



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86273** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2013 07389</p> <p>(22) Дата подання заявки: 11.06.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.12.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.12.2013, Бюл.№ 24</p>	<p>(72) Винахідник(и): Литвиненко Наталія Володимирівна (UA), Кривчун Анжеліна Михайлівна (UA), Пінчук Вікторія Анатоліївна (UA), Силенко Галина Ярославівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): Литвиненко Наталія Володимирівна, вул. Сінна, 43, кв. 1, м. Полтава, 36039 (UA), Кривчун Анжеліна Михайлівна, вул. Красіна, 118/2, к. 1, кв. 169, м. Полтава, 36023 (UA), Пінчук Вікторія Анатоліївна, вул. Красіна, 116/2, к. 2, кв. 100, м. Полтава, 36023 (UA), Силенко Галина Ярославівна, вул. Ціолковського, 40, кв. 84, м. Полтава, 36023 (UA)</p>
--	---

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії включає виявлення факторів ризику розвитку гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії, клініко-діагностичні обстеження, для підтвердження наявності гіпертонічної хвороби, з наступним призначенням лікувальних засобів. Додатково визначають поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу, а як лікувальний засіб призначають блокатор рецепторів ангіотензину II першого типу, кандесартан, в початковій дозі, адекватній визначеному генотипу, достатній для одержання позитивного ефекту, та виконують моніторинг артеріального тиску та клінічного стану хворого.

UA 86273 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до нервових хвороб, і може бути використана для профілактики гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії як в стаціонарних умовах, так і в амбулаторних.

Енцефалопатія - це збірний термін, що визначає будь-яке незапальне ураження головного мозку, яке характеризується дифузними дрібновогнищевими змінами тканини мозку дистрофічного характеру. Гіпертонічна дисциркуляторна енцефалопатія займає особливе місце серед різних форм церебральної судинної патології. Вона виникає на фоні артеріальної гіпертензії і характеризується дифузним порушенням мозкового кровообігу. Підвищений артеріальний тиск мають майже 44 % дорослого населення (Свіщенко Є.П., Сіренко Ю.М., Смірнова І.П., 2005), 63,7 % цереброваскулярних захворювань зумовлені артеріальною гіпертензією (АГ) (Мищенко Т.С., 2010). Гіпертензивні зміни судинної системи та речовини мозку супроводжуються розвитком церебральних порушень, їхні клінічні прояви залежать від ступеня вираженості, тривалості та перебігу АГ (Головченко Ю.І., 2005; Зозуля І.С., Боброва В.І., 2005., Мачерет Є.Л., 2007).

Артеріальна гіпертензія займає перше місце серед модифікованих факторів, на які можна і потрібно впливати для зниження росту цереброваскулярних захворювань. Цереброваскулярна патологія, як і інші судинні хвороби, належить до мультифакторної патології, зумовленої взаємодією зовнішніх і внутрішніх чинників: генетичних і метаболічних (Зозуля І.С., 2010). Останнім часом збільшилась кількість даних, які свідчать про наявність генетичної схильності до розвитку гіпертонічної хвороби. На першому місці серед генів, структурний поліморфізм яких обумовлює розвиток гіпертрофії міокарду та судинної стінки, знаходяться гени білків ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та гени інших факторів росту і регуляторних пептидів, які приймають участь у передачі гіпертрофічних стимулів.

Одним із основних напрямків виявлення спадкових факторів, що визначають схильність до несприятливого перебігу судинних хвороб, є вивчення поліморфізму генів, продуктами експресії яких є білки ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (Минушкіна Л.О., 2003). Функція цієї системи, з позицій молекулярної генетики, визначається рівнем ангіотензину II, який може залежати від генів реніну, ангіотензиногену і ангіотензинперетворюючого ферменту, а також щільності та функціональної активності рецепторів ангіотензину II.

Ангіотензин II - є кінцевим продуктом ренін-ангіотензинової системи (РАС) і відіграє провідну роль у пошкодженні органів при артеріальній гіпертензії. Встановлені механізми несприятливого впливу ангіотензину II в патогенезі судинних захворювань - посилення оксидантного стресу, зменшення рівнів оксиду азоту, збільшення вмісту цитокінів, молекул адгезії і факторів росту, медіаторів запального процесу у стінці судин, а, відповідно, підвищення активності ангіотензину II у тканинах.

Відомий спосіб лікування та/або профілактики дисциркуляторної енцефалопатії, що включає пероральний прийом комбінованого лікарського препарату вінпоцетину та пірацетаму (Пат. 34691, МПК А61Р 9/10, А61Р 25/00. Спосіб лікування та/або профілактики дисциркуляторної енцефалопатії, транзиторних ішемічних атак та ішемічного інсульту / Закрите акціонерне общество "КАНОНФАРМА ПРОДАКШН" (RU). - № u2007144574 заявл. 21.12.2007, опубл. 26.08.2008, бюл. № 16).

Однак відомий спосіб не враховує індивідуальної варіабельності, що у подальшому може ускладнювати клінічний перебіг гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб профілактики гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії, що включає виявлення факторів ризику розвитку гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії клініко-діагностичні обстеження хворих для підтвердження наявності гіпертонічної хвороби та призначення лікувальних засобів, а саме невеликих доз пролонгованих форм антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ, бета-блокаторів та тіазидних діуретиків та препаратів з вазоактивними, нейропротекторними та метаболічними властивостями та ноотропних препаратів на ранніх стадіях гіпертонічної хвороби, засноване на сучасних принципах, що забезпечує зменшення коливань артеріального тиску, профілактичну дію та сповільнення темпу прогресування розвитку гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії. (Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: возможности профилактики / Е. В. Ощепкова // Атмосфера. Кардиология.-2003. - № 3. - С. 14-18).

Проте, відомий спосіб має недостатній ступінь ефективності, обумовлений тим, що призначення лікувальних засобів здійснюють без урахування генотипу рецепторів ангіотензину II хворих, таке нераціональне використання медикаментозної гіпотензивної терапії може ускладнювати клінічний перебіг гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб профілактики гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії шляхом удосконалення відомого, досягти визначення

поліморфних варіантів генів рецепторів ангіотензину II першого типу та призначення лікувального засобу, відповідно до визначеного генотипу, забезпечити підвищення ступеню ефективності профілактики ускладнень гіпертонічної хвороби та підвищення якості життя пацієнтів.

5 Поставлену задачу вирішують у способі профілактики гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії, що включає виявлення факторів ризику розвитку гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії, клініко-діагностичні обстеження, для підтвердження наявності гіпертонічної хвороби, з наступним призначенням лікувальних засобів, згідно з корисною моделлю, додатково визначають поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу, а як лікувальний засіб
10 призначають блокатор рецепторів ангіотензину II першого типу, кандесартан, в початковій дозі, адекватній визначеному генотипу, достатній для одержання позитивного ефекту, та виконують моніторинг артеріального тиску та клінічного стану хворого.

Кандесартан - один з блокаторів рецепторів ангіотензину II першого типу, з доведеною ефективною до відношення до зниження серцево-судинної смертності та госпіталізації при
15 хронічній серцевій недостатності при використанні з основною терапією. Принциповий механізм дії блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) полягає в селективній блокаді рецепторів ангіотензину II першого типу, на відміну від інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), які блокують каскад ренін-ангіотензинової системи на етапі утворення ангіотензину II. Препарати з групи БРА забезпечують зменшення загального периферичного опору судин, дуже
20 поступове та стійке зниження рівня артеріального тиску, що наближує їх до "еталонних" засобів лікування артеріальної гіпертонії.

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином.

Спочатку виконують стандартизоване суб'єктивне та об'єктивне обстеження пацієнта, виявлення факторів ризику розвитку гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії, вивчення
25 особистого і родинного анамнезу, тривалість і характер перебігу АГ, клініко-неврологічний огляд, загально-клінічне обстеження для підтвердження наявності гіпертонічної хвороби.

Для визначення генотипу поліморфної ділянки (A1166C) гена судинного рецептора АТІР беруть 2 мл крові з ліктьової вени. Як стабілізатор використовують гепарин. Виділення геномної ДНК проводять методом фенол-хлороформної екстракції. Поліморфну ділянку гена рецептора АТІР ампліфікують методом полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Терцик" ("ДНК-Технологія", Москва). Поліморфні варіанти ідентифікують подальшим рестрикційним аналізом. Як маркер молекулярної ваги ДНК використовують ДНК лямбда-фага, розрізану рестриктазою Bst 1. Продукти розщеплення розділяють за допомогою електрофорезу в 6 % поліакриламідному гелі. Гель фарбують етидіумом бромідом із подальшою візуалізацією
30 результатів в УФ-світлі. Після визначення генотипу пацієнта призначають кандесартан в початковій дозі 4-8 мг, адекватній визначеному генотипу, один раз на добу вранці та виконують моніторинг артеріального тиску та клінічного стану хворого.

Приклад

Хвора 46 р. Діагноз: гіпертонічна хвороба II. Гіпертензивне серце. СНІ. Госпіталізована в
40 терапевтичне відділення 4 клінічної лікарні м. Полтави 16.04.2010 р. зі скаргами на головний біль, загальну слабкість, підвищення артеріального тиску до 180/100. Хворіє гіпертонічною хворобою близько 5 років. Мати, батько хворіли гіпертонічною хворобою.

Діагноз при госпіталізації: артеріальна гіпертензія.

Об'єктивно: загальний стан збуджений, гіперемія шкіри обличчя. В легенях везикулярне
45 дихання. Артеріальний тиск АТ 180/100, синусова тахікардія, серцебиття 86-90 в 1 хв. Живіт м'який, безболісний, печінка не збільшена. Набряків немає.

Були проведені клініко-діагностичні обстеження:

Загальний аналіз крові, сечі, біохімія крові без патологічних змін; ЕКГ - ритм синусовий. ЧСС - 82 в 1 хвилину. ЕВС відхилена вліво. Гіпертрофія лівого шлуночка. ЕХОКС - ознаки гіпертрофії
50 лівого шлуночка. УЗД нирок - без особливостей. РЕГ - підвищення тону судин. Огляд окуліста - ангіопатія сітківки. Огляд невропатолога - ознаки ХДЕ II на фоні підвищеного артеріального тиску.

При дослідженні поліморфізму гена рецептора ангіотензину II визначений генотип СС. Діагноз після проведення всебічних обстежень: артеріальна гіпертензія II ступеня.

55 Хвора була пролікована запропонованим способом профілактики гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії.

Лікування проводили кандесартаном в дозі 8 мг на добу, відповідно до визначеного генотипу, та виконували моніторинг артеріального тиску та клінічного стану хворої. Протягом 2 тижнів був досягнутий рівень артеріального тиску 140/90 мм рт. ст., який зберігався протягом
60 подальшого лікування.

Запропонованим способом профілактики гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії проліковано 30 пацієнтів віком 40-50 років. Аналіз результатів лікування свідчить про ефективність запропонованого способу.

5 Так, у більшості хворих (74 %) після лікування було відмічено достовірне поліпшення самопочуття вже на 3-4 день від початку лікування. Припинилися скарги на головний біль, серцебиття, слабкість, покращився загальний стан, настрій. Виявлені позитивні зрушення показників системної геодинаміки. Підвищилась толерантність до фізичних навантажень.

10 Виходячи з вище викладеного, можна зробити висновок, що спосіб профілактики гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії, відповідає поставленій задачі і забезпечує підвищення ступеня ефективності профілактики ускладнень гіпертонічної хвороби та підвищення якості життя пацієнтів за рахунок визначення поліморфізму гену рецептора ангіотензину II першого типу, та призначення як лікувального засобу блокатора рецепторів ангіотензину II першого типу, кандесартану, в початковій дозі, адекватній визначеному генотипу, достатній для одержання позитивного ефекту.

15 Позитивний ефект полягає в тому, що застосування кандесартану в пацієнтів саме із генотипом СС приводить до оптимального гіпотензивного ефекту, позитивної динаміки в неврологічному статусі та покращення церебральної гемодинаміки. Використання клініко-генетичного підходу до вибору лікувальної тактики максимально скорочує час вибору препарату та сприяє ефективній профілактиці цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ).

20 Запропонований спосіб лікування впроваджений в діяльність неврологічних відділень 3 та 4 клінічних лікарень м. Полтави, Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25 Спосіб профілактики гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії, що включає виявлення факторів ризику розвитку гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії, клініко-діагностичні обстеження, для підтвердження наявності гіпертонічної хвороби, з наступним призначенням лікувальних засобів, який **відрізняється** тим, що додатково визначають поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу, а як лікувальний засіб призначають блокатор рецепторів ангіотензину II першого типу, кандесартан, в початковій дозі, адекватній визначеному генотипу, достатній для одержання позитивного ефекту, та виконують моніторинг артеріального тиску та клінічного стану хворого.

30

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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