



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94330** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 05618	(72) Винахідник(и): Візір Вадим Анатолійович (UA), Овська Олена Геннадіївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.05.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2014	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Візір Вадим Анатолійович, вул. Тбіліська, 9, кв. 11, м. Запоріжжя, 69001 (UA), Овська Олена Геннадіївна, вул. Рекордна, 9, кв. 69, м. Запоріжжя, 69032 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2014, Бюл.№ 21	

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ОТРИМУЮТЬ ПРОГРАМНИЙ ГЕМОДІАЛІЗ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що отримують програмний гемодіаліз, шляхом проведення ехокардіографії з розрахунком індексу маси міокарда лівого шлуночка за Devereux, вимірювання артеріального тиску та визначення рівня маркера кардіального ремоделювання за допомогою імуноферментного аналізу. Як маркер кардіального ремоделювання визначають плазмовий рівень остеопонтину, проводять добове моніторування артеріального тиску, спостерігають зміни параметрів добового моніторування артеріального тиску та призначають відповідну терапію.

UA 94330 U

Корисна модель належить до медицини, а саме терапії, кардіології, нефрології, та може бути використана у лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що отримують лікування програмним гемодіалізом, та може сприяти зниженню загального кардіоваскулярного ризику.

Встановлено, що рівень смертності від кардіальних причин у хворих на гемодіалізі в 5-20 разів вищий, ніж в загальній популяції (Дядик О.І., 2005). В переліку факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень при ХХН артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з головних чинників, який можливо та необхідно коригувати (Колесник М.О., 2010). Поширеність АГ у хворих, які отримують замісну ниркову терапію методом програмного гемодіалізу, складає 60-80 % випадків та інколи сягає 100 % в популяції (Morse Stephen A. зі співавт., 2003). Остеопонтин, один з клітинних білків, вважається регулятором активності матриксних металопротеїназ, які, в свою чергу, мають визначальне значення в процесах структурно-функціонального ремоделювання шляхом деградації ланок колагену. Даний протеїн експресується в гіпертрофованому міокарді, підвищення його експресії асоційоване з діастолічною дисфункцією. Цей цитокін приймає участь в гіпертрофії медії артерій клубочка нирок та судин петлі Генле а також проліферації мезангіоцитів, що асоційовано з нефроангіосклерозом у хворих на ХХН. Вважається, що ангіотензин II здатний реалізовувати свої проліферативні якості шляхом активації мРНК остеопонтину (Візір В.А., Березін О.Є., 2010). Значна кількість авторів вважають остеопонтин маркером кардіоваскулярного ремоделювання.

Відомо, що серед препаратів з дією на ренін-ангіотензинову систему, блокатори рецепторів 1 типу до ангіотензину II (БРА) мають кардіопротективну дію: зменшують гіпертрофію лівого шлуночка, масу міокарда лівого шлуночка, фібротичні процеси в ньому. Ряд досліджень продемонстрували вплив БРА на плазмовий рівень остеопонтину. Такі дані відкривають нові перспективи в діагностиці, лікуванні АГ та серцево-судинного ремоделювання на шляху запобігання серцево-судинних ускладнень у хворих на програмному гемодіалізі.

Існує багато способів оцінки ефективності лікування АГ у пацієнтів, що отримують замісну ниркову терапію методом програмного гемодіалізу, з застосуванням інструментальних та імуноферментних методів, але вони недостатньо ефективні, у деяких випадках потребують повторних високовартісних досліджень, що викликало необхідність у розробці нових способів.

Найбільш близьким аналогом за технічною суттю та результатом, що досягається, є спосіб оцінки ефективності лікування, який полягає у тому, що пацієнтам проводять дослідження плазми крові для визначення рівня мозкового натрійуретичного пептиду за допомогою імуноферментного аналізу, одноразове вимірювання артеріального тиску (АТ) за допомогою осцилометричного способу, проводять ехокардіографію для діагностики гіпертрофії лівого шлуночка з розрахунком індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за Devereux та проводять аналіз кардіоваскулярних подій, а саме частоту виникнення інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, тяжкої аритмії, раптової смерті на тлі лікування (Takahashi A., Takase H., Toriyama T. et al. Candecartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, reduced cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis-a randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* - 2006. - V. 21, № 9. - P. 2507-2512).

Спільними суттєвими ознаками найближчого аналога і корисної моделі, що заявляється, є:

- дослідження плазми крові за допомогою імуноферментного аналізу та визначення маркера кардіального ремоделювання;

- вимірювання артеріального тиску;

- проведення ехокардіографії для діагностики гіпертрофії лівого шлуночка, а саме розрахунок ІММЛШ за Devereux.

Але цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що одноразове вимірювання артеріального тиску не в повній мірі відображає клінічну картину артеріальної гіпертензії, не враховує добовий профіль артеріального тиску, дані, отримані при такому методі мають високу варіабельність та погану відтворюваність (Agarwal R., 2006), мозковий натрійуретичний пептид не є достатньо інформативним як маркер кардіального ремоделювання в когорті гемодіалітичних хворих, не зазнає значущих змін під дією антигіпертензивної терапії.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу оцінки ефективності лікування АГ у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що отримують програмний гемодіаліз, шляхом оцінки змін іншого маркера кардіоваскулярного ураження та проведення ДМАТ у динаміці лікування, що забезпечить підвищення точності оцінки ефективності лікування хворих на дану патологію.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок у V стадії, що отримують програмний гемодіаліз, який включає проведення ехокардіографії з розрахунком індексу маси

міокарда лівого шлуночка за Devereux, вимірювання артеріального тиску, визначення рівня маркера кардіального ремоделювання за допомогою імуноферментного аналізу, згідно з корисною моделлю, як маркер визначають плазмовий рівень остеопонтину, проводять добове моніторування артеріального тиску, і якщо спостерігають зміни параметрів добового моніторування артеріального тиску (АТ), а саме зниження середнього систолічного АТ (серСАТ) на $\geq 8\%$, середнього діастолічного АТ (серДАТ) на $\geq 6\%$, середнього пульсового АТ (серПАТ) на $\geq 17\%$, досягання добового індексу (ДІ) САТ та добового індексу ДАТ 10-20 %, досягання індексу часу (ІЧ) САТ та ДАТ в активний та пасивний періоди $\leq 15\%$ та зниження їх не менше ніж на 25 % у порівнянні з вихідними даними, спостерігають зниження плазмового рівня остеопонтину не менше ніж на 20 %, зменшення індексу маси міокарду лівого шлуночка не менше, ніж на 10 %, то лікування вважають ефективним.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у наступному.

Визначення такого маркера, як остеопонтин, дозволить покращити оцінку ефективності лікування АГ у гемодіалітичних хворих, тому що даний маркер відображає процеси серцево-судинного ремоделювання. Рівень ОП >167 нг/мл показав прогностичну значущість для загальної та кардіоваскулярної смертності (Barreto DV. зі співавт., 2011). Остеопонтин обумовлює проліферацію гладенько-м'язових клітин судин, що є проявом АГ та субстратом кардіоваскулярного ремоделювання (Sakurabayashi Kitade S. зі співавт., 2009). Визначення плазмового рівня остеопонтину не потребуватиме значних зусиль.

Використання ДМАТ дозволить об'єктивно оцінити ефективність лікування за досягненням цільових значень серСАТ, серДАТ, серПАТ, нормалізацією ДІ та зниження індексу часу ІЧ.

Гемодіалітичним пацієнтам у кількості 56 було проведено добове моніторування артеріального тиску, визначення плазмового рівня остеопонтину та визначення ІММЛШ в динаміці лікування кандесартаном цилексетилом в середній добовій дозі $17,35 \pm 6,2$ мг. Результати дослідження представлені у вигляді середньої арифметичної (М) \pm стандартне відхилення (SD) в таблиці.

Таблиця

Обстеження гемодіалітичних хворих в динаміці лікування

Показник	Гемодіалітичні хворі (n=56)		
	До лікування	Після лікування	Відхилення, %
Добове моніторування артеріального тиску			
серСАТ, мм рт. ст.	142,4 \pm 23,5	130,1 \pm 17,4	-8,6
серДАТ, мм рт. ст.	76,0 \pm 13,7	71,4 \pm 12,2	-6,1
серПАТ, мм рт. ст.	66,6 \pm 17,2	54,9 \pm 14,2	-17,6
Добовий індекс САТ	3,3 \pm 8,3	6,4 \pm 5,8	+96,5
Добовий індекс ДАТ	4,8 \pm 7,6	8,1 \pm 5,6	+68,9
Індекс часу САТ в активний період	36 \pm 24,5	22,3 \pm 16,5	-38,0
Індекс часу ДАТ в активний період	30,9 \pm 25,4	20,3 \pm 15,8	-34,3
Індекс часу САТ в пасивний період	51,4 \pm 35,0	32,8 \pm 22,3	-36,2
Індекс часу ДАТ в пасивний період	40,0 \pm 32,9	29,9 \pm 23,9	-25,3
Плазмовий рівень остеопонтину			
Остеопонтин, нг/мл	246,23 \pm 50,31	200,68 \pm 40,92	-22,7
Індекс маси міокарду лівого шлуночка			
ІММЛШ, г/м ²	169,39 \pm 27,81	152,42 \pm 14,00	-11,0

Різниця між вихідними та отриманими даними за всіма проаналізованими показниками була статистично значущою ($P < 0,05$).

Таким чином, визначення плазмового рівня остеопонтину у поєднанні з проведенням ДМАТ та розрахунком ІММЛШ за даними ехокардіографії значно підвищить контроль за ефективністю лікування АГ серед хворих на програмному гемодіалізі.

Спосіб здійснюють таким чином.

Визначають вихідний рівень ОП у плазмі крові пацієнтів імуноферментним методом. Проводять ДМАТ та ехокардіографію з визначенням ІММЛШ. Далі хворому призначають

відповідну терапію. Через 12 тижнів проводять контрольне визначення остеопонтину, ДМАТ та ІММЛШ, за результатами чого роблять висновок про ефективність лікування хворих. Зниження серСАТ на $\geq 8\%$, серДАТ на $\geq 6\%$, серПАТ на $\geq 17\%$, досягання ДІ САТ та ДІ ДАТ 10-20 %, наближення ІЧ САТ та ДАТ в активний та пасивний періоди до показника $\leq 15\%$ та зниження їх не менше ніж на 25 % у порівнянні з вихідними даними, зменшення ІММЛШ не менше, ніж на 10 % та зниження плазмової концентрації остеопонтину не менше, ніж на 20 % у порівнянні з вихідними даними, свідчить про ефективне лікування.

Приклад. Пацієнт М., 34 років. Діагноз: Хронічна хвороба нирок V стадії: гломерулонефрит, анемія. Вторинний гіперпаратиреоз, середнього ступеня. Замісна ниркова терапія методом програмного гемодіалізу за схемою 4 години 3 рази на тиждень упродовж 36 міс. При огляді скарги на періодичний головний біль, загальну слабкість. Гломерулонефрит з 22-річного віку, артеріальна гіпертензія упродовж 8 років, діурез 0 мл. При лабораторному дослідженні звертає на себе увагу анемія (гемоглобін 94 г/л, еритроцити $2,6 \cdot 10^9/\text{л}$), загальний холестерин 4,4 ммоль/л. За даними ехокардіографії розрахований ІММЛШ склав 184,4 г/м². За даними ДМАТ у хворого серСАТ склав 166,75 мм рт. ст., серДАТ - 93,7 мм рт. ст., серПАТ - 73,05 мм рт. ст., ІЧ САТ в активний період 55,7 %, ІЧ САТ в пасивний період - 67,2 %, ІЧ ДАТ в активний період - 64,7 %, ІЧ ДАТ в пасивний період - 47,3 %, ДІ САТ 5,5 %, ДІ ДАТ - 2,2 %. За допомогою набору реагентів "EnzoLifeSciences" (США) та імуноферментного аналізатора SIRIO S (Італія) визначено плазмовий рівень остеопонтину, який склав 253,5 нг/мл. Контрольна оцінка вищенаведених показників проводилась після 12 тижнів лікування кандесартаном в дозі 8 мг 1 раз на добу зранку. Після лікування рівень остеопонтину склав 203,4 нг/мл, ІММЛШ - 164,1 г/м², серСАТ - 135,3 мм рт. ст., серДАТ - 75,4 мм рт. ст., серПАТ - 59,9 мм рт. ст., ІЧ САТ в активний період - 37,4 %, ІЧ САТ в пасивний період - 48,4 %, ІЧ ДАТ в активний період - 45,9 %, ІЧ ДАТ в пасивний період - 27,2 %, ДІ САТ-12 %, ДІ ДАТ - 15 %. Таким чином, після терапії спостерігається зниження рівня остеопонтину на 24,6 %, зниження серСАТ на 18,9 %, зниження серДАТ на 19,5 %, зниження серПАТ на 18 %, ДІ САТ та ДАТ досягли нормальних меж (10-20 %), ІЧ САТ та ДАТ в активний та пасивний періоди знизилися на $\geq 25\%$, ІММЛШ зменшився на 11 %. Все це свідчить про ефективне лікування АГ у даного хворого. Пацієнту було рекомендовано продовжити прийом кандесартану в добовій дозі 8 мг. Через 2 місяці при контрольному огляді стан хворого був задовільним, зберігалася нормотензія, скарги були відсутні.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що отримують програмний гемодіаліз, шляхом проведення ехокардіографії з розрахунком індексу маси міокарда лівого шлуночка за Devereux, вимірювання артеріального тиску та визначення рівня маркера кардіального ремоделювання за допомогою імуноферментного аналізу, який **відрізняється** тим, що як маркер кардіального ремоделювання визначають плазмовий рівень остеопонтину, проводять добове моніторування артеріального тиску, і якщо спостерігають зміни параметрів добового моніторування артеріального тиску (АТ), а саме, зниження середнього систолічного АТ (серСАТ) на $\geq 8\%$, середнього діастолічного АТ (серДАТ) на $\geq 6\%$, середнього пульсового АТ (серПАТ) на $\geq 17\%$, досягання добового індексу (ДІ) САТ та добового індексу ДАТ 10-20 %, досягання індексу часу (ІЧ) САТ та ДАТ в активний та пасивний періоди $\leq 15\%$ та зниження їх не менше ніж на 25 % у порівнянні з вихідними даними, спостерігають зниження плазмового рівня остеопонтину не менше, ніж на 20 %, зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка не менше, ніж на 10 %, то лікування вважають ефективним.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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