



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13595 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 38/05  
A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ПРОЦЕС МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ L-АРГІНІН/ОКСИД АЗОТУ У ХВОРИХ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ**

1

2

(21) u200508654

(22) 12.09.2005

(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Топчій Іван Іванович, Кордеро Галина Андріївна, Кірієнко Олександр Миколайович

(73) Інститут терапії ім. Л.Т. Малої Академії медичних наук України, Топчій Іван Іванович, Кордеро Галина Андріївна, Кірієнко Олександр Миколайович

(57) Процес медикаментозної корекції порушень у системі L-аргінін/оксид азоту у хворих з захворюваннями внутрішніх органів, у якому до лікування проводять біохімічні дослідження плазми крові, визначають показники дисфункції ендотелію та призначають комбіновану терапію з використан-

ням інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та донатора оксиду азоту, який **відрізняється** тим, що як показники дисфункції ендотелію визначають вміст донатора оксиду азоту (L-аргініну), рівні спонтанної адгезії нейтрофілів та АДФ індукованої агрегації тромбоцитів і, якщо, у порівнянні з нормою, вміст L-аргініну знижений, а рівні спонтанної адгезії нейтрофілів та АДФ індукованої агрегації тромбоцитів підвищені, у комбіновану терапію як донатор оксиду азоту включають глутаргін, який вводять внутрішньовенно з подальшим його призначенням у формі таблеток у ефективній терапевтичній дозі при необхідності, яка визначається за повторним визначенням і оцінкою контрольних показників після указанного терміну.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до терапії і може бути використана для медикаментозної корекції порушень у системі L аргінін/оксид азоту (NO) для лікування хворих з захворюваннями внутрішніх органів, зокрема з протеїнуричними нефропатіями.

Відомий спосіб комбінованої терапії нефриту [див. Caria Zoya , Ariela Benigni , Davide Camozzi , Daniela Coma , Lorena Longaretti. Marta Todeschini and Giuseppe Remuzzi. Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Bergamo, Italy - Combining lisinopril and L-arginine slows disease progression and reduces endothelin-1 in passive Heymann nephritis International, Vol.64 (2003), pp.857-863 Kidney International. Vol.64 (2003), pp.857-863, обраний нами у якості прототипу. У відомому способі лікування нефриту визначають порушення балансу оксиду азоту/ендотеліну. Для цього проводять біохімічні дослідження плазми крові та сечі. Визначають показники дисфункції ендотелію: вміст у плазмі крові ендотелію-1 (E-1) та екскрецію циклічного гуанідин-монофосфату (ЦГМФ) з сечею.

І при підвищенні, відносно норми, вмісту E-1 в крові та низької екскреції ЦГМФ з сечею призна-

чають комбіновану терапію з використанням інгібітору ангіотензин перетворюючого ферменту (ІАПФ) та донатора оксиду азоту .

Комбінована терапія використовується для пацієнтів з тяжкою нефропатією, неповністю чутливих до інгібування АПФ, і оказує позитивний вплив на процес гальмування прогресування захворювань нирок. Це обумовлено тим, що інгібування ренін-ангіотензинової системи(РАС) обмежує протеїнурію та гальмує зниження функції нирок при їх хронічних захворюваннях(встановлено у експериментальних та клінічних дослідженнях). Але, поряд з цим, недоліком є те, що якщо лікування починається пізно, на стадії протеїнуричної нефропатії, препарати, які протидіють РАС, недостатньо ефективні. А саме більшість пацієнтів з протеїнуричною не діабетичною або діабетичною гломерулопатією звертаються до нефрологу пізно або дуже пізно і при такої ситуації лікування потребує іншої терапевтичної тактики і є дуже актуальною.

Задачею корисної моделі, що пропонується, є вибір контрольних показників для обґрунтованого призначення донатора оксиду азоту у терапії хворих з порушеннями у системі L-аргінін/оксид азоту,

(19) UA (11) 13595 (13) U

зокрема хворих з протеїнуричною нефропатією, що більш ефективно забезпечувало б гальмування подальшого прогресування хвороби, особливо в її тяжких стадіях.

Ця задача вирішується у процесі медикаментозної корекції порушень у системі L-аргінін/оксид азоту(NO) хворих з захворюваннями внутрішніх органів, у якому до лікування проводять біохімічне дослідження плазми крові, визначають показники дисфункції ендотелію та призначають комбіновану терапію з використанням інгібітору ангіотензин перетворюючого ферменту(ІАПФ) та донатора оксиду азоту.

Відрізняючими від прототипу ознаками є те, що:

- у якості показників дисфункції ендотелію визначають вміст донатора оксиду азоту(-b- аргініну), рівень спонтанної адгезії нейтрофілів- та рівень АДФ індукованої агрегації тромбоцитів;

- і, якщо, у порівнянні з нормою, вміст L-аргініну знижений, а рівні спонтанної адгезії нейтрофілів- та АДФ індукованої агрегації тромбоцитів підвищені, у комбіновану терапію у якості донатора оксиду азоту включають глутаргін, який вводять внутрішньовенно на термін не менш, ніж 5-10 діб з подальшим його призначенням у формі таблеток у ефективній терапевтичній дозі при необхідності, яка визначається за повторним визначенням і оцінкою контрольних показників після вказаного терміну.

Визначення в плазмі крові у якості показників дисфункції ендотелію вмісту донатора оксиду азоту(L-аргініну), рівнів спонтанної адгезії нейтрофілів- та АДФ індукованої агрегації тромбоцитів дозволило до лікування визначити на клітинному рівні ступінь порушень у системі L-аргінін/оксид азоту у хворих з захворюваннями внутрішніх органів, зокрема у хворих з протеїнуричними нефропатіями. І дозволяє обґрунтовано здійснити вибір донатора оксиду азоту у комбінованій терапії у цієї категорії хворих..

Вибір вищевказаних показників обумовлено тим, що: за сучасними уявленнями, ендотелій - активний ендокринний орган, дифузно розсіяний по всіх тканинах. Він синтезує субстанції, які важливі для контролю згортання крові, регуляції тону судин, фільтрувальної функції нирок, скоротливості активності серця, метаболічного забезпечення мозку. [Корж А.Н.Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосуда эндотелия / Междунар.мед. журн.-2003.-№1.-С.130-134.]. Ендотелій судин опосередковує місцеві процеси гемостазу, володіючи фібринолітичною і антикоагуляційною активністю, регулює адгезію до своєї поверхні лейкоцитів і тромбоцитів, а також імунну відповідь. [Scalia R., Hayward R.et.al.Effect of recombinant so interaction in vivo. Role in rat traumatic shock//Circ.Res.-1999.-Vol.84.-P425-428.].

Включення у комбіновану терапію у якості донатора оксиду азоту препарату глутаргін (на основі власних досліджень і спостережень) забезпечує одночасне блокування медіаторів функціонального пошкодження нирок та пошкодження на клітинному рівні.

Ці ефекти досягаються завдяки можливості контролю системної та внутрішньогломерулярної артеріальної гіпертензії поряд зі здібністю цього класу препарату підвищити синтез оксиду азоту. А це дозволяє встановити баланс L-аргініну/оксид азоту, обмежувати надмірну білкову ультрафільтрацію та її шкідливі наслідки, що більш ефективно забезпечує гальмування подальшого прогресування хвороби. Це особливо важливо в ситуаціях, при яких лікування починається пізно, на стадії протеїнуричних (недіабетичної або діабетичної) нефропатій.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі нефрології Інституту терапії ім. Л.Т.Малої АМН України на 40 хворих з протеїнуричною нефропатією (пізня, тяжка форма ниркової патології). (14 чоловіків і 26 жінок у віці від 42 до 68 років (середній вік 54±2,3 року), у яких виявлено порушення у системі L-аргінін/оксид азоту .

Контрольна група - 30 хворих на артеріальну гіпертензію(АГ).

Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статистичної програми STATISTICA. Вірогідність різниць даних оцінювали за критеріями t Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтами кореляції Пірсона.

Ступінь відтворюваності корисної моделі-95%.

Запропоновану корисну модель здійснюють у такій послідовності:

1. При надходженні хворого до стаціонару проводять загальноприйняті клініко-лабораторні дослідження сечі та крові. Визначають показники ендотеліальної дисфункції. Призначають комбіновану 2-х схемну терапію (ІАПФ+донатор оксиду азоту).

2. Згідно корисної моделі, для визначення ступеня порушень у системі L-аргініну/оксид азоту(МО) у якості показників ендотеліальної дисфункції у плазмі крові до лікування визначають:

- вміст донатора оксиду азоту(L-аргініну) при допомозі амінокислотного аналізатору А-339 Чехія, згідно з інструкцією виробника;

- рівень спонтанної адгезії нейтрофілів - спектрофотометричним методом [див. Бутаков А.А. Оганезов Б.В Спектрофотометрия определения адгезивной способности полиморфноядерных лейкоцитов // Иммунология, 1991, №5, с.71-72.];

- рівень АДФ індукованої агрегації тромбоцитів турбодиметричним методом [див. Берковский А.А.Васильев А.А Пособие по изучению адгезионно-агрегационной активности тромбоцитов.- Москва, 2002, 28с.]

3. І, якщо, у порівнянні з нормою, вміст L-аргініну знижений, а рівні спонтанної адгезії нейтрофілів- та АДФ індукованої агрегації тромбоцитів збільшені у комбіновану терапію у якості донатора оксиду азоту включають препарат глутаргін, який вводять внутрішньовенно на термін не менш, ніж 5-10 діб з подальшим його призначенням у формі таблеток у ефективній терапевтичній дозі при необхідності, яка визначається за повторним визначенням і оцінкою контрольних показників після вказаного терміну.

Можливість здійснення даного процесу медикаментозної корекції порушень у системі L-аргінін/оксид азоту у хворих з захворюваннями внутрішніх органів, зокрема хворих з протейнуричними нефропатіями підтверджується клінічним прикладом:

#### Приклад 1

Хворий Д., 69 років, історія хвороби №1047. Хворий надійшов в клініку Інституту терапії з діагнозом: Цукровий діабет 2 тип, компенсований, діабетична нефропатія. IXС. Стабільна стенокардія напруги. II функціональний клас. При надходженні в стаціонар хворий пред'являв скарги на важкість в попереку, спрагу, порушення сну.

Анамнез захворювання Цукровий діабет був виявлений 7 років тому. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середньої тяжкості, цианоз губ, акроціаноз, виражен набряк гомілок, підвищене харчування. Легені: перкуторно-легеневий звук з коробковим відтінком, аускультативно-везикулярний подих, розсіяні сухі хрипи більш в базальних відділах. Серце: перкуторно границі розширені вліво (+2см), тони ритмічні, приглушені, акцент II тону над легеневою артерією, АТ 180/110мм рт.ст., ЧСС 78. Живіт м'який, безболісний. Печінка збільшена (+3см). Симптом Пастернацкого негативний. Проводять загальноприйняті клініко-лабораторні дослідження крові та сечі. Результати досліджень наступні:

У крові: еритроцити 4,3, Нв 135, лейкоцити 7,8, еозинофіли 2%, палочкоядерні 1%, сегментоядерні 61%, лімфоцити 31%, моноцити 5%, СОЭ 7мм/година; АСАТ 0,41, АЛАТ 0,52, тимолова проба 0,7, білірубін 7,5/2,23; глюкоза - 7,1; загальний холестерин 4,61, тригліцериди 1,8, ХСЛПДНЩ 0,81, СМОС - прозора, тип - норма; сечова кислота 0,494.

У сечі: рН 6,0, питома вага 1024, білок - 0,034г/л, цукор - немає, лейкоцити на все поле зору, еритроцити - одиничні в полі зору, циліндри - немає, кристали уратів; у 1 мл - лейкоцитів 50000, еритроцити 1051, циліндрів 0; клубочкова фільтрація 239 мл/хв., реабсорбція 99%, діурез 100, хвилиний діурез 1,67, креатинин сечі 11,88, креатинин крові 83, сечовина 5,5.

Згідно з корисною моделлю, для визначення у хворого ступеня порушень у системі L-аргініну/оксид азоту(НО) у якості показників ендотеліальної дисфункції у плазмі крові до лікування визначають: вміст донатора оксиду азоту, рівні спонтанної адгезії нейтрофілів- та АДФ індукованої агрегації тромбоцитів.

Результати дослідження наступні: вміст донатора оксиду азоту(L-аргініну) - 0,5мкмол/л

(N=1,4мкмоль/л); рівень спонтанної адгезії нейтрофілів- 75,3%(N=45,6%); рівень агрегації тромбоцитів 48,3%(N=37,6%). Значення контрольних показників свідчать про порушення у хворого у системі L-аргініну/оксид азоту(НО) і наявність тяжкої ниркової патології-протейнуричної нефропатії і значне зниження вмісту донатора оксиду азоту-L-аргініну.

У комбіновану терапію у якості донатора оксиду азоту включають глутаргін. Препарат призначають внутрішньовенне. Вводять крапельне 2 рази на день по 5мл (2г), розчиняючи в 150-250мл ізотонічного розчину натрію хлориду, із швидкістю 60 крапель на хвилину. При тяжких станах добова доза препарату підвищується до 15-20мл (6-8г), що розподілені на два введення. Термін лікування не менш, ніж 5-10 діб з подальшим його призначенням у формі таблеток у ефективній терапевтичній дозі при необхідності, яка визначається за повторним визначенням і оцінкою контрольних показників після указанного терміну..

#### Результати оцінки.

Зміни клінічних показників наступні: у сечі - рН 6,0, питома вага 1022, білок - немає, цукор - немає, лейкоцити 3-4 в полі зору, еритроцити - одиничні в полі зору, циліндри - немає, кристали оксалатів; у 1мл

- лейкоцитів 2500, еритроцити 200, циліндрів, 0. У плазмі крові: рівень спонтанної адгезії нейтрофілів- 54,3%(N= 45,6%), агрегації тромбоцитів 38,3%(N= 37,6%), вміст L- аргініну 0,98мкмол/л (N=1,4 мкмоль/л), що підтверджує позитивні зміни показників ендотеліальної дисфункції.

#### Висновки:

Включення у комбіновану терапію у якості донатора оксиду азоту препарату глутаргіну дозволило більш ефективно здійснювати контроль системної та внутрішньогломерулярної артеріальної гіпертензії, обмежувати надмірну білкову ультрафільтрацію та її шкідливі наслідки. Завдяки здібності цього класу препарату підвищувати синтез оксиду азоту, встановлюється баланс у системі L-аргінін/ оксид азоту. Ця терапія є новим ренопротекторним підходом у хворих з протейнуричними нефропатіями.

#### Технічний результат:

Використання корисної моделі в медичній практиці у порівнянні з прототипом, дозволяє обґрунтовано призначати донатор оксиду азоту і забезпечує одночасне блокування медіаторів функціонального пошкодження нирок та пошкодження на клітинному рівні, що більш ефективно сприяє гальмуванню подальшого прогресування хвороби, особливо в її тяжких стадіях.