



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **73953** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61K 33/00**  
**G01N 33/48** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2012 04383</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>09.04.2012</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.10.2012</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.10.2012, Бюл.№ 19</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Литвиненко Наталія Володимирівна (UA), Кривчун Анжеліна Михайлівна (UA), Паленка Олена Євгеніївна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>Литвиненко Наталія Володимирівна, вул. Сінна, 43, кв. 1, м. Полтава, 36000 (UA), Кривчун Анжеліна Михайлівна, вул. Красіна, 118/2, кор. 1, кв. 169, м. Полтава, 36000 (UA), Паленка Олена Євгеніївна, вул. Котляревського, 10, кв. 26, м. Полтава, 36000 (UA)</b></p>
--	---

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування гіпертонічної дисциркульторної енцефалопатії включає застосування препарату кандесартан. Попередньо визначають поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу і призначають препарат носіям генотипу CC.

UA 73953 U



Запропонована корисна модель належить до галузі медицини, а саме лікування нервових хвороб. Може бути використана при лікуванні кардіоваскулярних хвороб, зокрема гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії.

5 Серед різних форм церебральної судинної патології особливе місце займає гіпертонічна енцефалопатія. Енцефалопатія - це збірний термін, що визначає будь-яке незапальне ураження головного мозку, яке характеризується дифузними дрібновогнищевими змінами тканини мозку дистрофічного характеру. Вона виникає частіше на фоні артеріальної гіпертензії і характеризується дифузним порушенням мозкового кровообігу. 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.

15 Ангіотензин-II - є кінцевим продуктом 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.

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

Після комплексного епідеміологічного, молекулярно-біологічного, клінічного, нейропсихологічного та інструментального обстежень, доведено, що для пацієнтів із генотипом СС характерний ранній вік виникнення артеріальної гіпертензії та гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії і тяжкий перебіг енцефалопатії (Кривчун А. М. Вплив поліморфізму генів рецепторів ангіотензину II першого типу на клінічний перебіг та лікування гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії: дис...доктора мед. н.: 14.01.15 / Кривчун Анжеліна Михаїлівна. - Полтава, 2011. - 198 с.).

35 Базуючись на результатах подальших досліджень, уперше встановлена залежність клінічного ефекту кандесартану в комплексній терапії хворих на ГДЕ II стадії від структури гена рецептора АТ1R. Позитивна динаміка об'єктивних неврологічних симптомів після лікування кандесартаном переважала у хворих із генотипом СС. Так, достовірне зниження високих сухожилкових рефлексів, помірних патологічних кистьових і ступневих рефлексів спостерігали у носіїв генотипу СС. Подібну залежність спостерігали при аналізі наявності субкотрикаральних знаків, проявів динамічної та статичної атаксії.

40 Відомий спосіб (Патент 10454 UA, МПК А61К 31/00; А61К 31/00. Спосіб диференційованої діагностики гіпертонічної хвороби та нейроциркуляторної дистонії гіпертензивного типу у хворих віком 18-30 років /Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Кушнір С.М.; Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України (UA). - №и 200504134; Заявл. 29.04.2005; Опубл. 15.11.2005; Бюл. № 11/2005) передбачає реєстрацію показників серцево-судинної системи пацієнта та одержання висновку про наявність гіпертонічної хвороби та нейроциркуляторної дистонії за емпірично підібраним показником.

45 Найбільш близьким аналогом до запропонованого є спосіб підбору раціонального лікування гіпертонічної енцефалопатії, що полягає у біохімічному дослідженні крові, в процесі якого визначають активність  $\alpha$ -1-інгібітора протеїназ ( $\alpha$ -1-ІП). Активність  $\alpha$ -1-ІП визначають у сироватці крові до і після манжетової проби (МП). При відсутності підвищення активності  $\alpha$ -1-ІП після МП прогнозують несприятливий перебіг гіпертонічної хвороби, який проявляється у розвитку або наявності дисфункції ендотелію судин (Патент 46273 А UA, МПК А61В 5/02. Спосіб прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби /Самохіна Л. М., Хасанова Х. Д., Коваль С. М., Милославський Д. К., Гольдрін С. М.; Інститут терапії Академії медичних наук України (UA). - № 2001053651; Заявл. 29.05.2001; Опубл. 15.05.2002; Бюл. № 5/2002).

Недоліком відомих способів є нераціональне використання медикаментозної гіпотензивної терапії, без урахування індивідуальної варіабельності, що у подальшому може ускладнювати клінічний перебіг гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування у якому дослідивши зв'язок поліморфізму генів рецепторів ангіотензину-II першого типу з етіологією, патогенезом, клінічним перебігом та лікуванням гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії.

5 Поставлена задача вирішується створенням способу лікування гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії, що включає застосування препарату кандесартан для блокування рецептора ангіотензину II першого типу, у якому, згідно з корисною моделлю, для раціонального призначення терапії попередньо визначають поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу и призначають препарат носіям генотипу СС.

Спосіб здійснюють наступним чином:

10 Для визначення генотипу поліморфної ділянки (A1166C) гена судинного рецептора АТІР береться 2 мл крові з ліктьової вени. У ролі стабілізатора 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. У ролі маркера молекулярної ваги ДНК використовують ДНК лямбда-фага, розрізану рестриктазою Bst 1. Продукти розщеплення розділяються за допомогою електрофорезу в 6 % поліакриламідному гелі. Гель фарбується етидіумом бромідом із подальшою візуалізацією результатів в УФ-світлі.

15 Визначивши генотип пацієнта, хворим на гіпертонічну дисциркуляторну енцефалопатію з генотипу СС призначають наступну схему лікування:

20 Кандесартан призначають дозою 4-16 мг (середня добова доза  $10,0 \pm 1,4$  мг) один раз за добу, вранці, в ролі монотерапії. До схеми лікування також входить кавінтон по 2,0 мл. 0,5 % розчину в/в крапельно № 10 із подальшим уживанням таблеток по 0,0005г 3 рази за день протягом 20 днів; пірацетам по 10 мл 20 % розчину в/в струминно №10 із переходом на пероральне вживання по 0,4 г 3 рази за день протягом 20 днів; нейровітан 1 таб. 3 рази за день - 30 днів.

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

30 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 ЦВЗ.

### 35 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії, що включає застосування препарату кандесартан для блокування рецептора ангіотензину II першого типу, який **відрізняється** тим, що для раціонального призначення терапії попередньо визначають поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу і призначають препарат носіям генотипу СС, які є більш чутливими до кандесартану.

---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

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