



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111956** (13) **U**
(51) МПК

A61K 38/43 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 06183	(72) Винахідник(и): Дудченко Ірина Олександрівна (UA), Приступа Людмила Никодимівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.06.2016	(73) Власник(и): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2016, Бюл.№ 22	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОЄДНОНОЇ З АЛІМЕНТАРНИМ ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з аліментарним ожирінням включає призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Додатково у хворих визначають поліморфізм гена β_1 -адренорецепторів, і при виявленні серед хворих носіїв генотипів Arg389Arg та Arg389Gly, крім основного призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, їм призначають β -адреноблокатори.

UA 111956 U

Корисна модель належить до області медицини, а саме до терапії та кардіології, і може бути використана для лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з аліментарним ожирінням.

За даними епідеміологів, поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) серед популяції дорослого населення становить у середньому 33 % (серед міського - 30 %, серед сільського - 36 %) [Гандзюк В.А. Удосконалення ресурсного забезпечення виконання державних програм на регіональному рівні / В.А. Гандзюк // Укр. мед. часопис. - 2014. - № 2 (100). - С. 183-187]. Найбільш часто АГ поєднується з ожирінням, надлишковою масою тіла та метаболічними розладами. За даними комітету експертів ВООЗ на теперішній час більше 30 % населення світу (серед них: 16,8 % - жінки, 14,9 % - чоловіки) страждають на ожиріння, і до 2025 року в світі буде нараховуватися більш ніж 3 млрд. таких хворих. Вірогідність розвитку АГ у людей середнього віку з надлишковою масою тіла на 50 % більша, ніж у людей з нормальною масою тіла. Ризик розвитку ішемічної хвороби серця при поєднанні абдомінального ожиріння (АО) та АГ збільшується у 2-3 рази, а мозкового інсульту - у 7 разів, і, як наслідок, для пацієнтів з поєднанням АГ та АО характерна передчасна інвалідизація та підвищена смертність [Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины / Е.И. Митченко, М.Н. Мамедов, Т.В. Колесник [и др.] // Кардиология. - 2014. - № 8. - С. 55-59; Обертинська О.Г. Клінічні аспекти резистентної артеріальної гіпертензії / О.Г. Обертинська // Український кардіологічний журнал. - 2014. - № 3. - С. 30-36].

У дослідженні INTERSALT (International cooperative investigation of electrolytes and blood pressure) зазначено, що кожні зайві 10 кг призводять до підвищення артеріального тиску (АТ): систолічного (САТ) на 3,0 мм рт. ст., а діастолічного (ДАТ) - на 2,3 мм рт. ст. За даними Фремінгемського дослідження встановлено пряму пропорційну залежність між рівнем АТ та масою тіла (МТ): на кожні зайві 4,5 кг САТ підвищується на 4,4 мм рт. ст. у чоловіків та на 4,2 мм рт. ст. у жінок [Ожирение и артериальная гипертензия. Часть I: снижение веса и нормализация артериального давления / С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, У.А. Брель [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 5. - С. 105-115].

У той же час, використання для лікування АГ 5 груп антигіпертензивних препаратів не дає очікуваних результатів, лише біля третини пацієнтів мають контрольований АТ (<140/90 мм рт. ст.). Причини таких результатів лікування донині залишаються невідомими [Association of hypertension drug target genes with blood pressure and hypertension in 86,588 individuals / A.D. Johnson, C. Newton-Cheh, D.I. Chasman [et al.] // Hypertension. - 2011. - Vol. 57. - № 5. - P. 903-910; Yip V.L. Expanding role of pharmacogenomics in the management of cardiovascular disorders / V.L. Yip, M. Pirmohamed // Am. J. Cardiovasc. Drugs. - 2013. - № 13(3). - P. 151-162].

АГ та АО - це мультифакторіальні хвороби, розвиток яких обумовлюється сукупною дією як спадкових факторів, так і факторів навколишнього середовища [Fontana V. An update on the pharmacogenetics of treating hypertension [Електронний ресурс] / V. Fontana, M.R. Luizon, V.C. Sandrim // J. Hum. Hypertens. - 2014. - Режим доступу до журналу: <http://www.researchgate.net/publication/267735322>].

Враховуючи вищезазначене, можна зробити висновки, що генетичні механізми відіграють значну роль у дослідженні патогенезу АГ та АО, і повинні дати відповідь про доцільність використання різних препаратів при лікуванні АГ з урахуванням індивідуальної чутливості пацієнтів до антигіпертензивних препаратів [Hypertension susceptibility loci and blood pressure response to antihypertensives: results from the pharmacogenomic evaluation of antihypertensive responses study / Y. Gong [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. - 2012. - № 5. - P. 686-691]. У вирішенні проблеми велике значення відіграють генетичні фактори, а саме - поліморфізм одного нуклеотиду у генах білків, що приймають участь у фармакокінетиці та фармакодинаміці лікарських речовин, у тому числі й Arg389Gly поліморфізм гена β_1 -адренорецепторів (ADRB₁) [Leineweber K. β_1 - and β_2 -Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases / K. Leineweber, G. Heusch // Br. J. Pharmacol. - 2009. - Vol. 158. - № 1. - P. 61-69].

β_1 -адренорецептори розташовані у більшій своїй кількості у серцевому м'язі та гладкій мускулатурі судин, але деяка їх кількість присутня і у жировій тканині. Дія на дані рецептори агоністів (норадреналіну та адреналіну) призводить до активації G-білків (а саме G_s-білки, активують аденілатциклазу) та вторинних месенджерів (циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ)). Функція β_1 -адренорецептора кодується геном ADRB₁, що має поліморфізм у 389-у кодоні. Наявність алелю Arg389 пов'язана з більш високою базальною та опосередкованою агоністами підвищеною активністю аденілатциклази відносно до алелю Gly389 [Taylor M.R.G. Pharmacogenetics of the human beta-adrenergic receptors / M.R.G. Taylor // Pharmacog. J. - 2007. - № 7. - P. 29-37]. Тобто, носії алелю Arg389 ADRB₁ мають підвищену активність аденілатциклази та, відповідно, підвищене утворення цАМФ і підвищену відповідь клітин, що містять β_1 -адренорецептори, на дію агоністів, що призводить до:

- підвищення сили скорочень міокарда (позитивний ізотропний ефект);
- підвищення частоти скорочень серця (ЧСС) (позитивний хронотропний ефект);
- покращення провідності серця (позитивний дромотропний ефект);
- підвищення автоматизму серця (позитивний батмотропний ефект);
- 5 - підвищення ліполізу та гальмування синтезу жирів у жировій тканині;
- збудження рецепторів юктагломерулярного апарата нефронів нирок, що призводить до підвищеної секреції реніну та, відповідно, до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

10 За рахунок стимуляції β_1 -адренорецепторів, розташованих у серці та нирках, через підвищення серцевого викиду, ЧСС та активації РААС відбувається підвищення АТ [Stein R.S. A kinetic model of GPCRs: analysis of G protein activity, occupancy, coupling and receptor-state affinity constants / R.S. Stein, F.J. Ehlert // J. Recept. Signal. Transduct. Res. - 2014. - № 29. - P. 1-15].

15 Найближчим аналогом запропонованого способу є спосіб терапії хворих на АГ, асоційовану з ожирінням (патент України на корисну модель № 33187, М ПК (2006) А61К 31/33, А61Р 9/12 (2008.01)), який включає призначення інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) лізиноприлу в початковій дозі 5 мг, з поступовим збільшенням його дози до 10-15 мг на добу під контролем динаміки АТ та рівнів лептину та інсуліну.

20 Недоліками найближчого аналога є використання монотерапії, яка за даними Європейської асоціації кардіологів є ефективною у 30-50 % випадків. Рекомендованою є терапія двома та більшою кількістю антигіпертензивних препаратів, що супроводжується вищою ефективністю. Не враховується індивідуальна чутливість пацієнтів до антигіпертензивних препаратів інших груп. Перелічені недоліки впливають на ефективність лікування АГ у хворих із супутнім ожирінням.

25 В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування АГ у поєднанні з АО шляхом додаткового визначення Arg389Gly поліморфізму гена β_1 -адренорецепторів для оптимізації призначення β -адреноблокаторів, що дозволяє здійснити корекцію рівня АТ та досягти швидкого терапевтичного ефекту, позитивно впливаючи на ефективність лікування.

30 Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування АГ, поєднаній з АО, який включає призначення інгібіторів АПФ, згідно із корисною моделлю, додатково у хворих визначають поліморфізм гена β_1 -адренорецепторів, і при виявленні носіїв Arg389Arg та Arg389Gly генотипів призначають β -адреноблокатори.

35 Використання заявленого способу з усіма суттєвими ознаками, включаючи відмінні, дозволяє покращити тактику антигіпертензивного лікування із застосуванням β -адреноблокаторів серед хворих на АГ у поєднанні з АО, оскільки у хворих, які є носіями Arg389Arg та Arg389Gly генотипів, порівняно із носіями Gly389Gly генотипу за Arg389Gly поліморфізмом гена β_1 -адренорецепторів спостерігається вагомніше зниження ЧСС, рівня САТ, вищій відсоток досягнення "цільового" рівня АТ та покращується ефективність лікування в цілому.

40 Спосіб виконують наступним чином.

Приклад конкретного застосування.

Хворий С., 56 років, госпіталізований до стаціонару з діагнозом: Есенціальна артеріальна гіпертензія II стадії, 2 ступеня, ризик високий. СН I ст. Шлуночкова екстрасистоія. Ангіопатія сітківки обох очей. Ожиріння аліментарно-конституціонального ґенезу I ст.

45 Госпіталізований зі скаргами на періодичний головний біль, задуху при фізичному навантаженні, загальну слабкість, серцебиття, надмірну масу тіла. Хворіє біля 6 років. Регулярно не лікувався. Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, гіперстенік, шкіра блідо-рожевого кольору, периферичні лімфовузли не пальпуються. Набряків немає. Підшкірно-жирова клітковина розвинена надмірно, вага 95 кг (індекс маси тіла 33,9 кг/м²), обсяг талії - 104 см. Над поверхнею легень при порівняльній перкусії - ясний легeneвий звук, при аускультатії - везикулярне дихання. Частота дихання - 18 за хвилину. При аускультатії серця - ритм неправильний, ЧСС - 98 за хвилину, тони серця приглушені, акцент другого тону над аортою. Рівень АТ-175/95 мм рт. ст. Живіт під час пальпації м'який, безболісний. Печінка, селезінка не пальпуються. Симптом Пастернадського негативний з обох сторін. Випорожнення і діурез у нормі. Клінічний аналіз крові та сечі без патологічних змін. Електрокардіографія - ритм синусовий, неправильний, електрична вісь серця горизонтальна, шлуночкові екстрасистої. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів визначено, що пацієнт є носієм Arg389Arg генотипу за Arg389Gly поліморфізмом гена β_1 -адренорецепторів. На підставі результатів обстеження призначено лікування: інгібітор АПФ (лізиноприл) 10 мг/добу та β -адреноблокатор (карведилол) - 25 мг/добу. Впродовж 2 тижнів

спостерігали зниження ЧСС до 78 за хвилину, нормалізацію ритму, зниження рівня АТ до 130/80 мм рт. ст. Тому лікування було визнано ефективним і було продовжено за вибраною схемою.

Для підтвердження отриманих результатів та для визначення ефективності антигіпертензивної терапії було відібрано 80 хворих із АГ 11 стадії 2 ступеня, які отримували нерегулярну терапію інгібіторами АПФ. Критеріями включення пацієнтів були: наявність тахіаритмій, швидкість клубочкової фільтрації більша 60 мл/хв/1,73 м³. Обстежені пацієнти були поділені на дві групи (група А та В). У групі А (29 пацієнтів без ожиріння) до стартової дози інгібіторів АПФ (еналаприл або лізиноприл - 10 мг/добу) додали β-адреноблокатори в еквівалентних дозах: метопрололу сукцинат (50 мг/добу) або бісопролол (5 мг/добу); та у групі В (31 пацієнт із абдомінальним ожирінням) - карведилол (25 мг/добу). Ефективність лікування визначали через 2 тижні шляхом вимірювання рівня АТ.

У групі А досягнення "цільового" рівня АТ статистично не відрізнялось у носіїв різних генотипів за Arg389Gly поліморфізмом ADR-β₁ (p=0,056). У той час, як у пацієнтів із ожирінням досягнення "цільового" рівня АТ, при залученні до лікування β-адреноблокаторів, було статистично частішим у носіїв Arg389Arg (77,8 %) та Arg389Gly (69,2 %) генотипів, порівняно із носіями Gly389Gly генотипу (11,1 %) за Arg389Gly поліморфізмом ADRβ₁ (p=0,007).

Серед пацієнтів групи В встановлено вагомніше зниження САТ у носіїв Arg389Arg (23 %), Arg389Gly (20 %) генотипів порівняно із носіями Gly389Gly генотипу (12 %) (p₁<0,001; p₂<0,001). У носіїв Arg389Arg, Arg389Gly генотипів спостерігали на 13 % вагомніше зниження ЧСС порівняно із носіями Gly389Gly генотипу (p₁<0,001; p₂<0,001). У той час, як серед пацієнтів із нормальною масою тіла відмінності у рівні зниження рівня САТ та ЧСС не виявлено.

Оскільки носії Arg389Arg та Arg389Gly генотипів частіше досягають "цільового" рівня АТ, мають більш вагоме зниження ЧСС та рівня САТ визначення генотипів за Arg389Gly поліморфізмом гена β₁-адренорецепторів, перед застосуванням β-адреноблокаторів, дозволяє оптимізувати тактику антигіпертензивної терапії у хворих на АГ, поєднану з АО. У той час, як призначення β-адреноблокаторів є малоефективним у носіїв Gly389Gly генотипу за Arg389Gly поліморфізмом гена β₁-адренорецепторів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з аліментарним ожирінням, що включає призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, який **відрізняється** тим, що додатково у хворих визначають поліморфізм гена β₁-адренорецепторів, і при виявленні серед хворих носіїв генотипів Arg389Arg та Arg389Gly, окрім основного призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, їм призначають також β-адреноблокатори.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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