

Винахід стосується медицини, а саме кардіології і може бути використаний для корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу.

Становлення та прогресування гіпертонічної хвороби супроводжується ураженням органів-мішеней, причому одними з найперших до патологічного процесу залучаються нирки, які постають спочатку як орган-мішень, а згодом, виступають у ролі патогенетичного фактору. При структурно-функціональній перебудові у нирках, які можуть сягати ступеня первинно зморщеної нирки, вони "переключаються" на новий діапазон коливань артеріального тиску і, за рахунок нейрогуморальних механізмів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, стають прямим співучасником стабілізації артеріального тиску на більш високому рівні. Слід зазначити, що прогресивне ураження нирок при гіпертонічній хворобі веде до підвищення рівню креатинину та виникнення протеїнурії і дозволяє прогнозувати не тільки ризик розвитку ниркової недостатності, але й кардіоваскулярних ускладнень та серцево-судинної смертності. Більш того, наявність нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу потребує проведення змін у гіпотензивній терапії, тому що медикаментозне зниження артеріального тиску на цьому тлі може порушувати ауторегуляцію ниркового кровотоку з погіршенням інтраренальної гемодинаміки і зменшувати гломерулярну фільтрацію, що є дуже несприятливими факторами для прогнозу у хворих. Крім того, порушення функції нирок при нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу веде до зниження клубочкової фільтрації та фільтраційної фракції, що значно впливає на фармакокінетику препаратів, які мають нирковий чи переважно нирковий шлях елімінації. Все це вказує на необхідність впровадження ефективного способу корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу, який дозволить би не тільки уповільнити розвиток патологічних структурно-функціональних змін у нирках, а й сприяв би їхньому зворотному розвитку. Крім того, завдяки своєчасно проведеним лікувальним заходам щодо прогресування нефропатії при гіпертонічній хворобі можна запобігти розвитку гіпертензивного нефроангіосклерозу та ниркової недостатності. Таким чином, розробка надійного способу корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу з призначенням патогенетичне обгрунтованої терапії є однією з актуальних задач сучасної кардіології, яка дозволить не тільки запобігти прогресуванню патологічних змін, що виникли у нирках, але й зменшити ризик розвитку несприятливих ускладнень.

Відомий спосіб корекції нефропатії при гіпертонічній хворобі полягає у наступному:

1. В умовах експерименту у спонтанно гіпертензивних щурів визначають рівень протеїнурії, як маркера гіпертензивної нефропатії.

2. Піддослідним тваринам для корекції гіпертензивної нефропатії внутрішньовенне вводять розчин еналаприлату в дозі 0,3-0,4мг/кг маси для корекції нефропатії.

(Feld L., Cachero S., Van Liew J. et al. Enalapril and renal injury in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. - 1990. -16: P.544-554).

Спільних ознак між аналогом і винаходом не існує.

Зазначений спосіб корекції нефропатії із застосуванням парентерального введення еналаприлату, звичайно, дозволяє досягти уповільнення розвитку патологічних змін у нирках, що обумовлені системною гіпертензією. Проте, слід зазначити, що досягнутий таким чином ефект є нетривалим, що пов'язано з коротким періодом напіввиведення еналаприлату з організму при його внутрішньовенному введенні. Крім того, зазначений спосіб потребує проведення інвазійної процедури внутрішньовенної ін'єкції, яка може супроводжуватися певним ризиком розвитку цілої низки ускладнень, пов'язаних як безпосередньо з самою процедурою ін'єкції (венозний тромбоз, тромбофлебіт, та ін.), так і з виникненням реакції гіперчутливості до препарату, що вводиться до організму.

Найбільш близьким за технічною суттєвістю та досягаємим результатом є спосіб корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу, що полягає у наступному:

1. Хворим на гіпертонічну хворобу призначають раміприл у вигляді таблеток в дозі 5мг на добу, перорально, на протязі 2 місяців. (Бетехина В.А., Леонова М.В., Білоусов Ю.Б., Раков С.С. Сравнительная оценка нефропротекторного действия гипотензивных средств у больных с артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал. // 1999. -№2.-С.14-19).

Спільними суттєвими ознаками прототипу і способу, що заявляється, є:

1. Призначення лікарського препарату у вигляді таблеток.

Застосування раміприлу, який є інгібітором ангіотензинконвертуючого ферменту, призводить до суттєвого зменшення рівня синтезу ангіотензину II - одного з провідних патофізіологічних чинників, що обумовлює формування та прогресування нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу і, таким чином, сприяє не тільки уповільненню розвитку патологічних змін у нирках, а й їхньому зворотному розвитку. Однак слід відзначити, що раміприл блокує лише один з шляхів синтезу ангіотензину II, не впливаючи на інші, які не залежать від активності ангіотензин-конвертуючого ферменту. Ця особливість дії раміприлу призводить до того, що при його тривалому застосуванні відбувається підвищення активності інших шляхів синтезу ангіотензину II, що обумовлює зменшення ефективності раміприлу та потребує підвищення його дози, що в свою чергу, призводить до підвищення ризику виникнення побічних дій раміприлу та його непереносимості хворими.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу, шляхом застосування комбінації лікарських препаратів, що дозволить підвищити ефективність корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом призначення лікарського препарату у вигляді таблеток, новим є те, що призначають комбінацію лікарських препаратів, яка складається з еналаприлу малеату в дозі 10мг на добу та ірбесартану в дозі 75мг на добу.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом, що досягається, полягає у наступному: призначення з метою корекції нефропатії комбінації еналаприлу малеату та ірбесартану дозволяє досягти значних позитивних нейрогуморальних змін, які виражаються в суттєвому зменшенні виразності патологічних ефектів, обумовлених дією ангіотензину II, що, у кінцевому рахунку, призводить до корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу. Додаткове призначення ірбесартану, який відноситься до препаратів, що селективно блокують рецептори першого типу до ангіотензину II, котрі

відповідають за всі негативні ефекти ангіотензину II, який викликає спазм еферентних артеріол клубочку, підвищує інтрагломерулярний тиск, сприяє розвитку гіперфільтрації з посиленням протеїнурії внаслідок підвищення проникності базальної мембрани клубочків, викликає склероз і фіброз ниркової паренхіми внаслідок гіперпродукції мезангіального матрикса і колагену при активації факторів росту, та не впливає на можливість зв'язування ангіотензину II з рецепторами другого типу, які відповідають за позитивні ефекти ангіотензину II, обумовлює те, що ангіотензин II, який утворюється внаслідок підвищення активності шляхів його синтезу, які не залежать від активності ангіотензин-конвертуючого ферменту, на тлі призначення еналаприлу малеату, зв'язується лише з рецепторами другого типу. Тим самим блокуються всі негативні наслідки підвищення активності синтезу ангіотензину II на тлі призначення еналаприлу малеату, більш того, внаслідок зв'язування з рецепторами другого типу ангіотензин II проявляє антипроліферативну активність, знижує реабсорбцію натрію та позитивно впливає на інтраренальну гемодинаміку, що сприяє зворотному розвитку структурно-функціональних змін у нирках. З іншого боку, блокада активності ангіотензин-конвертуючого ферменту під впливом еналаприлу малеату веде до накопичення брадикініну, який шляхом підвищення рівня синтезу оксиду азоту в судинах нирок сприяє вазодилатації та зменшенню патологічного "ремоделювання" інтерстицію, що в підсумку, веде до підвищення ефективності корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу. Враховуючи те, що порівняно з іншими препаратами з подібного дією, призначення еналаприлу малеату характеризується значно меншою частотою проявів побічних ефектів, що особливо є актуальним для людей похилого віку, а також те, що додаткове призначення ірбесартану дозволяє запобігти збільшенню дози еналаприлу малеату при тривалому використанні й, отже, знизити ризик розвитку побічних ефектів лікування, призначення комбінації еналаприлу малеату та ірбесартану більш ефективним для корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу, що обумовлюється їх специфічними нефропротекторними властивостями, які не залежать від ступеню зниження артеріального тиску.

Для визначення ефективності комбінації еналаприлу малеату та ірбесартану, згідно способу, що пропонується, у корекції нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу, нами було обстежено 43 хворих на гіпертонічну хворобу. Серед обстежених хворих були 21 (48%) жінка та 22 (52%) чоловіка. Середній вік хворих склав $56,4 \pm 4,8$ роки. Ступінь ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу оцінювали шляхом визначення рівня добової екскреції альбуміну з сечею імунноферментним методом. До початку лікування величина добової екскреції альбуміну у хворих на гіпертонічну хворобу склала $31,83 \pm 1,91$ мг/л, що свідчило про наявність у обстежених хворих в 100% випадків нефропатії. Через 3 місяця після призначення комбінації еналаприлу малеату в дозі 10 мг на добу та ірбесартану в дозі 75 мг на добу відбулось вірогідне зменшення величини екскреції альбуміну з сечею до $19,85 \pm 0,73$ мг/л на добу. Таким чином, наведені дані свідчать, що призначення комбінації еналаприлу малеату та ірбесартану, що пропонується, є ефективним засобом корекції нефропатії, у хворих на гіпертонічну хворобу.

Спосіб здійснюється таким чином:

1. Хворим на гіпертонічну хворобу призначають еналаприлу малеату у вигляді таблеток в дозі 10 мг на добу та ірбесартан у вигляді таблеток в дозі 75 мг на добу.

Приклад: Хворий К. 55 років, надійшов у кардіологічне відділення Запорізької обласної клінічної лікарні зі скаргами на запаморочення, головний біль, «мільтивинні цятки» перед очима, дзвін у вухах, задишку при фізичному навантаженні. Вважає себе хворим протягом 8 років, коли вперше, без наявної причини, було зареєстровано носову кровотечу, яка супроводжувалася підвищенням артеріального тиску до 190 та 100 мм рт. ст. Згодом хворий неодноразово знаходився на стаціонарному лікуванні з приводу гіпертонічної хвороби, одержував амбулаторну терапію β -блокаторами та діуретиками. За три дні до надходження в клініку, після сильного психоемоційного стресу, з'явилися вищезазначені скарги на тлі високих цифр артеріального тиску (до 200 і 110 мм рт. ст.), і хворий був госпіталізований для лікування гіпертонічного криза та корекції терапії. Анамнез життя - без особливостей, мати хворого страждала на гіпертонічну хворобу, іншої спадкової патології в родині не виявлено. Пацієнт не палить, інші шкідливі звички заперечує, алергологічний анамнез не обтяжений. Об'єктивно спостерігаються наступні зміни. Артеріальний тиск на момент надходження 180 і 100 мм рт. ст. на лівій і 185 і 110 мм рт. ст. на правій плечових артеріях, пульс 79 ударів за хвилину, задовільних властивостей. При пальпації верхівковий поштовх визначається на 2 см ліво від середньо-ключичної лінії з лівої сторони у 6 міжреб'їв, поширений, збільшений по висоті, посилений. Перкуторно-розширення границь відносної серцевої тупості, аускультативно - діяльність серця правильна, посилений I тон на верхівці серця, в легенях дихання везикулярне, жорсткувате, хрипів немає. Частота дихання 16 за 1 хвилину, дихання поверхневе. На електрокардіограмі - ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, порушення процесів реполяризації в лівих грудних відведеннях. При ехокардіографічному дослідженні спостерігається збільшення кінцевого діастолічного та кінцево-систолічного об'ємів лівого шлуночка, помірне зниження його скорочувальних властивостей, потовщення задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки, наявна гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. При дослідженні очного дна визначається звуження та склерозування артерій, вени повнокровні, розширені, феномен Салюса-Гуна II ступеня. Дані інших інструментальних та лабораторних досліджень без особливостей. Враховуючи скарги хворого, клінічну картину захворювання, дані об'єктивного дослідження і зважаючи на результати додаткових способів дослідження, хворому був поставлений клінічний діагноз - Гіпертонічна хвороба II стадії, гіпертензивне серце, гіпертензивна ретинопатія. СН I. Для оцінки ступеню гіпертензивного ураження нирок хворому додатково було проведено лабораторне дослідження з визначенням рівня добової екскреції альбуміну з сечею. Величина екскреції альбуміну склала 47,6 мг/л на добу, що свідчило про наявність нефропатії у даного хворого та вказувало на необхідність призначення лікарських засобів з нефропротективними властивостями для корекції виявлених порушень. Хворому було призначено комбінацію з еналаприлу малеату в дозі 10 мг на добу та ірбесартану в дозі 75 мг на добу. Через 2 місяці лікування призначеною комбінацією лікарських препаратів, при контрольному обстеженні поряд з поліпшенням клінічної картини захворювання, зменшенням рівня артеріального тиску до 135 і 80 мм рт. ст. та позитивною динамікою результатів інструментальних досліджень, спостерігалось істотне зменшення величини добової екскреції альбуміну, з сечею, яка склала на кінець курсу терапії 23,8 мг/л. Таким

чином, використання способу, що пропонується, дозволило вчасно і ефективно досягти корекції нефропатії та відвернути появу ускладнень.