УКРАЇНА

(19) UA (11) 8536 (13) U

(51) 7 A61K9/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під відповідальність власника патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕНОПАРЕНХІМНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ З УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПУ

1

(21) 20041210750
(22) 27.12.2004
(24) 15.08.2005
(46) 15.08.2005, Бюл. № 8, 2005 р.
(72) Кайдашев Ігор Петрович, Борзих Оксана Анатоліївна, Нерух Ірина Анатоліївна, Шликова Оксана Анатоліївна, Васильєв Володимир Миколайович, Расін Михайло Сахнович
(73) Кайдашев Ігор Петрович, Борзих Оксана Анатоліївна, Нерух Ірина Анатоліївна, Шликова Оксана Анатоліївна, Расін Михайло Сахнович, Васильєв Володимир Миколайович

2

(57) Спосіб лікування ренопаренхімної артеріальної гіпертензії, який **відрізняється** тим, що призначення лікування проводиться на основі визначення генотипу - поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу у хворих з тубулоінтерстиціальними захворюваннями нирок.

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

Відомо, що ренопаренхімна артеріальна гіпертензія характеризується широкою розповсюдженістю, високим ризиком тяжких уражень життєво важливих органів, прихованим перебігом, часто задовільним самопочуттям хворих, значним підвищенням рівня артеріального тиску (більше діастолічного), що ведуть до порушення працездатності, високої смертності серед хворих молодого віку.

Відомий спосіб лікування ренопаренхімної артеріальної гіпертензії за допомогою еналаприлу, який призначають в дозі 10мг/добу для постійного вживання [Дядык А.И. Современные подходы к лечению артериальной гипертонии.- Методические рекомендации. - Донецк, Регион, 2000. - С.32].

Недоліком цього способу є частий розвиток ускладнень внаслідок прийому еналаприлу: нудота, діарея, головокружіння, гіпотонія, що має ортостатичний характер, в окремих випадках - кашель, і навіть ангіоневротичний набряк. Це обмежує використання даного препарату у хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень, бронхіальною астмою. Препарати цієї групи не діють на різні ферменти (хімаза, катепсін G, тканинний активатор плазминогена, тонін і хімостатинчутливий ангіотензин II - генеруючий ензим), які впливають на утворення ангіотензину II. Крім того, при довготривалому прийомі, спостерігається тенденція до нормалізації плазменого рівня ангіотензина II, який пов'язують з реактивним підвищенням концентрації реніна і ангіотензина I.

Найбільш близьким є спосіб підбору лікування ренопаренхімної артеріальної гіпертензії за допомогою кандесару у хворих з діабетичними і недіабетичними паренхіматозними захворюваннями нирок [Лечение артериальной гипертензии при паренхиматозных заболеваниях почек. / Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф., Хоменко М.В., Паниотов П.Л., Зборовский С.Р., Ракитская И.В. // Здоров'я України. - 2004. - №6. - С.28-29].

Підбір дози кандесару здійснюється методом титрування в дозі від 4 до 32мг/добу. Лікування розділялось на дві фази: 2-3 тижневу фазу титрування дози препарату та 12-ти тижневу фазу підтримуючої терапії.

Суттєвим недоліком цього способу є сам метод титрування, що вимагає багато часу; великий розбіг початкової дози препарату (4-32мг/добу); також відсутність даних щодо хворих з тубулоінтерстиціальними захворюваннями нирок.

В основу корисної моделі покладено задачу, створення способу призначення адекватної антигіпертензивної терапії хворим на тубулоінтерстиціальні захворювання нирок з урахуванням генотипу.

Поставлена задача вирішується в способі лікування ренопаренхімної артеріальної гіпертензії за допомогою блокаторів ангіотензинових рецепторів I типу, в якості блокатора ангіотензинового

(19) UA (11) 8536 (13) U

рецептора використовується кандесар в початковій дозі, яка залежить від визначеного генотипу, а саме: АА - 4мг, АС - 8мг, СС - 12мг, при цьому здійснюється моніторинг артеріального тиску та вивчення клінічного стану хворого.

Спосіб здійснюється таким чином:

1) проводиться обстеження хворих для підтвердження діагнозу ниркового захворювання та ренопаренхімної артеріальної гіпертензії;

2) проводять дослідження алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена судинного рецептора до ангіотензина II першого типу методом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних мотодом фенол-хлороформної екстракції, ампліфікації поліморфної ділянки ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Терцик" (Москва);

3) після отримання результатів призначають кандесар, згідно отриманих даних про відповідний генотип - АА - 4мг, АС - 8мг, СС-12мг;

4) аналізують дані про ефективність терапії по адекватній корекції артеріального тиску та покращенню клінічного стану хворих.

Ефективність лікування ренопаренхімної артеріальної гіпертензії на тлі хронічного пієлонефриту запропонованим способом була доведена серед 15 хворих.

Для проведення гіпотензивної терапії хворим призначали кандесартан цилексетил в початковій дозі 4-8мг, за необхідності корегували дозу препарату до 8-16мг на добу одноразово. Хворих оглядали щоденно впродовж перших двох тижнів, потім щомісяця впродовж півроку. За критерії оцінки гіпотензивного ефекту препарата використовували динаміку систолічного та діастолічного АТ, додатково оцінювали суб'єктивну і об'єктивну переносимість препарату, усунення суб'єктивних неприємних проявів хвороби (головний біль, головокружіння, втомлюваність, зниження працездатності). Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

За дозою кандесара, призначення якої потребували хворі, пацієнти були розподілені на 3 групи: 4-8 мг/добу; 12-16мг/добу; хворі, які потребували комбінованої терапії (додавали гіпотиазід 25мг/добу - 2 випадки, амлодіпін 10мг/добу - 1 випадок за показаннями). Серед хворих 2 і 3 груп носії алелю С становили 70% і 100% відповідно. Всі хворі добре переносили лікування, адекватна корекція артеріального тиску досягнута впродовж 10-14 днів у 75% хворих; впродовж 6 місяців у всіх хворих. Погіршення стану, непереносимість препарату, неефективність лікування не відмічали в жодному випадку.

Клінічні приклади підбору гіпотензивного лікування з використанням запропонованого способу наводяться нижче.

Приклад 1.

Хворий Д., 25 років. Діагноз: Ренопаренхімна артеріальна гіпертонія II ступень, II стадія. Хронічний пієлонефрит, прихований перебіг, фаза загострення, ХНН I. Сольовий діатез. Поступив в терапевтичне відділення I МКЛ м. Полтави 16.04.2004, № історії хвороби 2641. При госпіталізації скаржився на головний біль, головокружіння, загальну слабкість, болі в ділянці серця, погіршення зору, болі в поперековій ділянці, нічне сечовиділення, набряки на обличчі, ногах. Хворіє на хронічний пієлонефрит впродовж 5 років, артеріальна гіпертонія - 4 років, вік розвитку гіпертонії 21 рік, давність захворювання на момент розвитку гіпертонії 5 років. Артеріальний тиск підвищується до 160/100мм рт. ст. Загальний стан середньої важкості, шкіра бліда, пастозність обличчя. АТ 140/100мм рт. ст., пульс 68 ударів за хвилину. Межі серця при перкусії розширені вліво на 1 см. При аускультації серцева діяльність ритмічна, звучність тонів дещо ослаблена, акцент II тону над аортою. Органи дихання, кишково-шлунковий тракт - без патологічних особливостей. Селезінка, нирки не пальпуються. Симптом постукування слабо позитивний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне, до 1,3л за добу. При обстеженні - загальний аналіз крові без патологічних змін, при дослідженні сечі виявленні помірна протеїнурія - до 0,05г/л, знижена питома вага сечі - 1010. Біохімічний аналіз: глюкоза крові 3,3ммоль/л. Загальний білок - 68г/л; білірубін 16-4-12ммоль/л; тимолова проба 2,4; холестерин 4,8; (3 - ліпопротеїди 50; креатинін 114 ммоль/л; сечовина 9,6 ммоль/л. Проба Реберга: клубочкова фільтрація - 54,68 мл/хв., канальцева реабсорція 98%. Дослідження сечі на стерильність - негативна. УЗД нирок: розміри нирок -9,24,5 п.н., паренхіма стончена - 1,6; л.н., паренхіма -1,7 см; ЧМС ущільнена. ЕКГ - ритм синусовий, навантаження на лівий шлуночок. ЕКС - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, ФВ 69%. РЕГ -підвищенний тонус судин, порушений плин крові. Огляд окуліста -ангіопатія сітківки. При дослідженні поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензина II виявлений генотип АС. Призначений кандесар в дозі 8мг/добу. При проведенні лікування досягнутий середній рівень АТ 125/85мм рт. ст. впродовж 4 тижнів.

Приклад 2.

Хворий М., 55 років. Діагноз: Ренопаренхімна артеріальна гіпертонія I ступень, II стадія. Хронічний вторинний пієлонефрит, прихований перебіг, фаза загострення, ХНН 1. Сечокам'яна хвороба. Поступив в терапевтичне відділення МКЛ м. Полтава 13.03.2004, № історії хвороби 1557 . При госпіталізації виказував скарги на головокружіння, шат кісті при ході, загальну слабкість, потіння, болі в ділянці серця, погіршення зору, набряки на обличчі. Хворіє на хронічний пієлонефрит впродовж 30 років, артеріальна гіпертонія -25 років, вік розвитку гіпертонії- 30 років, давність захворювання на момент розвитку гіпертонії 5 років. Артеріальний тиск підвищується до 180/110мм рт. ст. Загальний стан середньої важкості, шкіра звичайного кольору, пастозність обличчя. Температура тіла - 37,3°С, АТ 160/90мм рт. ст., пульс 90 ударів за хвилину. Межі серця при перкусії розширені вліво на 1см. При аускультації серцева діяльність ритмічна, звучність тонів дещо ослаблена, акцент II тону на аортою. Органи дихання, кишково-шлунковий тракт - без патологічних особливостей. Селезінка, нирки не пальпуються. Симптом постукування негативний з обох боків. Сечовипускання

вільне, безболісне, до 1,2л за добу. При обстеженні - загальний аналіз крові: еретроцити $3,7*10^{12}$/л ; гемоглобін 120г/л ; кольоровий показник 0,97 ; лейкоцити $4,9*10^{12}$% ; нейтрофіли паличкоядерні 7% ; сегментоядерні 60% ; моноцити 8%; еозинофіли 1% ; лімфоцити 24% ; ШЗЕ 27мм/г. При дослідженні сечі виявленні помірна протеїнурія - до 0,12 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 по Нечипоренко: лейкоцитів - 14000, еритроцитів - 3450, циліндрів - 15. Проба Зимницького - коливання питомої ваги - 1006-1015, денний діурез 1050, нічний - 500, добовий - 1550мл. Біохімічний аналіз: глюкоза крові 3,5 ммоль/л. Загальний білок - 73 г/л; білірубін 18-4-14мкмоль/л; тимолова проба - 2,6; холестерин - 4,6; -ліпопротеїди - 51; креатинін - 124мкмоль/л; сечовина - 10,7 ммоль/л. Проба Реберга: клубочкова фільтрація - 47,22мл/хв., канальцева реабсорція 95%. Дослідження сечі на стерильність - негативна. УЗД нирок: розміри нирок - п.н. 9,24,5 ; паренхіма стончена- 1,6; л.н. 8,94,2, паренхіма-1,5см; ЧМС ущільнена. В лівій нирці конкремент 0,6d. ЕКГ - ритм синусовий, гіпертрофія лівого шлуночка, ішемія задньої стінки. ЕКС - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, ФВ 42%. РЕГ - підвищенний тонус судин, порушений плин крові. Огляд окуліста - ангіопатія сітківки. Огляд неврапатолога -гіпертензивна дисциркуляторна енцефалопатія, I ст. При дослідженні поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензина II виявлений генотип АС. Призначений кандесар в дозі 16мг. При проведенні лікування досягнутий середній рівень АТ140/90мм рт ст. впродовж 14 діб.

В таблиці 1 показана перевага способу, який заявляється у порівнянні з прототипом.

Таблиця 1.

Контрольні показники	Засоби	
	Спосіб, який пропонується	Відомий спосіб
Тривалість підбору дози препарату, дні	Одразу після обстеження	2-3 тиж.
Визначення дози препарату	Відразу після обстеження(визначення генотипу)	Титрування, підбір дози 4-32мг, впродовж 2-3 тиж.
Отримання кінцевих цільових рівнів АТ	Прискорюється завдяки точному підбору дози	Триває впродовж 3-12 тиж.
Можливість зменшення побічних явищ	Зменшення вірогідності побічних явищ	Існує вірогідність побічних явищ

Комп'ютерна верстка Д. Дорошенко Підписне Тираж 26 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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