



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61178 (13) U  
(51) МПК  
A61B 8/02 (2006.01)  
A61B 8/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРВИННОГО І ВТОРИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ І ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

1

(21) u201015630  
(22) 24.12.2010  
(24) 11.07.2011  
(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.  
(72) МАЛЮКОВА НАТАЛІЯ ГЕОРГІЇВНА  
(73) ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
(57) Спосіб диференційної діагностики первинного і вторинного гіперальдостеронізму при ішемічній хворобі серця і хронічній серцевій недостатності, що включає визначення артеріального тиску (АТ) до та через 2 години після прийому 25 мг каптоприлу, який **відрізняється** тим, що додатково в інший день призначають інгібітор фосфодіестера-

2

зи агапурин і показники АТ визначають до і через 2 години після перорального прийому 200 мг агапурину, причому при відсутності змін АТ після прийому інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту каптоприлу і зниженні АТ більше ніж на 20 мм рт. ст. після прийому інгібітору фосфодіестерази агапурину діагностують первинний гіперальдостеронізм, а при зниженні АТ більше ніж на 20 мм рт. ст. після прийому інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту каптоприлу і відсутності змін АТ після прийому інгібітору фосфодіестерази агапурину діагностують вторинний гіперальдостеронізм.

Корисна модель належить до медицини, а саме, терапії, і може бути використана у диференційній діагностиці первинного і вторинного гіперальдостеронізму (ГА) при ішемічній хворобі серця (ІХС) і хронічній серцевій недостатності (ХСН).

Гіперальдостеронізм, що часто спостерігається при ІХС і ХСН, буває первинним і вторинним. Вторинний обумовлений збільшеною активністю реніну плазми (АРП), в основі первинного ГА - не ренінові механізми початково підвищеної продукції і секреції альдостерону - стимуляція адренокортикотропним гормоном (АКТГ), інші фактори. Різний генез ГА обумовлює необхідність диференційованої терапії, вибору різних засобів, що впливають на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) - прямих інгібіторів реніну, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокаторів рецепторів до ангіотензину П першого типу, інгібіторів альдостерону або призначення інших медикаментозних і немедикаментозних утручань. Тому встановлення характеру ГА необхідно для вибору відповідної терапії, але доступних методів, що дозволяють зробити своєчасну диференційну діагностику первинного і вторинного ГА при ІХС і ХСН і дотепер не існує.

Відомий спосіб диференційної діагностики первинного і вторинного гіперальдостеронізму здійс-

нюється за допомогою радіоімуннологічного визначення альдостерону, кортизолу, АРП та використання навантажувальних тестів РААС ходьбою з обліком циркадних ритмів, з фуросемидом, а також проби на пригнічення продукції альдостерону дезоксикортикостерону ацетатом і секреції АКТГ гіпофізом дексаметазоном (Шхвацабая И.К., Некрасова А.А., Чихладзе Н.М., Устинова С.Е. Исследование функционального состояния гормональных систем в дифференциальной диагностике различных форм гиперальдостеронизма // Терапевтический архив - 1980 - Том LII, №8 - с. 51-56).

Спільною суттєвою ознакою аналога і корисної моделі, що заявляється, є така:

- диференційна діагностика первинного і вторинного ГА за допомогою оцінки змін визначених показників гомеостазу після призначення препаратів, які впливають на активність РААС.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що по реакції АРП на стимулюючі тести можна виділити в цілому групи з низькою, не стимульованою АРП, але диференціювати генез ГА важко. Після пригнічення секреції АКТГ дексаметазоном концентрація альдостерону плазми (КАП) знижується незалежно від форми ГА, що підтверджує функціональну залежність наднирників від АКТГ, але не дозволяє установити вихідний характер ГА.

(19) UA (11) 61178 (13) U

Крім того, потребує лабораторних навичок та пункції вени для забору крові, у зв'язку зі складністю методик повинний виконуватися в лабораторних умовах підготовленим персоналом за допомогою коштовного і не доступного кожній лікувальній установі радіоімунного обладнання, наборів реактивів і не використовується в повсякденній практиці.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який заснований на тому, що при артеріальній гіпертензії (АГ) основним опорним діагностичним критерієм вторинного ГА, що дозволяє диференціювати його від первинного ГА, є підвищена АРП і який включає оцінку активності реніну за допомогою фармакологічної проби з застосуванням невеликих доз інгібітору АПФ каптоприлу та визначення артеріального тиску (АТ) до та після прийому 12,5-25 мг каптоприлу. При зниженні через 45 хвилин АТ на 50% діагностується підвищена АРП (первинний генез ГА), а при відсутності змін АТ - АРП не підвищена (вторинний генез ГА) (Чихладзе Н.М., Чазова І.Е. Симптоматическая артериальная гипертония при первичном и вторичном гиперальдостеронизме. Системные гипертензии - 2007 - Том 9, N 1 - Эндокринология).

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- визначення активності РААС за допомогою установлення змін АТ після прийому препаратів, які впливають на активність цієї системи.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що визначає генез ГА тільки при наявності АГ і не дозволяє диференціювати первинний та вторинний ГА при ІХС та ХСН.

Разом з тим проведеними дослідженнями встановлено, що при ІХС і ХСН ті або інші зміни АТ, що свідчать про генез ГА, спостерігаються не тільки після прийому інгібітору АПФ каптоприлу, але і після прийому інгібітору фосфодіестерази (ФДЕ) агапурину. Виявлено, що характерна для первинного ГА (із супресованою активністю реніну) відсутність змін АТ після прийому інгібітору АПФ каптоприлу супроводжується зниженням АТ після прийому інгібітору ФДЕ агапурину. Зниження АТ після прийому інгібітору АПФ каптоприлу, що спостерігається при вторинному ГА (обумовленому підвищеною АРП) характеризується відсутністю змін АТ після прийому інгібітору ФДЕ агапурину. Таким чином, диференційовані зміни АТ після прийому каптоприлу й агапурину дозволяють встановлювати первинний або вторинний генез ГА при ІХС і ХСН при проведенні гострого медикаментозного тесту з цими препаратами незалежно від наявності або відсутності АГ.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки доступного способу диференційної діагностики первинного і вторинного ГА при ІХС і ХСН на підставі дослідження змін АТ після додаткового призначення інгібітору ФДЕ агапурину.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі диференційної діагностики первинного і вторинного ГА при ІХС і ХСН новим є те, що додатково призначають інгібітор ФДЕ агапурин. Причому при відсутності змін АТ після прийому інгібітору

АПФ каптоприлу і зниженні АТ більш ніж на 20 мм рт. ст. після прийому інгібітору ФДЕ агапурину діагностують первинний ГА, а при зниженні АТ більш ніж на 20 мм рт. ст. після прийому інгібітору АПФ каптоприлу і відсутності змін АТ після прийому інгібітору ФДЕ агапурину діагностують вторинний ГА.

Причинно-наслідковий зв'язок міме сукупністю ознак, що заявляються та технічним результатом полягає у такому.

Ренін каталізує гідроліз альфа-2-глобуліну ангіотензиногену з утворенням ангіотензину 1 (А1). Високий рівень реніну викликає підвищене утворення А1, який конвертується за допомогою АПФ в ангіотензин П (АП). Під впливом останнього у корі надниркових стимулюється синтез альдостерону (вторинний ГА). АП є єдиним компонентом РААС, який володіє пресорною активністю, діє через поліфосфоінозитидну систему (ПФІС). У забезпеченні діяльності цієї системи приймає участь вторинний месенджер циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), який бере участь як у генерації власне відповіді клітки, так і в утворенні важливої ділянки негативного зворотного зв'язку, що забезпечує функціональну стійкість каскаду внутрішньоклітинної передачі сигналу. Інгібітор АПФ каптоприл, руйнуючи зв'язок між амінокислотами, запобігає утворенню АП, що клінічно виявляється зниженням рівню АТ після прийому інгібітору АПФ при вторинному ГА. При первинному ГА, на відміну від вторинного, існує залежність секреції альдостерону від рівню АКТГ, який зв'язується з рецепторами двох типів, причому високоафінні рецептори стимулюють гідроліз поліфосфоінозитидів і надходження кальцію в клітку, а низькоафінні посилюють синтез цАМФ. Таким чином, як реалізація нейро-гормональної відповіді, так і регуляція АТ здійснюються тими самими внутрішньоклітинними поліфосфоінозитидною і аденілатциклазою (що діє через циклічні нуклеотиди - цАМФ і циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) системами. ЦГМФ може також функціонувати як активатор ФДЕ, який знижує рівень цАМФ або діяти як антагоніст ефектів цАМФ у ряді клітинних типів. За допомогою неселективних форм ФДЕ здійснюється реципрокність взаємодії двох різних месенджерних систем цАМФ і цГМФ. Фосфодіестеразний гідроліз цГМФ приводить до зсуву функціональної рівноваги у бік ПФІС і збільшенню АТ. Застосування інгібітору ФДЕ агапурину викликає інактивацію ФДЕ і зсув функціональної рівноваги двох сигнальних систем, що клінічно виявляється зниженням рівня АТ після прийому агапурину при високій вихідній концентрації альдостерону з підвищеним рівнем АКТГ (первинний ГА). Таким чином, різні шляхи дії нейро-гормонального сигналу при первинному (через систему цАМФ) і вторинному (при стимуляції секреції альдостерону АП, що діє через ПФІС) генезі ГА, реципрокність взаємодії найважливіших внутрішньоклітинних сигнальних систем і аналогічність інтегральної клітинної відповіді, що виявляється зміною АТ, дозволяють установлювати генез ГА за даними виміру АТ після прийому препаратів, що діють на нейро-гуморальні системи і виявляють вторинний ГА (ви-

хідне підвищення РААС) за допомогою інгібітору АПФ і первинний ГА за допомогою інгібітору ФДЕ.

Пропонований спосіб диференційної діагностики первинного і вторинного ГА при ІХС і ХСН не вимагає спеціального устаткування і навичок, і дозволяє здійснювати диференційну діагностику первинного і вторинного ГА у хворих ІХС і ХСН за змінами АТ після прийому каптоприлу і агапурину у будь-якій лікувальній установі, і, тим самим, підвищити ефективність діагностики і лікування цих захворювань.

Спосіб здійснюють таким чином.

Вимірюють АТ до та через 2 години після прийому 25 мг каптоприлу. В інший день вимірюють АТ до та через 2 години після прийому 200 мг агапурину. При відсутності змін АТ після прийому інгібітору АПФ каптоприлу і зниженні АТ більш ніж на 20 мм рт. ст. після прийому інгібітору ФДЕ агапурину діагностують первинний ГА, а при зниженні АТ більш ніж на 20 мм рт. ст. після прийому інгібітору АПФ каптоприлу і відсутності змін АТ після прийому інгібітору ФДЕ агапурину діагностують вторинний ГА.

Приклад 1. Хворий Л., 62 років, історія хвороби №3577, діагноз: ревматизм, активна фаза, мітральний стеноз, ХСН ПБ-Ш ст., миготлива аритмія. До прийому агапурину - АТ 110/80 мм рт. ст., через

2 години після прийому 200 мг агапурину - АТ 90/60 мм рт. ст. До прийому каптоприлу - АТ 105/60 мм рт. ст., через 2 години після прийому 25 мг каптоприлу - АТ 100/60 мм рт. ст. При радіоімуннологічному дослідженні АРП - 4,7 нг/мл/час (контроль  $5,72 \pm 0,6$  нг/мл/час), КАП - 1420,0 пг/мл (контроль -  $136,9 \pm 12,7$  пг/мл). Зниження АТ після прийому агапурину та практична відсутність змін АТ після прийому каптоприлу свідчать про первинний генез ГА, що підтверджується значним збільшенням КАП при зниженні АРП.

Приклад 2. Хворий П., 26 років, історія хвороби №3488, діагноз: ревматизм, активна фаза, активність 1 ст., в'ялотекущий рецидивний кардит, комбінований мітрально-аортальний порок, ХСН 1 ст. До прийому агапурину - АТ 130/80 мм рт. ст., через 2 години після прийому 200 мг агапурину - АТ 130/80 мм рт. ст. До прийому каптоприлу - АТ 130/80 мм рт. ст., через 2 години після прийому 25 мг каптоприлу - АТ 100/60 мм рт. ст. При радіоімуннологічному дослідженні АРП - 11,7 нг/мл/год (контроль  $5,72 \pm 0,6$  нг/мл/год), КАП - 235,2 пг/мл (контроль -  $136,9 \pm 12,7$  пг/мл). Відсутність змін АТ після прийому агапурину та зниження АТ після прийому каптоприлу свідчать про вторинний генез ГА, що підтверджується збільшеними АРП та КАП.