



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41018** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ

1

2

(21) u200900021

(22) 05.01.2009

(24) 27.04.2009

(46) 27.04.2009, Бюл.№ 8, 2009 р.

(72) ЦЕЛУЙКО ВІРА ЙОСИПІВНА, UA, ПЕЛЕЦЬКА
ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, UA

(57) Спосіб лікування артеріальної гіпертензії в залежності від генотипу, який здійснюють шляхом визначення поліморфізму гена, який **відрізняється** тим, що визначають I/D поліморфізм гена АПФ і при II генотипі призначають препарат інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту лізиноприл, а носіям D-алеля - блокатор рецепторів ангіотензину II сартан - лозартан, препарати призначають в індивідуально підібраних дозах.

Корисна модель належить до галузі клінічної медицини, а саме кардіології і може бути використана з метою лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) в залежності від генотипу.

АГ - одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. Кожний четвертий дорослий житель Землі старше 40 років має підвищений артеріальний тиск (АТ).

Важливість боротьби з АГ зумовлена тим, що, по-перше, АГ-найважливіший фактор ризику серцево - судинних захворювань, цереброваскулярних хвороб, ураження нирок та смертності, по-друге, АГ є найпоширенішим хронічним захворюванням в Україні. Аналіз показника загальної смертності населення України свідчить, що 62,5% становить смертність від хвороб системи кровообігу. Цей показник в основному складають дві причини - ішемічна хвороба серця та цереброваскулярні хвороби.

Відомий спосіб лікування АГ 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 хімопростин чутливий

ангіотензин II - генеруючий ензим), які впливають на утворення ангіотензину II. Крім того, при довготривалому прийомі, спостерігається тенденція до нормалізації плазмового рівня ангіотензину II, який пов'язують з реактивним підвищенням концентрації реніну і ангіотензину I.

Беручи до уваги, що АГ є генетичне детермінованим захворюванням, одним з нових та перспективних підходів до діагностики та лікування хворих АГ є використання методів молекулярної генетики, орієнтованих на виявлення та оцінку генетичного ризику та прогнозування різних ускладнень захворювання ще до появи їх клінічних проявів, а також підвищення ефективності антигіпертензивної терапії на основі використання даних про генетичні особливості хворих.

Індивідуальна чутливість до лікарських препаратів певною мірою визначається генетичними факторами. Різні види поліморфізму генів, котрі мають відношення до підвищення АТ, транспорт та метаболізм ліків, є потенційними маркерами варіабельності відповіді на лікарський засіб. У багатьох дослідженнях було доведено, що тільки 25-50% пацієнтів, котрі приймали антигіпертензивні засоби, отримали цільові рівні АТ, у 50-75% хворих - АТ не нормалізувався, більше того розвинулись побічні ефекти [G.G. Sofowora et al., 2003].

Тому фармакогенетично детермінований підхід до лікування хворих на АГ із урахуванням індивідуального генотипу є надзвичайно актуальним.

Найбільш близьким та обраним за прототип є спосіб лікування хворих на АГ [Hiltunen T.P., Suonsyrja T., Hannila-Handelberg T. Et al. Alpha adducing, AGT, ACE and AGTR1 Gene polymorphisms as predictors of antihypertensive effects of amiodipine, bi-

(19) **UA** (11) **41018** (13) **U**

soprolol, hydrochlorothiazide and losartan in Hypertensive males // J. Hypertension - 2006. - Vol.24 (suppl 4). - P4.286. - S.86], в якому лікування хворих на АГ проводиться шляхом порівняльного призначення блокатора кальцієвих каналів амлодипіну, блокатора β 1-адренорецептора бісопрололу, тiazидного діуретику гідрохлортiazиду чи блокатора рецептору першого типу ангіотензину II лосартану з урахуванням поліморфізму 4-х генів: альфа-аддуцину, AGT, ACE та AGTR1.

Недоліком способу є призначення 4-х препаратів з урахуванням індивідуальної чутливості тільки до гену альфа-аддуцину при відсутності аналізу такого впливу на осіб із поліморфізмами генів AGT, ACE та AGTR1.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування хворих на АГ із урахуванням генотипу, в якому за рахунок зміни досліджуваного гена, досягається фармакогенетично детерміноване призначення лікарських засобів, на основі індивідуальної чутливості до них.

Поставлена задача вирішується в способі лікування артеріальної гіпертензії в залежності від генотипу, який здійснюють шляхом визначення поліморфізму гена, згідно з корисною моделлю, визначають I/D поліморфізм гена АПФ і при II генотипі призначають препарат інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту - лізиноприл, носіям D алеля - блокатор рецепторів ангіотензину II сартан - лозартан, препарати призначають в індивідуально підібраних дозах.

При DD генотипі превалює не системна, а місцева ренін - ангіотензинова система, для якої характерна більша активність альтернативних (не АПФ-опосередкованих) шляхів утворення ангіотензину II [Shmieder R., 2005]. При цьому роль ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), як ключового ферменту перетворення ангіотензину I до ангіотензину II, втрачається. В цій ситуації чекати вираженого антигіпертензивного ефекту від іАПФ не виправдано. В той же час сартани, які блокують дію ангіотензину II незалежно від шляху його утворення, можуть виявляти при цьому генотипі значущий вплив.

Спосіб, що заявляється, виконують таким чином.

Поліморфізм гена АПФ визначають в зразках зіскобу епітеліальних клітин, які були взяті з внутрішньої поверхні щок. ДНК виділяють за допомо-

гою набору для виділення ДНК-сорб-АМ (Амплі-сенси, Росія). Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) проводять в 25мкл реакційної суміші наступного складу: (16,6мМ сульфату амонія, 67мМ трисHCl pH 8,8; 0,01% твин-20; 2,5мМ хлориду магнія), 0,25мМ кожного dNTP, 10пМ кожного праймеру, 2,5 одиниць Taq - полімерази). Послідовність праймерів: 5'-CTCAAGCACGCCCCTCACAGGACTG-3'; 5'-GATGTGGCCATCACATTTCGTGAT-3'. ПЛР проводять за наступною програмою: «гарячий старт» (96°C) - 3 хвилини, 35 циклів (денатурація 96°C - 30сек., відпал при 62°C - 30сек., синтез при 72°C - 30сек.). Використовують термоциклер - «Терцик» (ДНК-технологія, Росія). Розміри ампліфікованих фрагментів ДНК визначають за допомогою метода електрофорезу в 1,5% агарозному гелі після забарвлення етидієм бромідом. Розміри продуктів ПЛР реакції для алеля 1-561п.н., для алеля D - 274п.н.

Запропонованим способом було проліковано 100 хворих. У дослідження не увійшли хворі з тяжкою АГ, застосування монотерапії у яких було б неетичним.

Застосування лозартану у носіїв D - алеля при АГ II ступеня дозволило досягнути цільових цифр АТ у 96% хворих (доза препарату 50мг і 100мг).

При шестимісячній терапії лозартаном поряд з антигіпертензивним ефектом спостерігалось вірогідне зменшення гіпертрофії лівого шлуночка за даними ЕКГ та ЕхоКГ.

При II генотипі ефективним виявився препарат інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту - лізиноприл.

Таким чином, результати дослідження свідчать про наявність впливу I/D поліморфізму гена АПФ на клінічний перебіг артеріальної гіпертензії, розвиток гіпертрофії міокарду лівого шлуночку та ефективність терапії блокаторами ренін - ангіотензинової системи. Визначення I/D поліморфізму гена АПФ сприяє встановленню прогнозу перебігу захворювання хворих на гіпертонічну хворобу, виділенню серед пацієнтів груп високого ризику з метою вибору ефективних засобів лікування та проведення мір профілактики, а також дозволяє диференційовано підійти до призначення антигіпертензивної терапії, віддаючи перевагу при II генотипі інгібіторам АПФ, а у носіїв D - алеля - сартанам.