



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90867** (13) **U**

(51) МПК (2014.01)

A61K 39/00

A61K 31/00

A61K 31/202 (2006.01)

A61P 9/00

A61P 9/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 00652	(72) Винахідник(и): Ватутін Микола Тихонович (UA), Шевельок Анна Миколаївна (UA), Дегтярьова Ганна Едуардівна (UA), Страшко Людмила Степанівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.01.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ НЕВІДКЛАДНОЇ І ВІДНОВНОЇ ХІРУРГІЇ ІМ. В.К. ГУСАКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", пр. Ленінський, 47, м. Донецьк, 83045 (UA)
	(74) Представник: Цесаренко Сергій Миколайович, реєстр. №146

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

(57) Реферат:

Спосіб лікування резистентної артеріальної гіпертензії (АГ) включає призначення трьох антигіпертензивних препаратів у максимальних дозуваннях, одним із яких обов'язково є діуретин, та блокатора мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону. При цьому як блокатор мінералокортикоїдних рецепторів використовують еплеренон, а термін його прийому складає не менш 12 місяців.

UA 90867 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і може бути використана для лікування пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією (АГ).

Резистентна АГ займає вагомe місце в структурі серцево-судинних захворювань. Її поширеність, за різними даними, складає від 10 до 30 % усіх випадків АГ. Вона асоціюється з підвищеним ризиком ураження органів-мішеней, у тому числі виникненням фібриляції передсердь, інфарктів, інсультів, ниркової дисфункції. Саме тому особливо актуальним є пошук ефективних засобів її лікування.

Існує спосіб лікування резистентної АГ, запропонований Мордовіним В.Ф. та ін., який передбачає проведення радіочастотної абляції симпатичної іннервації ниркових артерій [2]. Цей спосіб має недоліки: 1) інвазивний характер процедури; 2) великі економічні затрати; 3) ряд протипоказань до виконання (маленький діаметр або стеноз ниркової артерії, порушення функції нирок, будь-яка вторинна форма АГ та ін.); 4) не достатня ефективність: досягнення цільового рівня АТ лише у 39 % хворих [1]; 5) відносно короткий антигіпертензивний ефект: 1-3 роки; 6) небезпека виникнення гіпотонії у зв'язку з відсутністю контролю та регуляції зниження АТ; 7) ризик побічних ефектів (інтенсивний висцеральний біль) і ускладнень операції (гематома, травма судини, стеноз ниркової артерії) 8) не вивчені віддалені наслідки процедури [3].

Інший спосіб (Vaclavik J. et. al. [4]), узятий як найближчий аналог, передбачає додавання до стандартної терапії (три антигіпертензивних препарати у максимальних дозуваннях, одним із яких обов'язково є діуретик) неселективного блокатора мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону у дозі 25 мг на добу протягом 8 тижнів. Однак цей спосіб має недоліки: ризик розвитку побічних ефектів спіронолактону (гінекомастія, гіперкаліємія, порушення функції нирок, зниження лібідо), коротка тривалість терапії, що не дозволяє в повній мірі реалізувати органопротекторні ефекти препарату, побічні ефекти стандартних антигіпертензивних препаратів, що використовуються у близьких до максимальних дозах (гіперурікемія, електролітні порушення, кашель).

В основу корисної моделі було поставлено задачу вдосконалити спосіб лікування резистентної АГ, запропонований Vaclavik J. et.al. шляхом застосування таких медичних засобів, їх дозувань та терміну прийому, які б дозволили зменшити ризик побічних ефектів антагоністів альдостерону, обумовлених неселективністю (гінекомастія, гіперкаліємія, порушення функції нирок, зниження лібідо) та антигіпертензивних препаратів стандартних груп (гіперурікемія, електролітні порушення, кашель), а також забезпечили в повній мірі органопротекторні ефекти блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів.

Поставлена задача вирішується таким чином. У відомому способі лікування резистентної АГ [4], який включає призначення трьох антигіпертензивних препаратів у максимальних дозуваннях, одним із яких обов'язково є діуретик, та блокатора мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону, згідно з корисною моделлю, як блокатор мінералокортикоїдних рецепторів використовують еплеренон у дозі 50-100 мг на добу, а термін його прийому складає не менш 12 місяців.

Спосіб здійснюють таким чином. Пацієнту, цільові цифри АТ якого не досягаються навіть при прийомі трьох антигіпертензивних препаратів у максимальних дозуваннях, одним із яких обов'язково є діуретик, призначають еплеренон у дозі 50 мг один раз на добу разом з їжею. Через 4 тижні при відсутності досягнення цільових цифр АТ та відсутності побічних ефектів препарату дозу еплеренону збільшують удвічі. Протягом 12 місяців прийому зазначеної схеми лікування цільові цифри АТ досягаються у 60 % пацієнтів ($p < 0,05$), що дозволяє знизити дози супутніх антигіпертензивних препаратів, забезпечити органопротекторні ефекти, що проявляються регресуванням гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) в середньому на 9,4 % ($p = 0,03$) та покращенням діастолічної функції ЛШ ($p < 0,001$) за даними ехокардіографії (ЕхоКГ), зменшенням жорсткості судин (уповільненням швидкості поширення каротидно-феморальної пульсової хвилі на 7 % ($p < 0,01$)), покращенням ендотеліязалежної вазодилатації (зростанням швидкості кровоплину в плечовій артерії в середньому на 12 % ($p < 0,016$) та приросту її діаметра за умов реактивної гіперемії на 3 % ($p < 0,03$)), а також знизити частоту виникнення гіпертонічних кризів на 30 % ($p < 0,01$) та частоту госпіталізації з приводу кардіоваскулярних подій на 28 % ($p < 0,01$). При цьому частота виникнення побічних ефектів еплеренону у вигляді гіперкаліємії складає 2 % ($p < 0,003$).

Приклад 1. Пацієнт А., 67 років, знаходився на амбулаторному спостереженні з приводу резистентної АГ 2 стадії 2 ступеня високого ризику, ішемічної хвороби серця (ІХС), стенокардії напруги функціонального класу (ФК) І, атеросклеротичного кардіосклерозу, хронічної серцевої недостатності (ХСН) І ФК (NYHA). Протягом останнього року пацієнт регулярно приймав ноліпрел-бі-форте (періндоприл 10 мг/індапамід 2,5 мг) та азомекс 10 мг на добу, але середні цифри АТ під час амбулаторного монітування залишалися 146/89 мм рт.ст. Протягом останніх

3 міс. у пацієнта було зареєстровано 3 гіпертензивних кризи, останній - 2 тижня тому. За даними ЕхоКГ за 12 місяців лікування індекс маси міокарда ЛШ суттєво не змінився, діастолічна функція міокарду також не змінилась (співвідношення швидкостей раннього і пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А) початково - 0,8; через 12 місяців - 0,81). Швидкість поширення пульсової хвилі знизилась на 5 %, швидкість кровоплину в плечовій артерії зросла на 7 %, приріст діаметру плечової артерії за умов реактивної гіперемії зріс з 8 до 9 %. За весь час спостереження було зафіксовано 4 випадки гіпертонічного кризу та 2 госпіталізації з приводу кардіоваскулярних подій (гіпертонічний криз, прогресуюча стенокардія). Був зареєстрований побічний ефект - гіперурикемія.

Приклад 2. Пацієнт К., 60 років, знаходився на амбулаторному спостереженні з приводу резистентної АГ 2 стадії 2 ступеня високого ризику, ІХС, стенокардії напруги функціонального класу ФК І, атеросклеротичного кардіосклерозу, ХСН 1 ФК (NYHA). Останній рік пацієнт регулярно приймав бі-престаріум 10/10 мг/доб., індап 2,5 мг/доб., але середні цифри АТ під час амбулаторного моніторування залишалися 151/94 мм.рт.ст. Протягом останніх 3 міс. у пацієнта було зареєстровано 3 гіпертензивних кризи, останній - 1 тиждень тому. Додатково до вищевказаної терапії пацієнту було призначено еплеренон 50 мг/добу. Через 4 тижні від початку терапії у зв'язку з відсутністю досягнення цільових цифр АТ та побічних ефектів дозу еплеренону було збільшено до 100 мг на добу. Через 12 міс. після початку лікування за зазначеною схемою середній АТ під час амбулаторного моніторування знизився до 132/83 мм рт.ст. Це дозволило знизити дозу бі-престаріума до 10/5 мг, а індапа до 1,25 мг на добу. За даними ЕхоКГ за 12 місяців лікування індекс маси міокарду ЛШ знизився на 11 %, покращилась діастолічна функція ЛШ (Е/А 0,78; 0,94 відповідно). Швидкість поширення пульсової хвилі знизилась на 8 %, швидкість кровоплину в плечовій артерії зросла на 11 %, приріст діаметру плечової артерії за умов реактивної гіперемії зріс з 8 до 11 %. За весь час спостереження не було зафіксовано жодного гіпертонічного кризу та госпіталізації з приводу кардіоваскулярних подій. Розвитку побічних ефектів також не спостерігалось.

Результат. Протягом 12 місяців прийому еплеренону у дозі 50-100 мг на добу на додаток до стандартної терапії резистентної АГ цільові цифри АТ досягаються у 60 % пацієнтів ($p < 0,05$), що дозволяє знизити дози супутніх антигіпертензивних препаратів, забезпечити органопротекторні ефекти, що проявляються регресуванням гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) в середньому на 9,4 % ($p = 0,03$) та покращенням діастолічної функції ЛШ ($p < 0,005$) за даними ехокардіографії (ЕхоКГ), зменшенням жорсткості судин (уповільненням швидкості поширення каротидно-феморальної пульсової хвилі на 7 % ($p < 0,05$)), покращенням ендотеліязалежної вазодилатації (зростанням швидкості кровоплину в плечовій артерії в середньому на 12 % ($p < 0,05$)) та приросту її діаметру за умов реактивної гіперемії на 3 % ($p < 0,05$)), а також знизити частоту виникнення гіпертонічних кризів та частоту госпіталізацій з приводу кардіоваскулярних подій. При цьому частота виникнення побічних ефектів еплеренону у вигляді гіперкаліємії складає 2 % ($p < 0,003$).

Джерела інформації:

1. Консенсус експертів: денервація нирок для лікування артеріальної гіпертензії // Медицина світу. 2012, серпень: [Електронний ресурс]. URL: <http://msvitu.com/archive/2012/august/article-3.php>

2. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Афанасьєва Н.Л., Пекарский С.Е., Крылов А.Л., Лечикаки В.А., Попов С.В., Карпов Р.С. Способ лечения резистентной артериальной гипертонии (RU 2487686): А61В 18/12 - пропусканієм електрического тока через ткани, подлежащие нагреванию, например высокочастотными токами.

3. Khan N.A., Herman R.J., Quinn R.R. et.al. Renal Denervation Therapy for the Treatment of Resistant Hypertension: A Position Statement by the Canadian Hypertension Education Program // Can. J. Cardiol. - 2014. - Vol. 30 (1). - P. 16-21.

4. Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, Kocianova E, Taborsky M. The effect of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension in relation to baseline blood pressure and secondary causes of hypertension // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. - 2013. - Vol. 157 (1). - P. 50-55.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування резистентної артеріальної гіпертензії (АГ), який включає призначення трьох антигіпертензивних препаратів у максимальних дозуваннях, одним із яких обов'язково є діуретин, та блокатора мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону, який **відрізняється**

тим, що як блокатор мінералокортикоїдних рецепторів використовують еплеренон у дозі 50-100 мг на добу, а термін його прийому складає не менш 12 місяців.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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

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