



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16183 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНОГО ПІДБОРУ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

1

2

(21) u200602830

(22) 16.03.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Кайдашев Ігор Петрович, Расін Михайло Сахнович, Савченко Людмила Гаврилівна, Шликова Оксана Анатоліївна, Якимішина Лариса Іллівна

(73) Кайдашев Ігор Петрович, Расін Михайло Сахнович, Савченко Людмила Гаврилівна, Шликова Оксана Анатоліївна, Якимішина Лариса Іллівна

(57) Спосіб фармакогенетичного підбору лікування гіпертонічної хвороби, що включає визначення поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу та призначення блокаторів цих рецепторів, який **відрізняється** тим, що вивчають поліморфну ділянку гена рецептора ангіотензину II першого типу A1166C, як блокатор використовують кандесартан цілексетил, а вибір дози визначають поліморфним варіантом рецептора ангіотензину II першого типу.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб, може бути застосована як в стаціонарних умовах так і в амбулаторних.

Перебіг гіпертонічної хвороби, ускладнення її і їх профілактика продовжує викликати інтерес серед вчених. Удосконалення методів діагностики, поява нових лікарських препаратів і способів лікування дають більше можливостей в ефективному лікуванні.

Найбільш близьким є спосіб лікування гіпертонічної хвороби призначення блокаторів рецепторів ангіотензину II першого типу (кандесартан) хворим, з урахуванням протипоказань згідно з рекомендаціями української асоціації кардіологів [Свищенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Н.М., Коваленко В.М., Коваль С.М., Мелліна І.М., Палівода С.М., Сіренко Ю.М., Смирнова І.П.]. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики артеріальної гіпертензії // - Київ-2004).

Підбір дози кандесартану здійснюється методом титрування в дозі від 4 до 32мг/добу, лікування розділяється на дві фази: 2-3 тижневу фазу титрування дози препарату та фазу підтримуючої терапії.

У частини хворих суттєвим недоліком цього способу є недостатня ступінь гіпотензивного ефекту, обумовлена тим, що він не враховує генотип рецепторів ангіотензину II. Період титрування вимагає багато часу та великий розбіг початкової дози препарату (4-32мг/добу) за рахунок різної чутливості хворих на гіпертонічну хворобу з різним

генотипом до блокаторів рецепторів ангіотензину II першого типу (кандесартан).

В основу корисної моделі покладено задачу розробити спосіб лікування гіпертонічної хвороби, шляхом удосконалення відомого, досягаючи за рахунок підбору дози та призначення препарату адекватного відповідно до визначеного генотипу.

Поставлена задача вирішується створенням способу лікування гіпертонічної хвороби за допомогою блокаторів рецепторів ангіотензину II першого типу. Згідно корисної моделі, як блокатор рецепторів ангіотензину II першого типу використовується кандесартан цілексетил (кандесар) в початковій дозі, яка залежить від визначеного генотипу, при цьому здійснюється моніторинг артеріального тиску та клінічного стану хворого.

Спосіб здійснюється таким чином:

1) проводиться загально-клінічне обстеження хворих для підтвердження діагнозу гіпертонічна хвороба;

2) проводиться дослідження алелей поліморфної ділянки (A 1166C) гена судинного рецептора 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);

3) після отримання результатів про генотип хворого, прогнозують перебіг гіпертонічної хвороби та призначають кандесартан, згідно генотипа;

UA (19) 16183 (13) U

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

Для проведення гіпотензивної терапії хворим призначали кандесартан цілексетил в початковій дозі - 4-8мг, за необхідності корегували дозу препарату до 8-24мг на добу, одноразово. Хворих оглядали через 14 днів, 1 місяць, 3 місяці, 12 місяців.

За критерій оцінки гіпотензивного ефекту препарату використовували динаміку систолічного та діастолічного АТ, кількість додаткових препаратів. 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 генотипом пацієнти були розподілені на 3 групи: група з генотипом AA, з генотипом AC і CC. Подальший аналіз отриманих даних показав, що серед хворих тяжкою формою гіпертонічної хвороби, частота алелю С була вдвічі вища (29%) ніж в групі гіпертонічною хворобою легкого перебігу (12%).

Хворим, які потребували комбінованої терапії, у випадку недостатнього гіпотензивного ефекту, додавали гіпотіазид 25-50мг/добу і/або метопролол -25-100мг/добу.

Всі хворі добре переносили лікування. Позитивна динаміка артеріального тиску ($\leq 140/90$ мм рт.ст.) досягнута впродовж 10-14 днів у 75% хворих, в продовж 6 місяців у всіх хворих. Найбільш ефективна монотерапія кандесартаном була у групі хворих з генотипом CC-68%, далі AC-61% та найменша у хворих з генотипом AA-50%. Слід відзначити, що при цьому середня доза кандесартану була найнижчою в групі з генотипом CC-8мг, в групі з генотипом AC-10мг, а найбільшою була в групі з генотипом AA-12мг. При цьому у всіх хворих, незалежно від генотипу, середній рівень артеріального тиску до лікування був примірно на одному рівні (CC - 190/106 мм рт.ст.; AC-180/100мм рт.ст.; AA - 180/110мм рт.ст.).

Побічна дія кандесартану була виявлена тільки у одного пацієнта (генотип AA), яка проявилась болем в поперековій ділянці, після прийому препарату.

Наявність алеля С у хворих на гіпертонічну хворобу дає можливість прогнозувати тяжкий перебіг хвороби і високу чутливість їх до блокаторів рецепторів ангіотензину II першого типу (кандесартан), що дозволяє застосовувати мінімальні дози препарату (8мг) у вигляді монотерапії.

В разі наявності алеля А у хворих гіпертонічною хворобою, слід застосовувати блокатори ангіотензину II першого типу (кандесартан) в дозі 10мг (генотип AC) і 12мг (генотип AA).

Вище приведені дані свідчать про те, що кандесартан являється високоефективним, дозозалежним гіпотензивним препаратом з малим процентом побічної дії.

Для раціонального призначення терапії кандесартаном у хворих з гіпертонічною хворобою слід попередньо визначити поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу.

Ефективність лікування гіпертонічної хвороби запропонованим способом була доведена серед 65 хворих (AA-16 чол., AC-28 чол., CC-21 чол.).

Клінічні приклади:

Приклад 1

Хворий Д. 54р. Діагноз: Гіпертонічна хвороба II. Гіпертензивне серце СНІ. Поступив в терапевтичне відділення 1мкл. м. Полтава 8.05.2004р., № історії хвороби 3428. При госпіталізації скаржився на головний біль, головокружіння, тошноту, слабкість, задуху, знобіння. Хворіє на гіпертонічну хворобу близько 19 років.

Загальний стан задовільний. Набряків немає. Почервоніння шкіри обличчя. В легенях дихання везикулярне. АТ 200/100мм рт.ст., ЧСС - 82 в 1хв. Серцева діяльність ритмічна, акцент II тону на аорті. Границі серця розширені вліво на +1 см. Язик звичайний. Живіт м'який, безболісний. Печінка не виступає із-під краю реберної дуги, селезінка, нирки не пальпуються. Симптом постукування негативний, сечовиділення вільне.

При обстеженні: загальний аналіз крові, сечі, біохімія крові без патологічних змін. ЕКГ - ритм синусовий; ЧСС- 82 удари за хвилину. ЕВС - відхилення вліво, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. ЕХОКС - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, УЗД нирок - без особливостей, РЕГ - підвищений тонус судин, порушений кровоток. Огляд окуліста - ангіопатія сітківки. Огляд невропатолога ознаки ХДЄ II на фоні підвищеного артеріального тиску.

При дослідженні поліморфізму гена судинного рецептора ангіотензину II виявлений генотип AA.

Призначення лікування кандесартаном в дозі 12 мг на добу. Середній рівень артеріального тиску 140/90 мм рт. ст. досягнуто за 4 тижні, який зберігався і в подальшому.

Приклад 2

Хворий 52р. Діагноз: Гіпертонічна хвороба II. Гіпертензивне серце СНІ.

Поступив в терапевтичне відділення 1мкл. М.Полтави 6.10.2004р. № історії хвороби 6504.

При госпіталізації скаржився на головний біль, головокружіння, слабкість, задуху, озноб. Хворіє гіпертонічною хворобою близько 7 років.

Загальний стан задовільний. Набряків немає. Почервоніння шкіри обличчя. В легенях дихання везикулярне. АТ 210/100мм рт.ст., ЧСС - 78 в 1 хвилину. Серцева діяльність ритмічна, акцент II тону на аорті. Границі серця розширені вліво +1см. Язик звичайний. Живіт м'який, безболісний. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка, нирки не пальпуються, симптом постукування негативний, сечовиділення вільне.

При обстеженні загальний аналіз крові, сечі, біохімія крові без патологічних змін. ЕКГ - ритм синусовий, ЧСС - 78 в 1 хвилину, гіпертрофія лівого шлуночка, ЕВС відхилення вліво. ЕХОКС - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

УЗД нирок - без особливостей.

РЕГ - підвищений тонус судин, порушений кровоток.

Огляд окуліста - ангіопатія сітківки.

Огляд невропатолога - ознаки ХДЄ II на фоні підвищеного артеріального тиску

При дослідженні поліморфізму гена судинного рецептора ангіотензину II визначений генотип AC.

Лікування проводилося кандесартаном в дозі 10мг на добу. Середній рівень артеріального тиску 140/90мм рт.ст. досягнуто за 4 тижні, який зберігався на цьому рівні в подальшому.

Приклад 3

Хворий 42р. Діагноз: Гіпертонічна хвороба II. Гіпертензивне серце. СНІ.

Поступив в терапевтичне відділення 1мкл. М. Полтави 16.04.2003р. № історії хвороби 2595.

При госпіталізації скаржився на головний біль, головокружіння, задуху, тремтіння, тошноту, загальну слабкість. Хворіє гіпертонічною хворобою близько 10 років. Мати, батько хворіли гіпертонічною хворобою. Загальний стан задовільний. Набряків немає.

Почервоніння шкіри обличчя. В легенях дихання везикулярне. АТ 200/100мм рт.ст., ЧСС - 82 в 1 хвилину. Серцева діяльність ритмічна, акцент II тону на аорті. Границі серця розширені вліво +1см. Живіт м'який безболісний. Печінка не виступає із-

під краю реберної дуги. Селезінка, нирки не пальпуються. Симптом постукування негативний з обох сторін.

При обстеженні: 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 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.

Лікування проводилося кандесартаном в дозі 8мг на добу. Протягом 2 тижнів був досягнутий рівень артеріального тиску 140/90мм рт.ст., який зберігався на протязі подальшого лікування.