



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59186 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 48/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕНОПАРЕНХІМНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПУ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

1

2

(21) u201011580

(22) 29.09.2010

(24) 10.05.2011

(46) 10.05.2011, Бюл.№ 9, 2011 р.

(72) КАЙДАШЕВ ІГОР ПЕТРОВИЧ, БОРЗИХ ОКСАНА АНАТОЛІЇВНА, МОРМОЛЬ ІРИНА АНАТОЛІЇВНА, ШЛИКОВА ОКСАНА АНАТОЛІЇВНА

(73) КАЙДАШЕВ ІГОР ПЕТРОВИЧ, БОРЗИХ ОКСАНА АНАТОЛІЇВНА, МОРМОЛЬ ІРИНА АНАТОЛІЇВНА, ШЛИКОВА ОКСАНА АНАТОЛІЇВНА

(57) Спосіб комплексного лікування хворих на ренопаренхімну артеріальну гіпертензію з уражуван-

ням генотипу на фоні хронічного пієлонефриту, що включає вивчення анамнезу та використання лікарських засобів, який **відрізняється** тим, що додатково проводять обстеження хворих для підтвердження діагнозу ниркового захворювання, методом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних проводять визначення генотипу - поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу та призначають лікування за допомогою блокатора ангіотензивних рецепторів - кандесартану цилекситилу в дозі, залежно від визначеного генотипу.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути застосована як в стаціонарних, так і в амбулаторних умовах для лікування ренопаренхімної артеріальної гіпертензії на фоні хронічного пієлонефриту.

Протягом останнього десятиріччя в Україні спостерігається значне зростання захворюваності населення на хвороби нирок, здебільшого за рахунок бактеріально-обумовлених інфекцій, зокрема хронічного пієлонефриту. Від 7,5 до 10% дорослих мають патологічні зміни показників стану органів сечової системи.

Відомий спосіб комплексного підходу до лікування хворих на ренопаренхімну артеріальну гіпертензію полягає у вивченні анамнезу (тривалість розвитку гіпертонії від початку захворювання нирок), змін показників артеріального тиску протягом доби (коливання артеріального тиску протягом доби більше 20 мм рт. ст., високі цифри артеріального тиску вночі), рівня діастолічного тиску (високі цифри діастолічного артеріального тиску свідчать про несприятливий перебіг артеріальної гіпертонії), вивчення ступеня та швидкості появи змін в органах-цільях: серці (товщина міокарда лівого шлуночка), очному дні (ангіопатія та набряк сітківки), ураження мозку (сонливість, головний біль порушення пам'яті, концентрації уваги), прискорений розвиток ниркової недостатності (визначення рівня білка, лейкоцитів та еритроцитів в сечі, креатиніну в крові), та призначення терапії з поступовим підбором дози препарату впродовж 2-4 тижнів [Рекомендації по ліченню артеріальної

гіпертензії // Европейское общество гипертензии и Европейское общество кардиологов.- Милан, 2007].

Недоліком цього способу є необхідність тривалого спостереження за хворими, використання складної апаратури для отримання необхідних результатів обстеження (ехокардіоскопія, електрокардіографія, реоенцефалографія, добове моніторування артеріального тиску, консультації вузьких спеціалістів - невропатолога, окуліста), а також є отримання необхідної інформації після розвитку ураження органів-цільей, ускладнень та незворотних змін в паренхімі нирок. [Коваленко Н.В. Лекарственное лечение артериальной гипертензии. Гипертензивные кризы // Киев: Медкнига, 2008.- 14к4с.].

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб комплексного підходу до лікування хворих на есенціальну артеріальну гіпертонію з застосуванням дослідження алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу у хворих на есенціальну артеріальну гіпертонію, в якій алель С виступає в якості несприятливого прогнозу перебігу есенціальної артеріальної гіпертонії; з генотипами CC, AC асоційовані випадки важкого та середнього ступеня тяжкості перебігу хвороби. Генотип AA зустрічається тільки в групі хворих з легким та середньої важкості ступенем есенціальної артеріальної гіпертонії (Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II первого типа в связи с развитием эссенциальной артериальной гипертензии / Кайдашев И.П.,

UA (19) 59186 (11) (13) U

Борзых О.А., Савченко Л.Г., Расин М.С., и др. // Материали І Національного конгресу «Человек и лекарство - Украина», Київ, 2008.- С.41.

Однак, відомий спосіб має недостатній ступінь ефективності обумовлений відсутністю даних щодо взаємозв'язку поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу для хворих із розвитком та перебігом ренопаренхімної артеріальної гіпертензії з патологією нирок.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб комплексного підходу до лікування хворих на ренопаренхімну артеріальну гіпертензію, шляхом визначення поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу у хворих із перебігом ренопаренхімної артеріальної гіпертонії на фоні ниркової патології, досягти ранньої, досимптомної ідентифікації маркерів несприятливого перебігу і прогнозу захворювання та шляхом призначення адекватної антигіпертензивної терапії, з урахуванням генотипу на початковому етапі розвитку захворювання, усунути необхідність тривалого нагляду за пацієнтом, використання складної апаратури для отримання даних щодо ураження органів-цілей, скоротити тривалість підбору лікарського препарату і визначення його дози та забезпечити підвищення ступеня ефективності лікування даної категорії хворих.

Поставлену задачу вирішують створенням способу комплексного підходу до лікування хворих на ренопаренхімну артеріальну гіпертензію з урахуванням генотипу на фоні хронічного пієлонефриту, що включає вивчення анамнезу та використання лікарських засобів, який, згідно корисної моделі, відрізняється тим, що додатково проводять обстеження хворих для підтвердження діагнозу ниркового захворювання, методом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних проводять визначення генотипу - поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу та призначають лікування за допомогою блокатора ангіотензивних рецепторів - кандесартану цилекситилу в дозі, залежно від визначеного генотипу.

Спосіб здійснюється таким чином: проводиться обстеження хворих для підтвердження діагнозу ниркового захворювання та ренопаренхімної артеріальної гіпертензії, потім проводять дослідження алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу методом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних методом фенол-хлороформної екстракції, ампліфікації поліморфної ділянки ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Терцик" (Москва). Після отримання результатів прогнозують перебіг ренопаренхімної артеріальної гіпертонії згідно отриманих даних про відповідний генотип - AA, AC, CC. Враховуючи генотип, призначають кандесартан в дозі: AA-24мг, AC-12мг, CC-8мг. Аналізують дані про ефективність терапії по адекватній корекції артеріального тиску та покращенню клінічного стану хворих. На підставі визначеного генотипу дають рекомендації щодо корекції способу життя, дієтичні рекомендації, за умови генотипу CC/AA пропонують обсте-

ження членів родини для виявлення несприятливого, щодо розвитку АГ, генотипу та планування профілактичних заходів.

Після проведених досліджень можна зробити висновок, що серед хворих на ренопаренхімну артеріальну гіпертензію достовірно більша частота алеля А та генотипів AA, AC порівняно з особами контрольної групи. Відзначено вищий рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску, старший вік виникнення гіпертензії, більшу тривалість захворювання нирок та тяжчий перебіг артеріальної гіпертензії у хворих з генотипом AA та AC. Найкращий ефект гіпотензивної терапії досягнуто в групі пацієнтів з генотипом AA, потім AC та CC. У групі хворих з генотипом CC, що мала нижчий рівень показників артеріального тиску, відмічено меншу чутливість до лікування. Кандесар був ефективний у хворих з генотипом AA в дозі 24мг; AC - 12мг; CC - 8мг. Погіршення стану, непереносимості препарату, неефективність препарату не відмічали в жодному випадку.

Клінічні приклади підбору гіпотензивного лікування запропонованим способом наводяться нижче.

Приклад 1

Хворий П., 47 років, діагноз: Ренопаренхімна артеріальна гіпертонія II ступень, II стадія. ХХН - II. Хронічний вторинний пієлонефрит, рецидивуючий перебіг, фаза нестійкої ремісії, ХНН 0. Госпіталізований в терапевтичне відділення І МКЛ м. Полтава 11.04.2010, № історії хвороби 9645. При госпіталізації скаржиться на головний біль, загальну слабкість, болі в ділянці серця, болі в поперековій ділянці, нічне сечовиділення, набряки на обличчі, ногах. Хворіє на хронічний пієлонефрит впродовж 15 років, артеріальна гіпертонія - 7 років, вік розвитку гіпертонії 31 років, давність захворювання на момент розвитку гіпертонії 8 роки. Артеріальний тиск підвищується до 190/110 мм рт. ст. Загальний стан середньої важкості, шкіра бліда, пастозність обличчя, гомілок. АТ 180/110 мм рт. ст., пульс 82 ударів за хвилину. Межі серця при перкусії розширені вліво на 1,5 см. При аускультатії серцева діяльність ритмічна, звучність тонів дещо ослаблена, акцент II тону над аортою. Органи дихання, шлунково-кишковий тракт - без патологічних особливостей. Селезінка, нирки не пальпуються. Симптом постукування слабо позитивний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне, до 1,5 л за добу. При обстеженні - загальний аналіз крові без патологічних змін, при дослідженні сечі виявлені помірна протеїнурія - до 0,033г/л, знижена питома вага сечі -1008. Біохімічний аналіз - глюкоза крові 3,7 ммоль/л, загальний білок - 63 г/л; білірубін 16-4-12 мкмоль/л; тимолова проба 2,4; холестерин 4,8; β - ліпопротеїди 50; креатинін 90 мкмоль/л; сечовина 8,7 ммоль/л. Проба Реберга: клубочкова фільтрація - 122 мл/хв., канальцева реабсорбція 98%. Дослідження сечі на стерильність - бак. флора не виділена. УЗД нирок: розміри нирок - п.н. 9,5*5,2; паренхіма стончена - 1,6; л.н. 8,6*4,3, паренхіма - 1,5 см; ЧМС ущільнена. ЕКГ - ритм синусовий, навантаження на лівий шлуночок. ЕКС - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, ФВ 52%. РЕГ - підвищений тону судин, порушений плин крові. Огляд

окуліста - ангіопатія сітківки. Огляд невропатолога - гіпертензивна дисциркуляторна енцефалопатія, II ст. При дослідженні поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II виявлений генотип AA. При проведенні лікування досягнутий середній рівень АТ 150/90 мм рт. ст. впродовж 14 діб, кандесартан призначали в дозі 8 мг/добу.

Приклад 2

Хворий В., 65 років, діагноз: Ренопаренхімна артеріальна гіпертонія I ступень, II стадія. ХХН – II. Хронічний вторинний пієлонефрит, прихований перебіг, фаза загострення, ХНН -0. Поступив в терапевтичне відділення I МКЛ м. Полтава 10.03.2010, № історії хвороби 9557. Скарги на головокружіння, шаткість при ходьбі, загальну слабкість, потіння, болі в ділянці серця, погіршення зору, набряки на обличчі. Хворіє на хронічний пієлонефрит впродовж 25 років, артеріальна гіпертонія - 20 років, вік розвитку гіпертонії - 40 років, давність захворювання на момент розвитку гіпертонії 5 років. Артеріальний тиск підвищується до 180/110 мм рт. ст. Загальний стан середньої важкості, шкіра звичайного кольору, пастозність обличчя. Температура тіла - 37,3° С, АТ 160/90 мм рт. ст., пульс 86 ударів за хвилину. Межі серця при перкусії розширені вліво на 1 см. При аускультатії серцева діяльність ритмічна, звучність тонів дещо ослаблена, акцент II тону над аортою. Органи дихання, шлунково-кишковий тракт - без патологічних особливостей. Селезінка, нирки не пальпуються. Симптом постукування негативний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне, до 1,2 л за добу. При обстеженні - загальний аналіз крові еритроцити - $4,7 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобін 135 г/л; кольоро-

вий показник 0,97; лейкоцити $9,9 \cdot 10^9/л$; нейтрофіли паличкоядерні 7%, сегментоядерні 60%; моноцити 8%, еозинофіли 1%, лімфоцити 24%, ШЗЕ 27 мм/г. При дослідженні сечі виявлені помірна протеїнурія - до 0,045 г/л, питома вага сечі - 1013, епітелій плоский - 1-3 в п/зору, лейкоцити 25-30 в п/зору, еритроцити 1-3 в п/зору, циліндри, солі, бактерії - не знайдено. Проба Нечипоренка: лейкоцитів - 12000, еритроцитів - 2250, циліндрів 14. Проба Зимницького - коливання питомої ваги - 1008-1015, денний діурез 1150, нічний - 500, добовий - 1650. Біохімічний аналіз - глюкоза крові 3,2 ммоль/л. Загальний білок - 75 г/л; білірубін 17-4-13 мкмоль/л; тимолова проба 2,4; холестерин 6,6; β - ліпопротеїди 50; креатинін 122 мкмоль/л; сечовина 8,7 ммоль/л. Проба Реберга: клубочкова фільтрація - 67,22 мл/хв., канальцева реабсорбція 90%. Дослідження сечі на стерильність - негативне. УЗД нирок: розміри нирок - п.н. 9,3*4,4; паренхіма стончена - 1,6; л.н. 8,9*4,2; паренхіма -1,5 см; ЧМС ущільнена. ЕКГ - ритм синусовий, гіпертрофія лівого шлуночка, ішемія задньої стінки. ЕКС - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, ФВ 62%. РЕГ - підвищений тонус судин, порушений плин крові. Огляд окуліста - ангіопатія сітківки. Огляд невропатолога - гіпертензивна дисциркуляторна енцефалопатія, I ст. При дослідженні поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II виявлений генотип AA. При проведенні лікування досягнутий середній рівень АТ 140/90 мм рт. ст. впродовж 14 діб, кандесартан призначали в дозі 24 мг/добу.

В таблиці показана перевага способу, який за-
являється у порівнянні з прототипом.

Таблиця

Контрольні показники	Засоби	
	Спосіб, який пропонується	Відомий спосіб
Необхідність тривалого нагляду за пацієнтом, використання складної апаратури для отримання даних щодо ураження органів-цілей	ні	так
Отримання необхідної інформації для прогнозування перебігу після констатації ураження органів-цілей та розвитку ускладнень	ні	так
Можливість ранньої ідентифікації маркерів несприятливого перебігу і прогнозу захворювання	так	ні
Можливість прийняття рішення про тактику ведення хворого, та особливостях перебігу захворювання при нормальному артеріальному тиску та пограничних рівнях артеріального тиску.	так	ні
Тривалість підбору дози препарату, дні	Одразу після обстеження	2-3 тижн.
Визначення дози препарату	Відразу після обстеження (визначення генотипу)	Титрування, підбір дози 4-32мг, впродовж 2-3 тижн.
Отримання кінцевих цільових рівнів АТ	Прискорюється завдяки точному підбору дози	Триває впродовж 3-12 тижн.
Можливість зменшення побічних явищ	Зменшення вірогідності побічних явищ	Існує вірогідність побічних явищ

Ефективність прогнозування перебігу ренопаренхімної артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок, підбір гіпотензивного лікування та визначення дози для адекватної корекції артеріального тиску на підставі визначення поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу було доведено та підтверджено при комплексному підході до лікування захворювання у 50 хворих.

Таким чином, запропонований спосіб дає можливість комплексного підходу до лікування хворих на ренопаренхімну артеріальну гіпертензію з урахуванням генотипу на фоні хронічного пієлонефриту з урахуванням особливостей перебігу захворювання та визначає тактику лікування відповідною ефективною дозою гіпотензивного препарату.