



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62613 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ПАРАДОКСАЛЬНОЮ РЕАКТИВНІСТЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ**

1

2

(21) u201015556

(22) 23.12.2010

(24) 12.09.2011

(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.

(72) БОБРИШЕВ КОСТЯНТИН АНАТОЛІЙОВИЧ,  
КОЛОМІЄЦЬ ВІКТОРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

(73) ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО

**(57)** Спосіб корекції нефропатії у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з парадоксальною реактивністю артеріального тиску шляхом перорального призначення у вигляді таблеток еналаприлу малеату дозою 20 мг/добу, який **відрізняється** тим, що додатково перорально призначають у вигляді таблеток небіволлол дозою 10 мг/добу і амлодипін дозою 10 мг/добу.

Корисна модель стосується медицини, а саме кардіології, і може бути використана для корекції нефропатії у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з парадоксальною реактивністю артеріального тиску.

Есенціальній артеріальній гіпертензії (ЕАГ) з парадоксальною реактивністю артеріального тиску (АТ) властива надмірна активація ренін-ангіотензинової системи (РАС). На цьому тлі формується швидкопрогресуюча гіпертензивна нефропатія і підвищується ризик злоряксної ЕАГ. В результаті у «парадоксальних реакторів» рано виникає термінальна стадія хронічної ниркової недостатності, що потребує нирковозамісної терапії. Це визначає необхідність адекватного коригування нефропатії за ЕАГ з парадоксальною реактивністю АТ.

Відомий спосіб корекції нефропатії за ЕАГ з парадоксальною реактивністю АТ, вибраний як прототип [1]. Спосіб полягає в наступному.

Хворим на ЕАГ з парадоксальною реактивністю АТ впродовж 3 місяців призначають перорально в таблетках комбіновану терапію еналаприлу малеатом дозою 20 мг/добу і бісопрололом дозою 10 мг/добу.

Проте зазначений спосіб корекції нефропатії за ЕАГ з парадоксальною реактивністю АТ має недолік, обумовлений тим, що обидва препарати, блокуючи РАС, зменшують тонуус еферентної артерії. Як наслідок, посилюється гломерулярна ішемія і знижується швидкість клубочкової фільтрації, що обмежує нефропротекторний потенціал прототипу.

В основу корисної моделі поставлена задача

удосконалення способу корекції нефропатії у хворих на ЕАГ з парадоксальною реактивністю АТ, в якому забезпечується підвищення ефективності лікування. Задача, що поставлена, вирішується тим, що в способі корекції нефропатії у хворих на ЕАГ з парадоксальною реактивністю АТ шляхом перорального призначення у вигляді таблеток еналаприлу малеату дозою 20 мг/добу, згідно з корисною моделлю, додатково перорально призначають у вигляді таблеток небіволлол дозою 10 мг/добу і амлодипін дозою 10 мг/добу.

Спосіб здійснюють таким чином. Хворим на ЕАГ з парадоксальною реактивністю АТ перорально призначають комбіновану терапію у вигляді таблеток еналаприлу малеату дозою 20 мг/добу, небіволлолу дозою 10 мг/добу і амлодипіну дозою 10 мг/добу. Вибрані дози застосованих препаратів обґрунтовуються тим, що всі вони є максимально терапевтичними і за них забезпечується максимальний нефропротекторний ефект, зокрема: зменшення мікроальбумінурії (20 мг/добу еналаприлу), збільшення внутрішньоклубочкового гідростатичного тиску (10 мг/добу небіволлолу) і дилатація приносячої артерії (10 мг/добу амлодипіну).

Приклад

Хворий В., 36 років, страждає на ЕАГ впродовж 2 років.

Частота пульсу 74 хв<sup>-1</sup>. АТ 166/108 мм рт. ст.

Тест Saline-Lasix [2]: парадоксальна реактивність АТ - зміна середнього АТ від фази об'ємно-сольового виснаження до фази об'ємно-сольового навантаження - 12 мм рт. ст.

Дослідження функції нирок: швидкість клубочкової фільтрації (за кліренсом ендogenous креа-

(19) UA (11) 62613 (13) U

тиніну)  $76 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^{-2}$ . Нирковий кровотік  $852 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^{-2}$ . Фільтраційна фракція 16,2 %. Мікроальбумінурія (концентрація сечового альбуміну  $176 \text{ мг/л}$ ). Клубочкова гемодинаміка (за формулами D. Gomez [3]): аферентна резистивність  $13653 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ , еферентна резистивність  $6811 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ , гідростатичний тиск в клубочках  $45 \text{ мм рт. ст.}$ . Концентрація  $\beta_2$ -мікроглобуліну в ранковій порції сечі  $0,5 \text{ мг/мл}$ .

Нейрогуморальний профіль: плазмовий рівень ангіотензину II  $16 \text{ пмоль/л}$ . Сечова екскреція адреналіну  $11 \text{ мкг/добу}$ , норадреналіну  $28 \text{ мкг/добу}$ . Сумарна концентрація нітратів і нітритів в плазмі крові  $30 \text{ мкмоль/л}$ . Сумарна екскреція нітратів і нітритів із сечею  $129 \text{ мкмоль/добу}$ . Приріст діаметра плечової артерії на тлі реактивної гіперемії  $5 \%$ .

Ехокардіографія лівого шлуночка: фракція виходу  $59 \%$ , індекс маси міокарда  $135 \text{ г/м}^2$ .

Клінічний діагноз: есенціальна артеріальна гіпертензія II стадії, 2 ступеня. Гіпертензивне серце. Серцева недостатність 0 ст., I ФК зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

Хворому впродовж 3-х місяців було призначено комбіновану пероральну терапію в таблетках у вигляді еналаприлу малеату дозою  $20 \text{ мг/добу}$ , небіволу дозою  $10 \text{ мг/добу}$ , амлодипіну дозою  $10 \text{ мг/добу}$ .

Частота пульсу  $65 \text{ хв}^{-1}$ . АТ  $138/88 \text{ мм рт. ст.}$

Тест Saline-Lasix: сольова резистентність АТ - зміна середнього АТ від фази об'ємно-сольового виснаження до фази об'ємно-сольового навантаження -  $5 \text{ мм рт. ст.}$

Дослідження функції нирок: швидкість клубочкової фільтрації (за кліренсом ендogenous креатиніну)  $84 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^{-2}$ . Нирковий кровотік  $905 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^{-2}$ . Фільтраційна фракція  $17,9 \%$ . Мікроальбумінурія (концентрація сечового альбуміну  $60 \text{ мг/л}$ ). Клубочкова гемодинаміка (за формулами D. Gomez): аферентна резистивність  $10451 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ , еферентна резистивність  $5028 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ , гідростатичний тиск в клубочках  $53 \text{ мм рт. ст.}$ . Концентрація  $\beta_2$ -мікроглобуліну в ранковій порції сечі  $0,3 \text{ мг/мл}$ .

Нейрогуморальний профіль: плазмовий рівень ангіотензину II  $10 \text{ пмоль/л}$ . Сечова екскреція адреналіну  $9 \text{ мкг/добу}$ , норадреналіну  $22 \text{ мкг/добу}$ . Сумарна концентрація нітратів і нітритів в плазмі крові  $39 \text{ мкмоль/л}$ . Сумарна екскреція нітратів і нітритів із сечею  $174 \text{ мкмоль/добу}$ . Приріст діаметра плечової артерії на тлі реактивної гіперемії  $8 \%$ .

Таким чином, використання у хворого В. пропонуваного способу корекції гіпертензивної неф-

ропатії спричиняло зниження АТ до цільових значень, інверсію солерезистентної форми ЕАГ - від парадоксальної реактивності АТ до сольової резистентності АТ, супресію гіперактивованих РАС і симпатоадреналової системи, а також зменшення ступеня ендотеліальної дисфункції. Це супроводжувалось аферентною і еферентною вазодилатацією, підвищенням ниркового кровотоку, збільшенням інтрагломерулярного гідростатичного тиску і швидкості клубочкової фільтрації, корекцією ішемічного ушкодження гломерул і проксимальних каналців. Перераховані зміни є біомаркерами адекватної ренопротекції, які асоціюються з поліпшенням «ниркового виживання» і пролонгацією додіалізного періоду [4].

Переваги. Пропонований спосіб дозволяє коригувати ниркові ушкодження, обумовлені нейрогуморальним дисбалансом у хворих на ЕАГ з парадоксальною реактивністю АТ. При цьому інгібування активності РАС не викликає поглиблення внутрішньониркової гіпотензії і преренальної азотемії. Навпаки, комбінована пероральна терапія еналаприлу малеату дозою  $20 \text{ мг/добу}$ , небіволом дозою  $10 \text{ мг/добу}$  і амлодипіном дозою  $10 \text{ мг/добу}$  підвищує як гідростатичний тиск в гломерулах, так і швидкість клубочкової фільтрації. Окрім цього, прогностично несприятлива ЕАГ з парадоксальною реактивністю АГ перетворюється на менш агресивну солерезистентну форму ЕАГ. За таких умов відбуваються позитивні зміни біомаркерів ренопротекції, що вказує на високу ймовірність тривалого «ниркового виживання» і, як наслідок, додіалізного періоду.

Джерела інформації, що взято до уваги:

1. Alderman M.H. Pressor responses to antihypertensive drug types / M.H. Alderman, H.W. Cohen, J.E. Sealey, J.H. Laragh // *Am. J. Hypertens.* - 2010. - Vol. 23. - P. 1031-1037.
2. Evaluation of a rapid protocol for the assessment of salt sensitivity against the blood pressure response to dietary sodium chloride restriction / F. Galletti, I. Ferrara, F. Stinga [et al] // *Am. J. Hypertens.* - 1997. - Vol. 10. - P. 462-466.
3. NaCl-induced renal vasoconstriction in salt-sensitive African Americans. Antipressor and hemodynamic effects of potassium bicarbonate / O. Schmidlin, A. Forman, M. Tanaka [et al.] // *Hypertension.* - 1999. - Vol. 33. - P. 633-639.
4. Bidani A.K. Pathophysiology of hypertensive renal damage: Implications for therapy / A.K. Bidani, K.A. Griffin // *Hypertension.* - 2004. - Vol. 44. - P. 595-601.