосування способу, що заявляється, наряду з усіма суттєвими ознаками, включаючи відмінні, дозволяє через вплив на рівень концентрації ендотеліну-1 чинити гіпоглікемічну дію телмісартану в стандартних схемах лікування, що сприятиме покращенню показників функції ендотелію і в цілому зменшенню виникнення серцево-судинних ускладнень, позитивно впливаючи таким чином на тривалість і якість життя хворих.

Препарат телмісартан використовується в формі таблеток - 40 мг та 80 мг у лікуванні АГ та ЦД 2 типу. Цей препарат належить до групи блокаторів рецепторів до ангіотензину 2. Саме він показаний хворим із АГ, які мають ЦД 2 типу, бо чинить гіпоглікемічну дію, обумовлену впливом на рецептори активації проліферації пероксисом.

Клінічна ефективність телмісартану супроводжується доведеною 24-годинною дією. Доведено, що доза призначення блокатору рецептору до ангіотензину 2 залежить від тяжкості стану хворого, а саме від стадії АГ, стадії хронічної ниркової недостатності, ступеня порушення ендотеліальної функції, а також від рівня концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові як показника дисфункції ендотелію в ланці патогенезу АГ.

Корисну модель виконують наступним чином.

Хворих на АГ і ЦД 2 типу обстежують загальноклінічними, лабораторними та інструментальними методами. З метою оцінки ендотеліальної дисфункції у них визначають концентрацію ЕТ-1 у сироватці крові радіоімунним методом за стандартною методикою.

Для визначення рівня ЕТ-1 5 мл крові з кубітальної вени обстежених відбирали в пробірку з етилендіамінтетраоцтовою кислотою з розрахунку 1 мл сухої динатрієвої солі на 1 мл крові. Кількісне визначення вмісту ЕТ-1 проводилось радіоімунним методом, який дозволяє визначити малу кількість речовин. Принцип методу полягає у конкурентному зв'язуванні специфічних антитіл міченими та неміченими антигенами з подальшим осаджуванням утвореного комплексу антиген-антитіло, визначенням його радіометричної активності та подальшою побудовою стандартної кривої для визначення по ній вмісту речовини у кожній пробі. Визначення вмісту ЕТ-1 проводилось за допомогою наборів реактивів стандартним способом згідно доданої інструкції.

В залежності від концентрації ЕТ-1 призначають різну добову дозу телмісартану. Так, при концентрації менше ніж 10 нг/мл телмісартан призначають в добовій дозі 40 мг один раз; при концентрації більше ніж 10 нг/мл призначають в добовій дозі 80 мг один раз.

Ефективність способу ілюструється на прикладі хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 1.

Приклад 1. Чебаненко Ада Борисівна, 51 рік, госпіталізована з діагнозом: Гіпертонічна хвороба І стадії, ІІ ступеня, ризик помірний. Гіпертонічний криз від 17.11.15 р. ускладнений носовою кровотечею. Цукровий діабет 2 типу, легка форма, стадія субкомпенсації. Діабетична непроліферативна ретинопатія.

Приклад 2. Макаренко Юрій Тимофійович, 79 років, госпіталізований із діагнозом: ІХС. Дифузний кардіосклероз. СН І ФК ІІ. Вторинна артеріальна гіпертензія ІІ ст., ІІ ст., ризик 4. Цукровий діабет 2 типу, середнього ступеня тяжкості, стадія субкомпенсації. Діабетична нефропатія ІІ ст. Діабетична препроліферативна ретинопатія. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок, ІІ стадія.

АГ було діагностовано, якщо систолічний артеріальний тиск (АТ) перевищував 140 мм.рт.ст., а діастолічний - 90 мм.рт.ст. (Протокол надання медичної допомоги хворим із гіпертонічною хворобою І, ІІ, ІІІ стадії, затверджений Наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436).

Діагноз ЦД було встановлено в обох пацієнтів на основі визначеної глікемії натще, яка перевищувала 6,1 ммоль/л при декількох вимірюваннях.

У другого хворого встановлено І стадію хронічної серцевої недостатності (згідно класифікації Асоціації кардіологів України, 2006 р.) та ІІ функціональний клас (за критеріями NYHA - Нью-Йоркської Асоціації Серця).

У комплексній терапії, призначався телмісартан (Телмісартан-Тева виробництва "TEVA") в дозі 40 мг та 80 мг один раз на добу. Чебаненко Ада Борисівна приймала 40 мг, а Макаренко Юрій Тимофійович - 80 мг телмісартану на добу.

Пацієнти були обстежені за допомогою загальних клінічних, біохімічних, інструментальних методів. Для оцінки дисфункції ендотелію визначено рівень ET-1.

В обох пацієнтів було діагностовано комбіновану дисліпідемію, яка є найбільш характерною для осіб із поєднанням АГ та ЦД 2 типу і характеризується підвищення рівня загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

Таблиця 1

Показники ліпідного спектру крові у пацієнтів із АГ та ЦД 2 типу

Показник	Одиниці виміру	I хворий	II хворий
ЗХС	ммоль/л	5,96	6,92
ТГ	ммоль/л	2,89	3,97
ЛПВЩ	ммоль/л	1,3	1,11
ЛПНЩ	ммоль/л	3,34	3,99

Для оцінки діабетичної нефропатії (ДН) було визначено концентрацію альбуміну в сечі та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). На сьогодні стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) та ДН не розділяють, при цьому ведучою характеристикою ДН являється ШКФ.

У I хворого діагностовано I стадію ДН (ШКФ > 90 мл/хв., гіперфункцію нирок, нормаальбумінурію); у II пацієнта - II стадію ДН (60 < ШКФ < 90 мл/хв., мікроальбумінурію).

Було визначено рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) як предиктора серцево-судинних ускладнень у хворих із ЦД 2 типу.

Таблиця 2

Маркери діабетичної нефропатії

Показник	Одиниці виміру	I хворий	II хворий
Концентрація альбуміну в сечі	мг/л	17	110
ШКФ	мл/хв	92	75
HbA1c	%	7,1	7,4

Для оцінки дисфункції ендотелію було визначено рівень ET-1 на першу та двадцяту добу госпіталізації.

Таблиця 3

Показники ET-1 під впливом лікування

Показник	Одиниці виміру	I хворий	II хворий
ET-1 (1 доба)	нг/мл	8,5	14,3
ET-1 (20 доба)	нг/мл	6,3	9,8

Під впливом лікування телмісартаном у дозі 40 мг/добу у I хворого спостерігалось зниження ЕТ-1 із 8,5 % до 6,3 % (на 25,9 %).

У II хворого, якому було призначено телмісартан у дозі 80 мг/добу, рівень ЕТ-1 зменшився із 14,3 % до 9,8 % (на 31,5 %)

До того ж, в обох хворих було відмічено прямо пропорційну залежність між рівнем ЕТ-1 та ЗХС, атерогенними ліпопротеїдами, концентрацією альбуміну в сечі, HbA1c і обернено пропорційну залежність між рівнем ЕТ-1 та антиатерогенними ліпопротеїдами і ШКФ.

Отже, даний спосіб дає можливість визначення добової дози антигіпертензивного препарату в залежності від рівня ЕТ-1.

Таким чином, у хворих із АГ та ЦД 2 типу при підвищенні рівня ЕТ-1 у сироватці крові до 10 нг/мл рекомендовано призначати 40 мг телмісартану на добу. Доцільним є прийом телмісартану у добовій дозі 80 мг на добу, якщо рівень ЕТ-1 перевищує 10 нг/мл. Рекомендованим є використання ЕТ-1 в якості маркеру дисфункції ендотелію, до того ж його рівень корелює із ступенем тяжкості ЦД 2 типу, стадією АГ, показниками ДН, рівнем атерогенних ліпопротеїдів. Це дозволяє удосконалити діагностику і лікування, а також зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, прогресування ДН у пацієнтів із АГ та ЦД 2 типу. Метод рекомендований для використання у лікувальних закладах.

20 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу, що включає призначення препарату телмісартан на фоні загальноприйнятої схеми лікування, який **відрізняється** тим, що добову дозу препарату телмісартан визначають для пацієнтів в залежності від рівня ендотеліну-1, а саме для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, яка не перевищує 10 нг/мл, добова доза цього препарату становить 40 мг, а для пацієнтів із концентрацією ендотеліну-1, що перевищує 10 нг/мл, добова доза становить 80 мг.

2. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу за п. 1, який **відрізняється** тим, що концентрацію ендотеліну-1 визначають кількісно у сироватці крові пацієнта радіоімунним методом за стандартною методикою.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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