



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78580** (13) **U**
(51) МПК

A61B 5/02 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 10507	(72) Винахідник(и): Деміхова Надія Володимирівна (UA), Власенко Михайло Антонович (UA)
(22) Дата подання заявки: 05.09.2012	(73) Власник(и): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл.№ 6	

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

(57) Реферат:

Спосіб диференційованої корекції ендотеліальної дисфункції у хворих ренопаренхіматозну артеріальну гіпертензію включає призначення інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту фозиноприлу на фоні загальноприйнятої схеми терапії. Фозиноприл призначають в залежності від рівня концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові, який визначають кількісно радіоімунним методом.

UA 78580 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до нефрології та кардіології, і може бути використана для лікування хворих на ренопаренхіматозну артеріальну гіпертензію.

Ренопаренхіматозна артеріальна гіпертензія (АГ) представляє одне з ускладнень захворювань нирок і виникає вже на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок. Основними патогенетичними механізмами підвищення артеріального тиску при ураженнях нирок є збільшення об'єму циркулюючої рідини, затримка натрію, вегетативна дизрегуляція, активація симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, а також поява дисфункції ендотелію з підвищенням рівня циркулюючих вазоактивних речовин, в результаті чого збільшується серцевий викид та відповідно периферійний судинний опір. Подальший розвиток АГ значно погіршує прогноз хронічної хвороби нирок, спричиняючи прогресування склеротичних змін, прискорюючи тим самим термін настання хронічної ниркової недостатності.

Згідно з сучасними уявленнями, одним із провідних патогенетичних чинників АГ вважається порушення функції ендотелію. Ендотелій відіграє ключову роль у підтриманні нормального тону й структури судин, локального гомеостазу й процесів проліферації клітин судинної стінки. Ендотеліальні клітини представляють не тільки бар'єр між кров'ю та судинною гладенькою мускулатурою. Ендотеліальна система є активним метаболічним та ендокринним органом за своєю суттю. З одного боку, ендотеліальні клітини інактивують вазоактивні субстанції, такі як серотонін, брадикінін та продукують ендотелій-1 і ангіотензин-II. З іншого боку, ці клітини секретують вазоактивні субстанції простагліцину й оксид азоту. Обидві речовини виконують роль місцевих гормонів, які вивільнюються для впливу на оточуючі клітини, а їх вплив на ендотелій та субендотеліальні структури залежить від системи оксиду азоту.

На сьогоднішній день доведено, що непошкоджений ендотелій має анти- й протромботичну, анти- й прооксидантну, анти- й прозапальну, анти- й проліферативну активність. Завдяки збалансуванню наведених властивостей підтримується функціональна стабільність серцево-судинної системи, забезпечується адекватність судинних реакцій у відповідь на вплив пошкоджуючих чинників. При прогресуванні АГ здатність ендотеліальних клітин вивільнювати релаксуючі фактори зменшується, в той час як утворення судинно-звужуючих факторів зберігається або збільшується, тобто формується дисбаланс між медіаторами, які забезпечують в нормі оптимальний перебіг всіх ендокринно-залежних процесів, що визначається як ендотеліальна дисфункція.

За умов хронічної хвороби нирок, у хворих на ренопаренхіматозну АГ, підвищується продукція реніну та зменшується продукція депресорних гормонів зморщеними нирками, виникає дизрегуляція гормонів ендотелію, виявляється різке підвищення концентрації ендотеліну-1 та пригнічення вивільнення оксиду азоту. Ендотелій-1 має властивість стимулювати вивільнення альдостерону та катехоламінів з наднирників, потенціювати вазоконстрикторні ефекти інших вазоактивних агоністів, що має значення для подальшого прогресування захворювання. Тому актуальним залишається питання запровадження методів лікування в аспекті впливу на рівень ендотеліну-1 у хворих на ренопаренхіматозну АГ.

Так, відомий спосіб діагностики порушення функції ендотелію при серцево-судинних захворюваннях шляхом виявлення активності ендотеліальної ланки патогенезу, за яким визначають рівень ендотеліальних факторів, а саме ендотеліну-1 в т.ч. (див. Behrendt D. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, P. Ganz // Am. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 21. - P. 40L-48L). В зазначеному джерелі демонструється значимість факторів ендотелію у розвитку і прогресуванні серцево-судинних захворювань. Відображено залежність клінічної активності від концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові. Проте даний спосіб не висвітлює вплив інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) за схемою диференційованої терапії згідно з концентрацією ендотеліну-1 в сироватці крові, що є актуальним у хворих на ренопаренхіматозну АГ.

Найближчим прототипом способу лікування, що заявляється, є використання інгібіторів АПФ у хворих з ендотеліальною дисфункцією на фоні загальноприйнятої схеми лікування (див. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials / Y. Shahin [et al.] // Atherosclerosis. - 2011. - Vol. 216, № 1. - P. 7-16). У зазначеному джерелі показаний позитивний ефект застосування різних інгібіторів АПФ, в т.ч. фозиноприлу, на покращення клінічного стану хворих з ендотеліальною дисфункцією. Проте зазначений спосіб охоплює тільки клінічні та гемодинамічні показники, не висвітлюючи впливу на рівень ендотеліну-1 як основного фактора ланки патогенезу захворювання, тому не вдається значно покращити якість життя хворих, скоротити термін їх стаціонарного лікування.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб диференційованої корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ренопаренхіматозну АГ в аспекті впливу на рівень концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові як показника дисфункції ендотелію в ланці

патогенезу АГ шляхом використання інгібітору АПФ фозиноприлу в стандартних схемах лікування в залежності від концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові таких хворих, що дозволяє досягти покращення показників ендотеліальної функції, покращити клінічний стан, віддалити терміни розвитку та прогресування хронічної ниркової недостатності, скоротити терміни стаціонарного лікування, покращити якість життя пацієнтів, зменшуючи економічні збитки.

Поставлена задача вирішується тим, що в стандартних схемах гіпотензивної терапії хворих на ренопаренхіматозну АГ, в залежності від концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові, призначається інгібітор АПФ фозиноприл в дозі 10-20 мг на добу. При цьому концентрацію ендотеліну-1 визначають кількісно у сироватці крові хворого радіоімунним методом за стандартною методикою.

Застосування способу, що заявляється, наряду з усіма суттєвими ознаками, включаючи відмінні, дозволяє зменшити виникнення гострих гемодинамічних порушень, покращити показники функції ендотелію, зменшити частоту виникнення та прогресування хронічної ниркової недостатності, позитивно вплинути на тривалість та якість життя хворих.

Препарат фозиноприл використовується в формі таблеток - 10 мг та 20 мг при лікуванні АГ. Цей препарат належить до групи інгібіторів АПФ довготривалої дії. Клінічна ефективність фозиноприлу супроводжується доведеною 24-годинною дією. Доведено, що доза призначення інгібітору АПФ залежить від тяжкості стану хворого, а саме від стадії АГ, стадії хронічної ниркової недостатності, ступеня порушення ендотеліальної функції, а також від рівня концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові як показника дисфункції ендотелію в ланці патогенезу АГ.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворих на ренопаренхіматозну АГ обстежують загальноклінічними, лабораторними та інструментальними методами. З метою оцінки ендотеліальної дисфункції хворих на ренопаренхіматозну АГ визначають концентрацію ендотеліну-1 у сироватці крові радіоімунним методом за стандартною методикою.

Для визначення рівня ендотеліну-1 5 мл крові з кубітальної вени обстежених відбирали в пробірку з етилендіамінтетраоцтовою кислотою з розрахунку 1 мл сухої динатрієвої солі на 1 мл крові. Кількісне визначення вмісту ендотеліну-1 проводилось радіоімунним методом, який дозволяє визначити малу кількість речовин. Принцип методу полягає у конкурентному зв'язуванні специфічних антитіл міченими та неміченими антигенами з подальшим осаджуванням утвореного комплексу антиген-антитіло, визначенням його радіометричної активності та подальшою побудовою стандартної кривої для визначення по ній вмісту речовини у кожній пробі. Визначення вмісту ендотеліну-1 проводилось за допомогою наборів реактивів стандартним способом згідно з доданою інструкцією.

В залежності від концентрації ендотеліну-1 призначають різну добову дозу фозиноприлу. Так, при концентрації менше 10 нг/мл фозиноприл призначають в добовій дозі 10 мг один раз; при концентрації більше 10 нг/мл фозиноприл призначають в добовій дозі 20 мг один раз.

Ефективність способу ілюструється такими клінічними прикладами.

В терапевтичному відділенні Сумського обласного клінічного госпіталю для інвалідів Вітчизняної війни були обстежені:

Приклад 1 (виписка з історії хвороби № 1055). Хворий Юдин Петро Іванович, 55 років. Знаходився на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні Сумського обласного клінічного госпіталю для інвалідів Вітчизняної війни з діагнозом: ХХН II. Хронічний пієлонефрит у фазі нестійкої ремісії. Симптоматична артеріальна гіпертензія, II ступеня, II стадії, дуже високий ризик. Діагноз підтверджений на основі даних клініко-лабораторного та інструментального дослідження. Було проведено визначення рівня концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові на 1 та 18 добу лікування. Концентрація ендотеліну-1 (нг/мл) на 1 добу склала 12,4 нг/мл, тобто більше ніж 10 нг/мл. На фоні базового лікування хворий було призначено фозиноприл в дозі 20 мг один раз на добу. Стан хворого покращився, що проявлялося в нормалізації як клінічних проявів захворювання, так і лабораторних. Так, на 18 добу концентрація ендотеліну-1 в сироватці крові знизилася до 8,1 нг/мл. Таким чином, отримані результати лікування з використанням фозиноприлу свідчать про зменшення концентрації ендотеліну-1 на 34,7 % у хворій 1, що асоціювалося з покращенням клінічного стану та тенденцією до нормалізації рівня ендотеліну-1 у хворого на ренопаренхіматозну АГ.

Приклад 2 (виписка з історії хвороби № 1150). Хворий Гученко Микола Михайлович, 45 років. Знаходився на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні Сумського обласного клінічного госпіталю для інвалідів Вітчизняної війни з діагнозом: ХХН II. Хронічний пієлонефрит у фазі нестійкої ремісії. Симптоматична артеріальна гіпертензія, I ступеня, I стадії, високий

ризик. Діагноз підтверджений на основі даних клініко-лабораторного та інструментального дослідження. Було проведено визначення рівня концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові на 1 та 18 добу лікування. Концентрація ФНП- α на 1 добу склала 7,4 нг/мл, тобто менше ніж 10 нг/мл. На тлі загальноприйнятої терапії хворому було призначено фозиноприл в дозі 10 мг один раз на добу. Після проведеного лікування стан хворого покращився, що проявлялося в нормалізації як клінічних проявів захворювання, так і лабораторних. На 18 добу концентрація ендотеліну-1 в сироватці крові знизилася до 5,3 нг/мл. Так, отримані результати лікування з використанням фозиноприлу свідчать про зменшення концентрації ендотеліну-1 на 28,4 % у хворого 2, що асоціювалося з покращенням клінічного стану та тенденцією до нормалізації рівня ендотеліну-1 у хворого на ренопаренхіматозну АГ.

З наведених клінічних прикладів видно, що запропонований спосіб дозволяє підійти диференційовано до вибору антигіпертензивної терапії при корекції ендотеліальної дисфункції, враховуючи концентрацію ендотеліну-1, покращити ефективність лікування хворих на ренопаренхіматозну АГ.

Таким чином, при підвищенні рівня ендотеліну-1 у сироватці крові до 10 нг/мл при наявності ренопаренхіматозної АГ рекомендовано призначення інгібітору АПФ фозиноприлу в добовій дозі 10 мг, тоді як при підвищенні рівня ендотеліну-1 вище 10 нг/мл рекомендованою є доза фозиноприлу 20 мг на добу. Підтверджено ефективність фозиноприлу відносно нормалізації ендотеліальної функції у хворих на ренопаренхіматозну АГ аспекти впливу на рівень концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові як показника дисфункції ендотелію в ланці патогенезу АГ, що дозволяє досягти покращення клінічних ефектів та тенденції до нормалізації рівня ендотеліну-1, віддалити терміни розвитку та прогресування хронічної ниркової недостатності. Метод підвищує ефективність стандартних схем лікування, зменшує економічні витрати і може бути використаний у лікувальних закладах.

25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб диференційованої корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ренопаренхіматозну артеріальну гіпертензію, що включає призначення інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту фозиноприлу на фоні загально прийнятої схеми терапії, який **відрізняється** тим, що фозиноприл призначають в залежності від рівня концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові, який визначають кількісно радіоімунним методом за стандартною методикою, причому при концентрації ендотеліну-1 до 10 нг/мл доза фозиноприлу становить 10 мг на добу, при підвищенні рівня ендотеліну-1 вище за 10 нг/мл - 20 мг на добу.

35

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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