



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **101192**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2015 03118	(72) Винахідник(и):	Большова Олена Василівна (UA), Ткачова Тетяна Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	03.04.2015	(73) Власник(и):	ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.08.2015		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.08.2015, Бюл.№ 16		

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ НЕОБХІДНОСТІ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ГОРМОНУ РОСТУ У ОСІБ ПОСТПУБЕРТАТНОГО ВІКУ ТА МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ З СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

(57) Реферат:

Спосіб визначення необхідності замісної терапії препаратами гормону росту у осіб постпубертатного віку та молодих дорослих з соматотропною недостатністю включає визначення показників порушень секреції гормону росту (ГР) - базального і стимульованого рівня ГР на тлі фармакологічних агентів. Додатково визначають аполіпропротеїди А-1, аполіпропротеїди В, С-реактивний білок і при виявленні зниження відносно норми аполіпропротеїдів А-1 та збільшенні рівнів аполіпропротеїдів В, і С-реактивного білка роблять висновок про необхідність призначення оптимальної терапії.

UA 101192 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема ендокринології, і може бути використана для визначення необхідності продовження лікування препаратами гормону росту у осіб постпубертатного віку та молодих дорослих (після досягнення 18 років) з соматотропною недостатністю з метою зниження кумуляції кардіоваскулярних факторів ризику.

5 Дефіцит гормону росту (ГР) у дорослих асоціюється з субоптимальними фізичними можливостями, частими випадками ранніх кардіоваскулярних ускладнень, розвитку раннього атеросклерозу, інфаркту міокарда, гострих порушень мозкового кровообігу, зниженням працездатності. Такі хворі мають зниження якості життя, схильність до депресії та соціальної ізоляції.

10 Відомий спосіб визначення порушень секреції гормону росту і необхідності тривалої замісної терапії препаратами гормону росту за показниками базального та нічного піку ГР у крові [Confirmation of severe GH deficiency after final height in patients diagnosed as GH deficient during childhood / A.F. Attanasio [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). - 2002. - Apr; 56(4). - P. 503-507].

15 Проте, цей спосіб не завжди інформативний і є недостатнім для вибору тактики подальшого лікування. Оскільки ГР виділяється в кров епізодично у вигляді секреторних імпульсів, в проміжках між ними визначають практично нульові концентрації гормону. Такий характер секреції виключає доцільність визначення базальної концентрації ГР в крові.

20 В зв'язку з цим розроблені тести для з'ясування резервів ГР, в основу яких поставлено дослідження як базального, так і стимульованого рівня ГР з дією як фармакологічних (інсуліну, клонідину, L-аргініну гідрохлориду, L-DOPA та ін.), так і нефармакологічних агентів. При цьому потрібно дотримуватись спеціальних умов: дослідження викиду ГР повинно проводитись на тлі еутиреозу, оскільки зниження функції щитоподібної залози може призвести до зниження відповіді секреції ГР на стимуляцію. Тест проводять натще в стані спокою.

25 Кожен тест має свої недоліки і переваги. Вибір його - прерогатива лікаря, який проводить обстеження.

Найпоширенішим стимуляційним тестом є використання інсуліну для стимуляції викиду ГР (інсулін в дозі 0,1 ОД/кг в/в, пік викиду ГР 30-60 хв.). При цьому дефіцит ГР діагностується в тому випадку, якщо максимальна концентрація ГР на тлі тесту становить менше 10 нг/мл [Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children / Anneke J. A. H. van Vught, Arie G. Nieuwenhuizen, Willem-Jan Gerver [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2009. - Vol. 22. - P. 679-694].

30 Однак, такі критерії викиду ГР розроблені для пацієнтів допубертатного віку, тоді як для пацієнтів постпубертатного віку та молодих дорослих досі остаточно не визначені "критичні" значення викиду ГР на тлі функціональних тестів, які були б основою для призначення або подовження терапії рекомбінантним ГР.

35 Таким чином, дослідження показника викиду ГР у відповідь на стимуляційні тести є недостатнім та не інформативним для визначення необхідності призначення адекватної терапії рекомбінантним ГР.

40 В основу даної корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб визначення необхідності тривалої замісної терапії препаратами гормону росту у осіб постпубертатного віку та молодих дорослих з соматотропною недостатністю шляхом додаткового визначення метаболічних порушень, що дозволить підвищити інформативність способу і призначити оптимальне лікування з метою запобігання кардіоваскулярних ризиків, розвитку раннього атеросклерозу та інших серцево-судинних ускладнень.

45 Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає визначення показників порушень секреції гормону росту - базального і стимульованого рівня ГР на тлі фармакологічних агентів, згідно з даною корисною моделлю, додатково визначають аполіпропротеїди А-1 (АПО-А1), аполіпропротеїди В (АПО-В), С-реактивний білок (СРБ) і при виявленні зниження відносно норми аполіпропротеїдів А-1 та збільшенні рівнів аполіпропротеїдів В, і С-реактивного білка роблять висновок про необхідність призначення оптимальної терапії.

50 До даного рішення автори дійшли, вивчаючи та досліджуючи стан пацієнтів репродуктивного віку з соматотропною недостатністю, у яких замісна терапія препаратами гормону росту була перервана або ж проводилась не регулярно. Виявлено, що у цих пацієнтів після досягнення 18 років на тлі знижених показників ІФР-1 і стимульованого рівня ГР з дією фармакологічного агента, наприклад інсуліну, виникали виражені зміни ліпідного обміну. Лабораторно це виявлялось у збільшенні рівнів АПО-В-маркера проатерогенних властивостей і СРБ, зниженні рівнів АПО-А1-маркера антиатерогенних властивостей, які є показовими маркерами кардіоваскулярного ризику.

60 Наявність таких метаболічних порушень у хворих з соматотропною недостатністю може призвести до розвитку важкої серцево-судинної патології, що обумовлює необхідність

продовження терапії препаратами рекомбінантного гормону росту з проведенням систематичного моніторингу показників ліпідного обміну. Доведено, що подальше тривале лікування гормоном росту сприяє зниженню кардіо-судинного ризику і раннього атеросклерозу, підвищує якість життя пацієнтам.

5 Спосіб виконують наступним чином.

Пацієнту, постпубертатного віку або ж після досягнення 18 років з соматотропною недостатністю, лікування яких ГР деякий час було перервано або ж проводилось не регулярно, після визначення показників порушень росту - базального і стимульованого рівня ГР з дією фармакологічних агентів, додатково призначають дослідження аполіпопротеїдів А-1, аполіпопротеїдів В, С-реактивного білка. При виявленні збільшення рівнів аполіпопротеїдів В і С- реактивного білка, зниженні рівнів аполіпопротеїдів А-1 пацієнту призначають лікування препаратами рекомбінантного гормону росту, починаючи з дози 0,033 мг/кг маси тіла.

Приклад.

15 Пацієнтка К., 1974 року народження, звернулася до лікаря ендокринолога клініки ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України" зі скаргами на відставання в рості, підвищену втомлюваність, оніміння верхніх і нижніх кінцівок, біль в ділянці серця. Відставання в рості спостерігається з раннього дитинства, в 1994 році був встановлений діагноз "Гіпофізарний нанізм", але терапія препаратами гормону росту не проводилась через економічні проблеми в сім'ї. Кінцевий зріст пацієнтки становить 139,7 см, вага - 43,3 кг. Було
20 проведено обстеження для виявлення порушень гормону росту та додаткове - згідно з запропонованим способом. На початку лікування рівень ІФР-1 становив <25,0 мг/л, SDS-1 <8,46, IGF BP-3-1,150 mg/1. Показники АПО-А-1-0,88 г/л (норма 1,05-1,75), АПО-В - 1,87г/л (норма 0,60-1,408 г/л), СРБ - 8,76 мг/л (норма <5 мг/л). За даними ЕКГ у хворої були ознаки гіпертрофії лівого шлуночка та виражені дисметаболическі зміни в міокарді. Пацієнтці призначено лікування
25 препаратами рекомбінантного гормону росту у дозі 0,033 мг/кг/добу (43,3-0,033=1,43). Вже через 9 місяців лікування було відмічено зниження рівнів СРБ до 0,73 мг/л, підвищення АПО-А-1 до 1,47 г/л та зниження рівня АПО-В до 0,66 г/л; рівень ІФР залишався зниженим та становив 37,8 мг/л. На тлі проведеного лікування відмічено покращення загального стану хворої, зменшилась загальна слабкість, рідше почали турбувати болі в ділянці серця. Знизились
30 дистрофічні зміни міокарда та ознаки його гіпоксії.

Таким чином, спосіб є інформативним, дозволяє виявити необхідність проведення терапії препаратами рекомбінантного гормону росту з метою зниження кумуляції кардіоваскулярних факторів ризику.

35 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення необхідності замісної терапії препаратами гормону росту у осіб постпубертатного віку та молодих дорослих з соматотропною недостатністю, який включає визначення показників порушень секреції гормону росту (ГР) - базального і стимульованого
40 рівня ГР на тлі фармакологічних агентів, який **відрізняється** тим, що додатково визначають аполіпопротеїди А-1, аполіпопротеїди В, С-реактивний білок і при виявленні зниження відносно норми аполіпопротеїдів А-1 та збільшенні рівнів аполіпопротеїдів В, і С-реактивного білка роблять висновок про необхідність призначення оптимальної терапії.

Комп'ютерна верстка І. Сковцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601