



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42284 (13) A

(51) 7 A61K31/195, A61P9/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК З СИМПТОМАТИЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

(21) 2000127445

(22) 22 12 2000

(24) 15 10 2001

(33) UA

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Топчий Іван Іванович, Шабалтас Наталя Леонідівна, Несен Андрій Олексійович, Василенко Оксана Анатоліївна

(73) Топчий Іван Іванович, UA, Шабалтас Наталя Леонідівна, UA, Несен Андрій Олексійович, UA, Василенко Оксана Анатоліївна, UA

(57) Спосіб лікування та профілактики ускладнень хронічних захворювань нирок з симптоматичною артеріальною гіпертензією, який полягає в призначенні гіпотензивного препарату, що підвищує вивільнення оксиду азоту (NO) судинним ендотелієм, який відрізняється тим, що перед призначенням гіпотензивного препарату проводять внутрішньовенну інфузію донаторів NO, а як донатори NO використовують препарати, до складу яких входить амінокислота L-аргінін

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до терапії (розділу нефрології) і може бути використаний у стаціонарних та амбулаторних умовах для лікування хворих з симптоматичною (нефрогенною) гіпертензією

Відомий "Спосіб лікування хронічних захворювань нирок за допомогою інгібіторів АПФ" (див. патент США № 5071867, МПК А61К31/40, ІСМ, 1993, № 13-18, С. 50)

Цей спосіб полягає у тому, що вводять інгібітори АПФ у дозі, яка перевищує середні терапевтичні для нормалізації системного та гломерулярного тиску, зменшення клубочкового склерозу

Недоліком цього способу є обмеженість призначення лікування лише для хворих на хронічні захворювання нирок без урахування сполученої патології (симптоматичної гіпертензії)

Крім того, спосіб не передбачає індивідуальний підхід до лікування хворих та може привести до ускладненого перебігу захворювання (прогресуванню хронічної ниркової недостатності (ХНН), різкому падінню артеріального тиску (АТ))

Відомий також спосіб лікування нефрогенної гіпертензії - прототип, який полягає у призначенні β-блокаторів (наприклад, бопіндолол, целіпролол, небіволол), які роблять вазодилататорну дію через 5-HT_{1A} рецептор/NO шлях (Kakaki M., Hirata Y., Hayakawa H. et al. Effect of vasodilatory beta-adrenoreceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney // Hypertension - 1999/ - 33 (1, 2) - р. 467-471)

Цей спосіб лікування дозволяє захистити від ушкодження ендотелію при нефрогенній гіпертен-

зії, зменшити перфузійний нирковий тиск та збільшити звільнення NO

Однак недоліком цього рішення є

- пізній гіпотензивний ефект, який настає лише на 10-14 день лікування, що обумовлено довгим накопиченням препарату,

- не ураховується профілактика ускладнень нефрогенної гіпертензії (тромбоутворення та прогресування хронічної ниркової недостатності (ХНН))

Все це, у свою чергу, збільшує перебування хворих у стаціонарі

У основу винаходу поставлена задача розробки способу лікування і профілактики ускладнень хронічних захворювань нирок з симптоматичною гіпертензією, у якому необхідно збільшити кількість вазодилатуючого фактору у судинному руслі - NO, що дозволить збільшити та прискорити наступ гіпотензивного ефекту, попередити тромбоцитутворення та прогресування ХНН

Ця задача вирішується у пропонованому способі лікування призначенням гіпотензивного препарату, що підвищує вивільнення NO у судинному руслі

Ознаки, що відрізняють спосіб від прототипу, - є те, що,

- перед призначенням гіпотензивного препарату проводять внутрішньовенну інфузію донаторів NO,
- у якості донаторів NO використовують препарати, до складу яких входить амінокислота L-аргінін

Проведення внутрішньовенної інфузії перед призначенням гіпотензивного препарату та використання у якості донаторів NO препаратів, до складу яких входить амінокислота L-аргінін, до-

(19) UA (11) 42284 (13) A

зволить додатково, у порівнянні з прототипом, збільшити кількість NO у судинному руслі, що в свою чергу, приводить до збільшення вазодилатуючого ефекту

Це обумовлено тим, що у нирках NO утворюється при окисненні амінокислоти L-аргініну і його фізіологічна функція полягає у регуляції капілярного тиску та ниркового кровообігу, а саме зниженні тону аферентної артеріоли та оказує позитивну дію на скоротність мезангіальних клітин клубочку, що приводить до прискорення ппотензивного ефекту

Крім цього, додатково, все це попереджає тромбоутворення, за рахунок антиагрегаційної дії NO, забезпечує профілактику ускладнень хронічних захворювань нирок та зменшує темпи прогресування ХНН

Все це набуває особливого значення у лікуванні хворих на хронічні захворювання нирок з супутньою симптоматичною гіпертензією

Дослідження за запропонованим способом проведені в Українському НДІ терапії АМН України. Було обстежено 30 хворих на хронічні захворювання нирок з симптоматичною артеріальною гіпертензією

Запропонований спосіб здійснюють у такій послідовності

1 До призначення ппотензивного препарату проводять внутрішньовенну інфузію донаторів NO, а саме препарату "Інфезол" у дозі 250-500 мл у добу одноразово,

2 Після інфузії призначають ппотензивний препарат, який підвищує вивільнення NO у судинному руслі, наприклад "Небілет", середня доза якого складає 2,5-5 мг одноразово на добу

3 Ефективність лікування контролюють визначенням перед і після внутрішньовенної інфузії "Інфезолу" та через 2 тижні після лікування "Небілетом" контрольні показники, а саме визначають вміст стабільних метаболітів NO-нітритів, а також показники агрегації тромбоцитів, вазодилатуючий ефект оцінювали по зменшенню артеріального тиску

Можливості здійснення запропонованого способу підтверджуються прикладами

Приклад 1

Хвора Ц, 32 років, історія хвороби № 3334

Потрапила до клініки (відділу нефрології) Українського НДІ терапії АМН України з діагнозом Хронічний дифузний гломерулонефрит, змішана форма, стадія загострення. Симптоматична артеріальна гіпертензія III стадія ХНН I стадія

При надходженні до стаціонару пред'являла скарги на головний біль, шум у голові, загальну слабкість, задишку при невеликому фізичному навантаженні, болі у попереку

Анамнез хвороби: хворіє хронічним гломерулонефритом близько 5 років. Лікується періодично, після половин відмічає підвищення артеріального тиску, зміни сечового осадку (протеїнурія, еритроцитурія, циліндрурія)

Об'єктивно загальний стан хворої середньої тяжкості. Нормостенік. Кожні покрови звичайного кольору. У легенях - дихання везикулярне. Межі відносної серцевої тупості збільшені вліво на 1 см. Аускультативно: серцева діяльність ритмічна, тони звучні, акцент II тону над аортою. АТ 200/140

мм рт.ст. Пульс 92 удари на хвилину. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичних набряків не має

Хворій перед призначенням ппотензивного препарату провели одноразову внутрішньовенну інфузію донаторів NO, а саме 500 мл препарату "Інфезол", який вміщує 4,55 г L-аргініну

Перед і після інфузії визначали рівень нітритів у плазмі, коефіцієнт агрегації тромбоцитів

Потім призначили ппотензивний препарат "Небілет" в дозі 5 мг одноразово на добу. Через 2 тижні після лікування препаратом "Небілет" визначили рівень нітритів у плазмі та коефіцієнт агрегації тромбоцитів, було проведено контроль АТ. Результати дослідження наведені у табл. 1

Таблиця 1

Показник	До лікування	Після введення препарату "Інфезол"	Після двотижневого прийому препарату "Небілет"
Рівень нітритів, ммоль/л	18,0	22,2	24,3
Коефіцієнт агрегації тромбоцитів, %	54	50	37
Рівень АТ	200/140	180/110	150/80

Висновки: як видно з поданих результатів рівень нітритів у сироватці крові збільшився, коефіцієнт агрегації тромбоцитів зменшився, рівень АТ під впливом застосовуваної терапії знизився

Приклад 2

Хвора О, 52 років, історія хвороби № 1198

Потрапила до клініки (відділ нефрології) Українського НДІ терапії АМН України з діагнозом: Сечокам'яна хвороба. Хронічний двосторонній пієлонефрит, змішана форма, стадія нестійкої ремісії, без порушення функції нирок. Симптоматична артеріальна гіпертензія II стадія

При надходженні до стаціонару пред'являла скарги на головний біль, шум у голові, загальну слабкість, біль у лівій половині грудної клітини, задишку при невеликому фізичному навантаженні, болі у попереку, часте сечовипускання

Анамнез хвороби: хворіє хронічним пієлонефритом близько 15 років, коли уперше були виявлені зміни сечового осадку (протеїнурія, лейкоцитурія), мікропті нирок. Лікувалась амбулаторно за місцем проживання. Підвищений АТ близько 5 років

Об'єктивно загальний стан хворої середньої тяжкості. Нормостенік. Кожні покрови звичайного кольору. У легенях - дихання везикулярне. Межі відносної серцевої тупості збільшені вліво на 1 см. Аускультативно: серцева діяльність ритмічна, тони приглушені, акцент II тону на аорті. АТ 180/110 мм рт.ст. Пульс 84 ударів на хвилину. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького слабко-позитивний з обох сторін, більше зліва. Периферичних набряків не має

За запропонованим способом хворій, до лікування β-блокатором "Небілет", провели одноразову внутрішньовенну інфузію 500 мл препарату "Інфезол". Потім призначили ппотензивний препарат

"Небілет" у дозі 5 мг одноразово на добу протягом 2 тижнів

Рівень нитритів у плазмі, коефіцієнт агрегації тромбоцитів визначали перед і після інфузії препарату "Інфезол", а також після лікування препаратом "Небілет", проводили контроль АТ. Результати дослідження табл. 2

Таблиця 2

Показник	До лікування	Після введення препарату "Інфезол"	Після двотижневого прийому препарату "Небілет"
Рівень нитритів, ммоль/л	13,5	18,7	21,3
Коефіцієнт агрегації тромбоцитів, %	48	45	40
Рівень АТ	180/110	160/100	130/80

У даному випадку також збільшився рівень нитритів у сироватці крові, зменшився коефіцієнт агрегації тромбоцитів та знизився рівень АТ

Таким чином, використання запропонованого винаходу у медичній практиці, у порівнянні з прототипом, забезпечує

- швидке накопичення препарату нитритів, які призводять до збільшення та прискорення гіпотензивного ефекту,
- достатній гіпотензивний ефект без ризику розвитку тромбоутворення,
- профілактику ускладнень хронічних захворювань нирок, таких як ХНН,
- зменшення терміну перебування хворих з хронічними захворюваннями нирок у стаціонарі на 7-10 днів

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 80х84 1/8
Обсяг _____ обл.-вид арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180
(044) 268-25-22
