



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58813

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ НЕІМУННИХ НЕФРОПАТІЯХ

1

2

(21) 2002108620

(22) 30 10 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Бойчук Тетяна Вячеславівна

(73) Бойчук Тетяна Вячеславівна

(57) Спосіб лікування артеріальної гіпертензії при неімунних нефропатіях, який полягає в застосуванні інгібітора ангіотензинперетворювального

ферменту еналаприлу малеату, який відрізняється тим, що препарат призначають хворим з м'якою й помірною артеріальною гіпертензією добовою дозою  $21,2 \pm 1,8$  мг в 1-2 прийоми, а хворим з важкою артеріальною гіпертензією - добовою дозою  $55,0 \pm 1,5$  мг, розподіленою на 2 прийоми, причому допускається поєднання еналаприлу малеату з гідрохлортиазидом в добовій дозі 12,5-25 мг

Винахід відноситься до медицини, зокрема до кардіології

Аналогом винаходу є дослідження, яке полягає у вивченні впливу тривалого застосування інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлу малеату у хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН) з важкою артеріальною гіпертензією (АГ) і нирковою недостатністю (НН) [Сіренко Ю.М., Граніч В.М., Радченко Г.Д. та співавт. Антигіпертензивний, рено- та кардіопротекторний ефекти тривалого застосування еналаприлу малеату у хворих з тяжкою артеріальною гіпертензією, ускладненою нирковою недостатністю // Укр. Кардіол. Журн. - 2000 - №4 - С 27-29]. Недоліки даного дослідження 1) отримані результати стосуються виключно пацієнтів з важкою градацією нефрогенної АГ, яка поєднується з клінічно маніфестованою НН, 2) у дослідження включені тільки хворі на ХПН, в той час як неімунні нефропатії - це гетерогенна за етіологічним фактором група патологічних станів, 3) оцінка антигіпертензивної ефективності препарату проведена тільки на підставі динаміки офісного АТ, чим не забезпечується об'єктивне відображення протікання гіпертензивного синдрому в обстежених пацієнтів, зокрема не відображено рівнів АТ під час нічного періоду доби 4) оцінка нефропротекторного впливу еналаприлу малеату проведена на підставі обмеженої кількості тестів, які не дають реального уявлення про зміни осмо- та іонорегулювальної функції нирок, 5) не використано жодних методик, які б обґрунтовували патогенетичну доцільність вибору препарату для лікування такого контингенту хворих 6) не

приведено критеріїв, які свідчать про покращання якості життя обстежених пацієнтів

Завдання даного винаходу - створити спосіб лікування артеріальної гіпертензії на тлі неімунних нефропатій шляхом тривалого застосування інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлу малеату, підбором його дозування досягти стійкого антигіпертензивного й органопротекторного ефекту, а також покращання якості життя такого контингенту хворих

Поставлене завдання вирішують таким чином, що відомий спосіб лікування еналаприлу малеатом хворих на хронічний пієлонефрит, ускладнений нирковою недостатністю і синдромом важкої артеріальної гіпертензії згідно з винаходом поширюється на широкий спектр пацієнтів з неімунними нефропатіями, включаючи первинний хронічний пієлонефрит, вторинний хронічний пієлонефрит на тлі сечокам'яної хвороби, аномалій розвитку нирок, діабетичну нефропатію з клінічно маніфестованими м'якою, помірною і важкою градаціями гіпертензивного синдрому (класифікація ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензії, 1999) і проводиться застосуванням наступних добових доз еналаприлу малеату для лікування м'якої й помірною артеріальної гіпертензії -  $21,2 \pm 1,8$  мг в 1-2 прийоми, для лікування важкої артеріальної гіпертензії -  $55,0 \pm 1,5$  мг, розподілених порівну на 2 прийоми. Спосіб допускає поєднання еналаприлу малеату з гідрохлортиазидом добовою дозою 12,5-25 мг, або застосування комбінованих форм еналаприлу малеату з гідрохлортиазидом у вказаних вище дозуваннях

Пропонований спосіб був апробований у 320

(13) A

(11) 58813

(19) UA

хворих на неімунні нефропатії, з яких м'який та помірний ступені артеріальної гіпертензії були верифіковані у 193 осіб, важкий - у 108 осіб. Групою порівняння слугували 53 хворих на хронічний пієлонефрит з синдромом артеріальної гіпертензії, в яких застосовували тривале лікування ніфедипіном.

Патогенетична доцільність застосування еналаприлу малеату обґрунтована на підставі встановленого нами переважання впливів гуморальних факторів, зокрема патологічне активованої ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, на гомеостатичні механізми регуляції артеріального тиску в обстежених пацієнтів [Бойчук Т.В. Особливості вегетативного забезпечення гемодинаміки хворих на хронічний пієлонефрит // *Acta medica Leopoliensis* - 2000 - Vol 6, №4 - С 43-47].

Доцільність поєднаного застосування піпотіазиду обґрунтована на підставі встановленого нами в такого контингенту хворих стану відносного антидіурезу, посилення калійурезу і підвищення показників реабсорбції осмотичне вільної води, що постулює збільшення в них об'єму позаклітинної рідини [Бойчук Т.В. Стан гомеостатичних показників хворих на хронічний пієлонефрит із синдромом артеріальної гіпертензії // *Буковинський медичний вісник* - 2001 - Т 5, №2 - С 40-45].

Режими дозування препаратів встановлені на підставі результатів 12-місячного застосування еналаприлу малеату в якості монотерапії, а також при поєднанні з гідрохлортиазидом у 320 хворих на неімунні нефропатії, серед яких було порівну (по 80 пацієнтів) з первинним хронічним пієлонефритом, вторинним хронічним пієлонефритом на тлі сечокам'яної хвороби, вторинним хронічним пієлонефритом на тлі аномалій розвитку нирок, діабетичною нефропатією. У 201 пацієнта верифіковано наявність м'якої й помірної, а у 119 - важкої артеріальної гіпертензії.

Після трьох місяців лікування більшість пацієнтів з м'якою й помірною артеріальною гіпертензією приймали еналаприлу малеат добовою дозою 10мг (29,3%) і 20мг (47,3%). На цьому ж етапі спостереження біля половини хворих з важкою градацією гіпертензивного синдрому (51,9%) застосовували препарат добовою дозою 20мг, 18,5% - 30мг і 17,6% - 60мг. Середньодобові дози еналаприлу малеату складалі для хворих на м'яку й помірну АГ -  $16,2 \pm 0,8$ мг, для хворих на важку АГ -  $32,0 \pm 3,0$ мг.

Лікування вважалося ефективним при досягненні на певному етапі спостереження цільового рівня офісного АТ, нижчого від 140/90мм рт.ст. Вторинна ефективність оцінювалася за часткою хворих, у яких рівень ДАТ знизився на 10мм рт.ст. і більше. За даними 24-годинного моніторингу АТ, крім того, критеріями ефективності вважали досягнення середньодобовим АТ рівня 125/80мм рт.ст., середньоденним - 135/80мм рт.ст., а також зниження середньодобових рівнів САТ на 10мм рт.ст. і/або ДАТ на 5мм рт.ст. [Сиренко Ю.Н. Значение суточного мониторинга артериального давления для диагностики и лечения артериальной гипертензии // *Doctor* - 2000 - №2 - С 21-24].

Антигіпертензивну ефективність приведених доз еналаприлу малеату характеризує рис. Засто-

суванням вищевказаних доз еналаприлу малеату цільового рівня АТ досягнуто в 81,9% хворих з м'якою й помірною АГ і у 50,2% пацієнтів з важкою АГ. Відповіли на проведене лікування 87,8% хворих з м'якою й помірною АГ і 69,4% пацієнтів з важкою АГ. Для досягнення такого ефекту більшість хворих з важкою АГ потребували включення до схем лікування гідрохлортиазиду (Фіг.)

Після 12-місячного терміну лікування середньодобові дози еналаприлу малеату складали для хворих з м'якою й помірною АГ -  $21,2 \pm 1,8$ мг, для пацієнтів з важкою АГ -  $55,0 \pm 1,5$ мг. Понад половину (52,3%) хворих з м'якою й помірною АГ приймали препарат добовою дозою 20мг, в той час як дві третини пацієнтів з важкою АГ потребували застосування його дозою 60мг на добу. Вказані режими дозування дали змогу досягнути цільових рівнів АТ у 86,9% хворих з м'якою й помірною АГ і у 69,4% осіб з важкою АГ. Відповіли на проведене лікування 94,3% хворих з м'якою й помірною і 77,1% пацієнтів з важкою градаціями гіпертензивного синдрому. Знову ж таки більшість хворих з важкою АГ потребувала поєднаного застосування еналаприлу малеату з гідрохлортиазидом, в той час як при м'якій та помірній АГ переважна кількість хворих була на монотерапії (Фіг.).

Переконливим доказом доцільності застосування пропонованого способу лікування слугує оцінка його антигіпертензивної ефективності за даними 24-годинного моніторингу АТ (табл.). Вагомим аргументом на користь останнього є також встановлена нами оптимізація циркадних ритмів АТ в більшості обстежених пацієнтів.

Побічні ефекти при застосуванні вказаних доз еналаприлу малеату виникали рідко: сухий кашель - у 4,3%, шкірні висипання - в 0,96%, гіперкаліємія понад 5,6ммоль/л - в 0,32%, болі голови - в 5,9%, переп'явлення обличчя - в 1,5% хворих.

Ефективність і безпечність пропонованого способу лікування стверджена на підставі його значного кардіо-, нефро- та церебропротекторного впливів, а також значного розширення функціональних можливостей обстежених хворих, що є вагомим критерієм покращання якості їхнього життя [Бойчук Т.В. Вплив тривалого лікування еналаприлу малеатом на функціональний стан серцево-судинної системи хворих на нефрогенну артеріальну гіпертензію // *Вісник наук. досл.* - 2000 - №4 - С 7-9, Бойчук Т.В. Гемодинамічні особливості і прогностичні детермінанти вторинної ренопаренхімної артеріальної гіпертензії у хворих на неімунні нефропатії // *Галицький лікарський вісник* 2001 - №1 - С 23-26, Бойчук Т. Вплив препарату "Енап" на показники гемодинаміки та функції нирок при симптоматичній ренопаренхімній артеріальній гіпертензії // *Галицький лікарський вісник* - 1997 - т. 4, №1 - С 13-16, Бойчук Т.В. Ефективність тривалої монотерапії еналаприлу малеатом артеріальної гіпертензії у хворих на хронічний пієлонефрит - *Матер. XIV з'їзду терапевтів України* - К., 1998 - С 484-488].

Приклад 1. Хворий К., 59р, скерований в кардіологічне відділення зі скаргами на часті раптові підвищення АТ, які супроводилися сильним болем голови, запамороченням при поворотах

голови, нудотою, відчуттям затерпання в кінцівках. Описані стани виникали 2-3 рази на тиждень, переважно під час нічного періоду доби. Анамнестичне встановлено, що впродовж 29 років хворіє на сечокам'яну хворобу, підвищення артеріального тиску відзначає 10 років, стан погіршився місяць тому. Антигіпертензивних препаратів систематично не застосовував, при значному підвищенні АТ приймав клофелін. При об'єктивному обстеженні шкіра та видимі слизові звичайного кольору, пастозність гомілок, ліва межа серця зміщена на 1 см дозови від лівої середньоключичної лінії, тони серця ритмічні, незначно послаблені, акцент II тону над аортою, систолічний шум на верхівці, АТ - 230/120 мм рт.ст., ЧСС - 76 уд./хв, печінка виступає на 2 см з-під краю реберної дуги, мінуща дизартрія, розлади чутливості на правій половині тіла.

Дані 24-годинного моніторингу АТ

До лікування за добу САТ макс - 204 мм рт.ст., серед - 148 мм рт.ст., ІЧ - 58%, ДАТ макс - 122 мм рт.ст., серед - 98 мм рт.ст., ІЧ - 76%, вдень САТ макс - 193 мм рт.ст., серед - 143 мм рт.ст., ІЧ - 48%, ДАТ макс - 122 мм рт.ст., серед - 98 мм рт.ст., ІЧ - 71%, вночі САТ макс - 204 мм рт.ст., серед - 166 мм рт.ст., ІЧ - 100%, ДАТ макс - 119 мм рт.ст., серед - 100 мм рт.ст., ІЧ - 92%, ДІ САТ - (-16%), ДІ ДАТ - (-2%). Тип циркадного ритму АТ - night peaker.

Загальний аналіз сечі: відносна густина - 1009, білок 0,33 г/л, цукор (-), лейкоцити - 10-15 у полі зору, еритроцити - 4-6 у полі зору, епітелій плоский - 6-8 у полі зору.

Ехокардіоскопія: КДО - 112 мл, КСО - 54 мл, ФВ - 52%, МШПд - 10,3 мм, ЗСЛШд - 13,9 мм, ММЛШ - 233,4 г, ЗПСО - 1952 дин/см<sup>5</sup>.

Біохімічний аналіз крові: натрій - 146 ммоль/л, калій - 4,71 ммоль/л, сечовина - 7,26 ммоль/л, креатинін - 0,102 ммоль/л, осмолярність - 293 ммоль/л.

Клубочкова фільтрація - 116,9 мл/хв, канальцева реабсорбція - 98,91%, кліренс осмотичне вільної води - (-1,41 мл/хв).

Проведено монотерапію еналаприлу малеатом по 30 мг двічі на день впродовж 3 місяців.

Після лікування офісний АТ - 135/85 мм рт.ст. Кризових ситуацій не відзначається. При доплерографії мозкових судин відзначено зменшення дисциркуляторних розладів у басейнах внутрішньої сонної та хребтової артерій і яремних вен.

24-годинне моніторування АТ після лікування за добу САТ макс - 165 мм рт.ст., серед - 122 мм рт.ст., ІЧ - 14%, ДАТ макс - 112 мм рт.ст., серед - 73 мм рт.ст., ІЧ - 12%, вдень САТ макс - 165 мм рт.ст., серед - 125 мм рт.ст., ІЧ - 11%, ДАТ макс - 112 мм рт.ст., серед - 77 мм рт.ст., ІЧ - 13%, вночі САТ макс - 133 мм рт.ст., серед - 112 мм рт.ст., ІЧ - 25%, ДАТ макс - 83 мм рт.ст., серед - 68 мм рт.ст., ІЧ - 8%, ДІ САТ - (10%), ДІ ДАТ - (12%). Тип циркадного ритму АТ - dipper.

Загальний аналіз сечі: відносна густина - 1018, білок - 0,033 г/л, цукор (-),

лейкоцити - 5-6 у полі зору, еритроцити - 3-4 у полі зору, епітелій плоский - 2-3 у полі зору.

Ехокардіоскопія: КДО - 108 мл, КСО - 43 мл, ФВ - 60%, МШПд - 10,0 мм, ЗСЛШд - 13,0 мм, ММЛШ - 213,0 г, ЗПСО - 1620 дин/см<sup>5</sup>.

Біохімічний аналіз крові: натрій - 130 ммоль/л, калій - 4,72 ммоль/л, сечовина - 4,45 ммоль/л, креатинін - 0,078 ммоль/л, осмолярність - 272 ммоль/л.

Клубочкова фільтрація - 120 мл/хв, канальцева реабсорбція - 99,01%, кліренс осмотичне вільної води - (-1,00 мл/хв).

Приклад 2. Хвора В., 52 роки, скерована на стаціонарне лікування зі скаргами на раптові, стрімкі підвищення АТ, які виникали 2-3 рази на тиждень, супроводилися відчуттям стискання в грудях, задишкою, різкою загальною слабкістю. При зборі анамнезу встановлено, що пацієнтка впродовж 20 років хворіла на хронічний пієлонефрит, підвищення АТ відзначала останніх 10 років. Систематичного антигіпертензивного лікування не отримувала. Вищеописані приступи турбували впродовж останнього місяця, при підвищенні АТ приймала ніфедипін.

Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, набряків та пастозності нижніх кінцівок не відзначено, в легенях везикулярне дихання, тони серця ритмічні, незначно послаблені, акцент II тону над аортою, ЧСС - 76 уд./хв, АТ - 210/120 мм рт.ст., печінка - по краю реберної дуги.

Проведено курс лікування ніфедипіном добовою дозою 80 мг впродовж 3 місяців.

Після проведеного лікування кризові ситуації у хворої не виникали. Офісний АТ не підвищувався понад верхню межу нормотензії (140/90 мм рт.ст.). Проте хвору стало турбувати відчуття прискореного серцебиття, що обумовлено збільшенням ЧСС до 89 уд./хв. Крім того, відзначено появу набряків гомілок. Внаслідок появи зазначених побічних ефектів препарату дозу останнього зменшено вдвічі, а з метою потенціювання антигіпертензивного ефекту і зняття тахікардії до схеми лікування додатково включено атенолол.

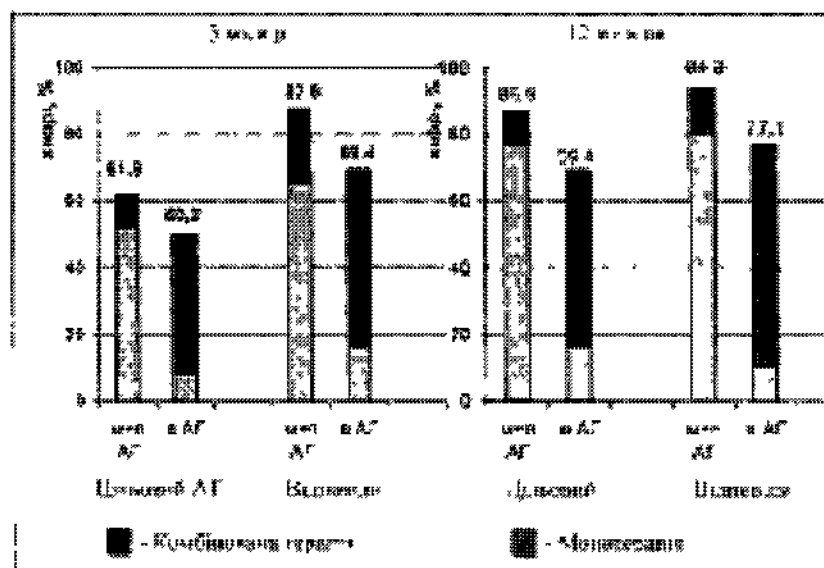
Пропонований спосіб лікування артеріальної гіпертензії внаслідок значного антигіпертензивного й органопротекторного впливів забезпечить скорочення термінів перебування хворих у стаціонарі й на ліжках непрацездатності, зменшить кількість випадків тимчасової втрати працездатності в зв'язку з дестабілізацією перебігу артеріальної гіпертензії, а також чисельність випадків стійкої втрати працездатності внаслідок її ускладнень, чим підтверджуються його економічний і соціальний ефекти.

Рисунок (Фіг.) Антигіпертензивна ефективність тривалого застосування еналаприлу малеату у хворих на неімунні нефропатії.

Таблиця

Ефективність 12-місячного лікування хворих на неімунні нефропатії з синдромом артеріальної гіпертензії із застосуванням еналаприлу малеату

Критерії	Хворі з м'якою й помірною АГ, n=145			Хворі з важкою АГ, n=100		
	Всього, абс (%)	ЕМ, абс (%)	ЕМ плюс Г, абс (%)	Всього, абс (%)	ЕМ, абс (%)	ЕМ плюс Г, абс (%)
Досягли цільового середньодобового рівня АТ 125/80 мм рт.ст.	50 (34,6)	47 (30,8)	3 (3,6)	22 (22,0)	5 (5,0)	17 (17,0)
Досягли цільового середньоденного рівня АТ 135/85 мм рт.ст.	53 (36,6)	46 (31,4)	7 (5,2)	19 (19,0)	7 (7,0)	12 (12,0)
Досягли цільового середньнічного рівня АТ 120/75 мм рт.ст.	60 (41,2)	49 (34,1)	11 (7,4)	24 (24,0)	8 (8,0)	16 (16,0)
Досягли зниження середньодобового САТ на 10 мм рт.ст. і більше	100 (69,1)	69 (47,6)	31 (21,5)	51 (51,0)	19 (19,0)	32 (32,0)
Досягли зниження середньодобового ДАТ на 5 мм рт.ст. і більше	96 (65,9)	66 (45,5)	30 (20,4)	61 (61,0)	16 (16,0)	45 (45,0)
Досягли зниження середньодобового САТ на 10 та САТ на 5 і більше	84 (58,1)	57 (39,3)	27 (18,8)	49 (49,0)	18 (18,0)	31 (31,0)



Фіг.