



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 45092

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ОМЕПРАЗОЛУ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ФУНКЦІЇ ДИСТАЛЬНИХ КАНАЛЬЦІВ НИРОК

1

2

(21) 2001053114

(22) 07 05 2001

(24) 15 03 2002

(46) 15 03 2002, Бюл. № 3, 2002 р.

(72) Калугін Вадим Онисимович, Гараздюк Олександр Іванович, Гараздюк Іван Васильович

(73) Калугін Вадим Онисимович, Гараздюк Олександр Іванович, Гараздюк Іван Васильович

(57) Спосіб застосування омепразолу для стимуляції функції дистальних каналців нирок, що включає призначення омепразолу в дозі 20 мг один раз на день вранці, який відрізняється тим, що препарат призначається періодично один раз в три дні

Спосіб застосування омепразолу для стимуляції функції дистальних каналців нирок

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до урології та нефрології, зокрема до лікування захворювань, що супроводжуються дистальним тубулярним ацидозом, а також захворювань, етіопатогенетичним механізмом яких є затримка натрію в організмі

Рівень техніки

В лікуванні хворих гастродуоденальною патологією з синдромом підвищеної шлункової секреції все більшу роль відіграють блокатори водневої помпи (1) Можна сказати, що вони стали золотим стандартом в лікуванні гіперацидних станів Зв'язуючись з SH-групами протонної помпи, вони незворотно блокують її, що призводить до значного зниження секреторної активності парієтальних клітин шлунку (6) Проте відомо, що ізоформи  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФази є не тільки в шлунку, а і в інших органах, зокрема, нирках (4), тобто блокатори водневої помпи можуть впливати і на функцію нирок, тим більше, що структурна схожість шлункової і каналцевої ізоформ складає близько 65 % (5) Проте вплив блокаторів водневої помпи на функцію нирок не вивчений

$H^+$ ,  $K^+$ - АТФаза - фермент, що відноситься до родини АТФаз Р-типу Найближчим родичем цього ферменту є  $Na^+$ ,  $K^+$ - АТФаза, яка разом з  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазою складає окрему підгрупу Ізоформи цього ферменту зустрічаються в клітинах ниркових каналців і деяких відділів товстого кишечника (4)

Прототип винаходу

Блокатори водневої помпи широко застосовуються в лікуванні гіперацидних станів Зв'язуючись з SH-групами протонної помпи, вони незворотно

блокують її, що призводить до значного зниження секреторної активності парієтальних клітин шлунку, і відповідно підвищення рН шлункового вмісту Блокатори водневої помпи на сьогодні є найбільш ефективними засобами, що пригнічують секреторну активність парієтальних клітин шлунку Вони також широко застосовуються в схемах лікування виразкової хвороби завдяки своїй антихелікобактерній активності

Препарати в кислом середовищі шлунку переходять в свою активну форму, яка безпосередньо впливає на ферментні системи Біодоступність лікових засобів становить близько 65-75%, вони зв'язуються з білками плазми крові на 90-95% Період напіввиведення коливається від 90 хвилин до 2,5 годин

Курсовий прийом омепразолу (3 місяці) є безпечним і не призводить до розвитку побічних ефектів, що також підвищує його ефективність

Суть винаходу та суттєві ознаки

В основу винаходу поставлена задача застосування блокаторів водневої помпи за новим призначенням, зокрема, для корекції проявів дистального каналцевого ацидозу, посилення натрій, калійурезу та виділення сечі Поставлена задача досягається тим, що хворим призначався омепразол в дозі 20 мг одноразово увечері один раз в три дні Спосіб відрізняється тим

Пункт 1 що омепразол призначається з метою стимуляції функції дистальних каналців нирок

Пункт 2 спосіб по пункту 1, відрізняється тим, що препарат призначають один раз в три дні

Пункт 3 спосіб по пункту 1,2, відрізняється тим, що інтермітуючий режим прийому попереджує розвиток ефекту звикання функціональних структур

(19) UA (11) 45092 (13) A

тур організму до дії препарату

Матеріали, що підтверджують винахід

Нами обстежено 37 практично здорових осіб віком 18-25 років. В групу дослідження ввійшли добровольці. Всі обстежені були поділені на 2 групи контрольну - 8 осіб - перша група і спостереження - 29 осіб - друга група. Блокаду  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФази досягали призначенням особам групи спостереження ввечері о 20 год. по 20 мг омепразолу. Перед прийомом препарату обстежувани спорожнювали сечовий міхур. В подальшому проводили збір сечі впродовж 12 годин. Ранком, натще, з літкової вени забирали кров. Кров центрифугували, відділяли плазму, в якій визначали рН, концентрацію креатиніну, калію, натрію. Для оцінки кліренсових показників функції нирок вимірювали діурез за 12 год. В сечі визначали концентрацію натрію, калію методом фотометрії полум'я, креатиніну за Поппером, рН сечі за допомогою рН-метра, концентрацію білка, титрованих кислот і аміаку.

Кліренсові показники нирок розраховували за загальноприйнятими формулами (2),

За умов блокади  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФази зростає діурез, концентрація натрію, калію та їх екскреція з сечею, падає швидкість клубочкової фільтрації, і, відповідно, фільтраційний заряд натрію та його абсолютна реабсорбція (таб 1). Зниження клубочкової фільтрації зумовлює підвищення рівня креатиніну в крові.

Знижується реабсорбція води та проксимальна реабсорбція натрію. Реабсорбція натрію в цьому сегменті нефрону, як і в інших його частинах є активною і забезпечується декількома типами процесів, що забезпечують вхід натрію в клітину: котранспортери  $Na^+$ /органічні речовини (глюкоза, амінокислоти), фосфат або сульфат,  $Na^+$ /H антипорт,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $2Cl^-$  котранспортери, натрієві канали. Крім того, реабсорбція натрію регулюється в каналцях імпульсами від симпатичних нервів нирок, гормонами (НУФ, альдостероном, РАС), тиском і скла-

дом крові, які як первинно, так і через вплив на інші регулятори можуть змінювати реабсорбцію натрію.

Падіння проксимальної реабсорбції натрію призводить до зниження його відносної реабсорбції, оскільки основна маса натрію (80%) реабсорбується в проксимальному сегменті та петлі Генле. Як наслідок цього, зростає його кліренс (таб 1). На користь зниження процесів проксимальної реабсорбції свідчить також зміна наступних показників зниження проксимальної реабсорбції натрію та зростання екскреції білка на 100 мкл клубочкового фільтрату при нижчій, порівняно з контролем, його концентрації в сечі. Адже на виділення білка з сечею впливають швидкість клубочкової фільтрації та інтенсивність його реабсорбції саме в проксимальному відділі нефрона.

Одним із механізмів попередження надмірної втрати натрію із сечею є підвищення його дистальної реабсорбції під впливом альдостерону. Зниження проксимальної реабсорбції натрію, як одного з механізмів авторегуляції клубочкової фільтрації, призводить до її падіння та відповідного зростання рівня креатиніну в плазмі крові і зниження креатинінового індексу.

Блокада  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФази обумовлює зростання кліренсу іонів водню, як загального, так і на 100 мкл клубочкового фільтрату. Зважаючи на те, що проксимальних відділах нефрона протони зв'язуються з гідрокарбонатом, фосфатом або аміаком, то вільні іони водню в сечі з'являються лише за рахунок діяльності дистальних каналців. Важливу роль в цьому процесі відіграє  $Na^+$ /H-антипорт. Оскільки нами встановлено зростання дистальної реабсорбції натрію, можливо, це відбувається за рахунок вказаного обмінника і тому концентрація вільних протонів у сечі зростає. На активацію обміну в дистальних відділах свідчить також зростання екскреції аміаку на 100 мкл клубочкового фільтрату та зростання екскреції калію.

Таблиця 1 Кліренсові показники функції нирок

Показник	Результат	
	Контроль n=8	Спостереження n=29
Діурез (мл/12год/кг)	3,60±0,24	6,89±0,91*
Відносний діурез (мл)	73,87±6,10	137,78±18,19*
Вміст натрію в сечі (ммоль/л)	92,1±6,07	149,69±17,99*
Екскреція натрію (ммоль/л)	0,30±0,023	1,06±0,16*
Вміст калію в сечі (ммоль/л)	8,93±7,37	66,88±10,66*
Екскреція калію (ммоль/л)	0,13±0,01	0,45±0,09*
Вміст креатиніну в сечі (ммоль/л)	30,35±2,61	17,41±1,78*
Вміст креатиніну в крові (мкмоль/л)	81,60±3,24	91,63±3,39*
Рівень клубочкової фільтрації (мл/хв)	112,85±3,22	84,44±7,29*
Реабсорбція води (%)	97,90±0,23	94,43±0,62*
Вміст натрію в крові (ммоль/л)	136,14±1,85	133,13±2,59
Фільтраційний заряд натрію (мкмоль/хв)	30,47±1,03	22,41±1,99*
Екскреторна фракція натрію (мкмоль/хв)	0,42±0,033	1,48±0,22*
Абсолютна реабсорбція натрію (мкмоль/хв)	29,99±1,05	21,64±1,59*
Відносна реабсорбція натрію (%)	98,48±0,27	93,59±0,63*
У <sub>KP</sub> /P <sub>KP</sub>	505,94±49,30	197,00±22,63*
U <sub>Na</sub> /P <sub>Na</sub>	0,67±0,04	1,20±0,11*
U <sub>Na</sub> /U <sub>K</sub>	2,51±0,21	2,37±0,22*
Сма (мл/12 год)	0,0025±0,0003	0,0084±0,0013*
Дистальна реабсорбція натрію (мкмоль/2 год)	482,31±29,30	886,03±99,25*

Продовження таблиці 1

Проксимальна реабсорбція натрію (ммоль/2год)	3,13±0,16	1,65±0,21*
C(H <sub>2</sub> O-Na <sup>+</sup> ) (мл/2 год)	3,89±0,30	6,99±0,91*
U білка (мг%)	0,072±0,001	0,07±0,0005
E білка (мг/12 год)	0,26±0,025	0,45±0,06*
E <sub>ка</sub> /ЮОмклКР	0,13±0,012	0,60±0,05*
E білка/ЮОмклКР	0,10±0,01	0,27±0,03*
pH сечі	4,99±0,12	4,91±0,28
ЕТК (ммоль/12 год)	0,31±0,04	0,22±0,03
ЕМіз (ммоль/12 год)	0,34±0,05	0,27±0,03
ЕНН <sub>3</sub> /ЕТК	1,12±0,03	1,41±0,13
СНГ (ммоль/л)	2,93±0,49	6,62±0,61*
ЕН <sup>+</sup> (ммоль/12 год)	11,79±2,04	35,70±5,07*
ЕГTVIOOMJoIKF	5,09±0,97	25,71±2,50*
ЕТКЛООмклКР	0,12±0,01	0,13±0,01
ЕМН <sub>3</sub> /ЮОмклКР	0,13±0,01	0,16±0,01
Проксимальна реабсорбція Ма/ЮОмклКР (ммоль/2год)	11,63±0,35	8,08±0,70*
Дистальна реабсорбція Na/ЮОмклКР (ммоль/2 год)	1,69±0,16	4,47±0,48*
Екр ммоль/2 год	104,24±7,64	118,89±10,41

Примітка \*P&lt;0.05

Заключення

1 За умов блокади водневої помпи знижуються процеси реабсорбції в проксимальних канальцях, що підтверджує зниження проксимальної реабсорбції натрію, і, відповідно, відносно і екскреторної фракції натрію та збільшення екскреції білку

2 Блокада водневої помпи відображається на функціонуванні канальцево- клубочкового зворотного зв'язку і призводить до падіння швидкості клубочкової фільтрації, рнуження фільтраційного заряду натрію, зростання рівня креатиніну крові

3 З внутрішній прийом омепразолу зумовлює часткову блокаду проксимальної реабсорбції електролітів і води, та стимулює активність дистальних відділів канальців нирок, що проявляється підвищенням дистальної реабсорбції натрію, екскреції калію, кліренсу та екскреції водневих іонів

Література

1 О.Д. Лопина. Физиология протонной помпы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии - 1997, т. VII, - №5 - с. 91-

96

2 Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты - «Наука», Ленинград, 1974 - 59 С

3 Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология - С-Пб, - 1997 - 300 С

4 Characterization and control of proton-ATPase along the nephron. Khadouri C, Cheval L, Marsy S, Barlet-Bas C, Doucet A - *Kidney Int Suppl* 1991 Jul;33:371-8

5 Functional domains of the gastric H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase. Sachs G, Munson K, Balaji VN, Aures-Fischer D, Hersey SJ, Hall K - *J Bioenerg Biomembr* 1989 Oct;21(5):573-88

6 Proton pump inhibitors: Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA - *Drugs* 1998 Sep;56(3):307-35

7 The interaction of H<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> with the partial reactions of gastric H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase. Stewart B, Wallmark B, Sachs G - *J Biol Chem* 1981 Mar 25;256(6):2682-90