

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20563**

(13) **С1**

(46) **2016.10.30**

(51) МПК

A 61K 31/404 (2006.01)

A 61K 31/41 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

(54)

СПОСОБ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТА С НЕПОЛНОЙ НЕФРОТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО НЕФРИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

(21) Номер заявки: а 20121537

(22) 2012.11.06

(43) 2014.06.30

(71) Заявители: Пырочкин Владимир Михайлович; Карпович Юлия Ивановна (ВУ)

(72) Авторы: Пырочкин Владимир Михайлович; Карпович Юлия Ивановна (ВУ)

(73) Патентообладатели: Пырочкин Владимир Михайлович; Карпович Юлия Ивановна (ВУ)

(56) ЧЕРНЯТИНА М.А. Сравнительная эффективность рамиприла и ирбесартана у больных гипертонической болезнью II стадии и при экспериментальной вазоренальной гипертензии: Автореф. дис. - Курск, 2000. - С. 5, 7, 20.

UA 38589 А, 2001.

БОРОВКОВА Н.Ю. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите с сохраненной функцией почек. Вопросы патогенеза. Терапия: Автореф. дис. - Нижний Новгород, 2010. - С. 12, 43-44.

(57)

Способ вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациента с неполной нефротической формой хронического нефритического синдрома, при котором определяют состояние вазомоторной функции эндотелия и упруго-эластических свойств плечевой артерии и при выявлении нарушений вазомоторной функции эндотелия и упруго-эластических свойств плечевой артерии вводят пациенту-женщине ирбесартан, а пациенту-мужчине периндоприл.

Изобретение относится к области медицины, а именно к терапии, и может быть использовано для профилактики кардиоваскулярных осложнений при лечении пациентов с неполной нефротической формой хронического нефритического синдрома, смешанной формой.

Высокий риск кардиоваскулярных осложнений на ранних стадиях снижения функции почек при развитии нефротического синдрома обусловлен многими факторами, при этом артериальная гипертензия ведет к не только усилению оксидативного стресса, развитию дисфункции эндотелия [3, 4], к ухудшению упруго-эластических свойств артерий и быстрому прогрессированию атеросклероза. При хронической болезни почек снижение пости-

шемической реактивной гиперемии коррелирует со смертностью от разных причин независимо от наличия органических поражений, таких как гипертрофия миокарда либо атеросклероз. Поэтому вторичная профилактика сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, неполным нефротическим вариантом, смешанной формой объективно является самостоятельной научно-практической задачей, изучение и разрешение которой требует высококвалифицированного и комплексного подхода. Золотым стандартом в лечении пациентов с ренальной патологией являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или антагонисты рецепторов ангиотензина [5, 6]. Основными мишенями действия ангиотензина II являются эндотелициты, повреждение которых лабораторно проявляется микроальбуминурией, а затем и протеинурией.

Аналогом предлагаемого способа является способ антигипертензивной терапии пациентов с хроническим нефритическим синдромом с применением моноприла, хартила (группа ингибиторов АПФ), дилтиазем-ретарда и кардилопина (антагонисты кальциевых каналов), альбарела (агонист имидазолиновых рецепторов) и гипотиазида (тиазидный диуретик) [2].

Однако пациенты с нефротическим вариантом и смешанной формой хронического нефритического синдрома в этом исследовании исключались.

Известен способ коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и микроальбуминурией, включающий назначение эналаприла и моэксиприла [7]. Применение у больных гипертонической болезнью препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента - эналаприла и моэксиприла - позволяет добиться не только адекватного противогипертензивного эффекта, но и способствует реверсии нарушенного функционального состояния сосудистого эндотелия, о чем свидетельствуют достоверная динамика активности фактора Виллебранда и величина микроальбуминурии у данной категории пациентов.

Однако при данном способе лечения не определялись параметры жесткости артериальной стенки, не проводился тендерный анализ полученных данных.

Наиболее близким к предлагаемому является способ оптимизации фармакологической коррекции артериальной гипертензии, подтвержденный на модели вазоренальной гипертензии в эксперименте и клинически, ингибитором АПФ рамиприлом и блокатором АТ1-рецепторов ирбесартаном с учетом суточного ритма артериального давления и объемной скорости кровотока при реактивной гиперемии [1].

Недостатком способа является то, что не учитывались упруго-эластические свойства сосудов и особенности изменения объемной скорости кровотока при реактивной гиперемии у мужчин и женщин.

Задача изобретения - расширение арсенала способов вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неполным нефротическим вариантом хронического нефритического синдрома.

Поставленная задача решается путем определения состояния вазомоторной функции эндотелия и упруго-эластических свойств плечевой артерии, и при выявлении нарушений вазомоторной функции эндотелия и упруго-эластических свойств плечевой артерии вводят пациенту-женщине ирбесартан, а пациенту-мужчине периндоприл.

Способ осуществляют следующим образом. При поступлении в стационар пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротическим вариантом, смешанной формой одновременно с проведением стандартных методов обследования дополнительно определяют эндотелий зависимую реакцию вазодилатации с оценкой объемной скорости кровотока при реактивной гиперемии и упруго-эластические свойства плечевой артерии. При сочетании нарушения обоих показателей женщинам назначают препарат из группы антагонистов рецепторов ангиотензина, мужчинам - препарат, относящийся к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Мы использовали в качестве антагониста ре-

цепторов ангиотензина ирбесартан (Ирбесан) 150 мг, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента - периндоприл 4 мг.

Ирбесартан - антигипертензивный препарат, селективный антагонист рецепторов ангиотензина II (типа АТ1). Блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, реализующиеся через рецепторы типа АТ1, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II.

Периндоприл-МИК производится: УП "Минскинтеркапс", Республика Беларусь, г. Минск, ул. Инженерная, 26. Регистрационное удостоверение № 12/01/1968 выдано МЗ РБ 01 31.01.2012. Торговое название: Периндоприл-МИК® (Периндоприл-МИК). Лекарственная форма: капсулы. Состав на одну капсулу периндоприла: третбутиламиновой соли 2,0 мг; 4,0 мг; 8,0 мг. Периндоприл-МИК - активным веществом, обеспечивающим фармакологическое действие, является периндоприл. Периндоприл относится к группе ингибиторов АПФ, оказывает гипотензивное, сосудорасширяющее, кардиопротективное, натрийуретическое действие.

Все дозы назначают в соответствии с инструкциями к препаратам.

Приводим доказательства возможности осуществления способа.

На базе нефрологического отделения Гродненской областной больницы, 4-ой и 6-ой городских поликлиник было проведено открытое контролируемое рандомизированное исследование. Согласно протоколу были обследованы 108 человек, из них 78 больных хроническим нефритическим синдромом (42 мужчины и 36 женщин) и 30 практически здоровых (18 мужчин и 12 женщин). Медиана возраста пациентов с нефритическим синдромом составила 37 лет [34; 39]. Диагноз хронический нефритический синдром выставлялся на основании жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторных данных и чрезкожной пункционной нефробиопсии, которая была выполнена 64 больным. Параметры вазомоторной функции эндотелия и артериальной жесткости определялись у всех пациентов реографическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса компьютерного реографа "Импекард" (аппаратный комплекс зарегистрирован в МЗ РБ, № ИМ - 7.6566, измерительный модуль комплекса имеет сертификат типа средства измерения Белстандарта № 374).

Для сравнения в качестве контроля были использованы данные обследования 30 человек, практически здоровых (12 женщин и 18 мужчин), без отягощенной наследственности по кардиальной, ренальной патологии. Медиана возраста в контрольной группе составила 36 лет. Все пациенты с нефритическим синдромом дополнительно были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия нефротического варианта. Первая группа с хроническим нефритическим синдромом составила 30 пациентов (17 мужчин, 13 женщин), вторая - с хроническим нефритическим синдромом, нефротическим вариантом составила 48 пациентов. Вторая группа была подразделена на две подгруппы согласно получаемой терапии. Первой подгруппе (12 мужчин и 13 женщин) назначался ирбесан 150 мг. В лечении второй подгруппы (13 мужчин и 10 женщин) использовали периндоприл МИК 4 мг. По возрасту и полу группы были сопоставимы контрольной, достоверность различий составила $p = 1,0$. Пациенты наблюдались в течение трех месяцев, после чего проводилось повторное обследование с определением функциональных и биохимических показателей. Пациенты с нефротическим вариантом хронического нефритического синдрома получали базисную терапию, включающую медрол (стартовая доза 64 мг, с последующим снижением по схеме), курсовой прием внутривенного циклофосфана (1 г, однократно в месяц), а также статины (аторвастатин 10 мг, дозировка не менялась в течение исследования), фибраты (трайкор 145 мг, однократно в день).

СРПВ (таблица) - показатель, характеризующий упруго-эластические свойства сосудов, был определен у всех обследованных лиц. Превышение значения 10,2 м/с отмечено во всех группах, исключая практически здоровых лиц, где медиана СРПВ составила 6,85 м/с [3,5; 8,6].

СРПВ у мужчин и женщин

Показатель, Me [25;75]	Пациенты с нефритическим синдромом		Пациенты с нефротическим синдромом (первая подгруппа)		Пациенты с нефротическим синдромом (вторая подгруппа)		Практически здоровые	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
СРПВ, м/с	10,7*	9,4*	8,7	13*	11,35*	9,4*	7,03	4,15
	[4,7; 11,0]	[6,7; 10,7]	[3,8; 13,2]	[6,7; 14,4]	[5,6; 16,5]	[5,5; 11,2]	[4,1; 8,6]	[2,7; 8,1]

Примечание - * - p менее 0,05 в сравнении с контрольной группой.

В группе пациентов с нефритическим синдромом у 47 % (5 женщин и 9 мужчин) обследованных, в первой подгруппе пациентов с нефротическим синдромом в 56 % (8 женщин и 6 мужчин), во второй подгруппе - в 57 % (3 женщины и 8 мужчин) случаев СРПВ была выше нормы.

При этом в первой подгруппе это нарушение было выявлено у 62 % (медиана показателя = 13 м/с) женщин и 50 % (медиана показателя = 8,7 м/с) мужчин, а во второй - у 30 % женщин (медиана показателя = 9,4 м/с) и 62 % мужчин (медиана показателя = 11,35 м/с).

После лечения скорость распространения пульсовой волны у мужчин первой подгруппы незначительно возросла с 8,7 [3,8; 13,2] до 9,7 м/с [5,05; 12,8], но эти изменения были статистически незначимы (χ^2 МакНемара $p = 1,0$). Как у женщин обеих подгрупп, так и у мужчин второй подгруппы СРПВ достоверно снизилась: у женщин с 13 м/с [6,7; 14,4] до 4,6 м/с [3,7; 7,1] в первой подгруппе, с 9,4 [5,5; 11,2] до 7,4 м/с [3,4; 9,4] - во второй подгруппе, у мужчин во второй подгруппе - с 11,35 [5,6; 16,5] до 5,75 м/с [3,4; 12,6]. После трех месяцев терапии СРПВ в этих подгруппах была сопоставима с показателем у контрольной группы (χ^2 МакНемара $p > 0,05$). Доля мужчин первой подгруппы, имеющих превышающую норму СРПВ, осталась на прежнем уровне = 50 %. Согласно статистической анализ данных показал достоверное увеличение с 38 до 85 % числа женщин (χ^2 МакНемара, $p = 0,04$) первой подгруппы, получавших ирбесартан. Во второй подгруппе, лечение которой базировалось на периндоприле, нормальную СРПВ имели 70 % женщин и 85 % число мужчин (60 % и 46 % соответственно имели нарушение этого показателя до лечения), (χ^2 МакНемара, $p = 1,0$ и $p = 0,07$ соответственно).

У всех практически здоровых пациентов вазомоторная функция (ВФ) эндотелия была сохранена, медиана относительного изменения максимальной объемной скорости кровенаполнения составила 39,05 % [29,1; 39,05]. Медиана $\Delta DT/DZ$ у мужчин первой подгруппы пациентов с нефротическим синдромом составила -15,1 % [-19,6 %; -5,05 %], что оказалось значимо ($p = 0,001$) ниже, чем у практически здоровых мужчин (Медиана равна 40,15 % [31,4 %; 64,1 %]). Достоверно ($p < 0,001$) отличалась и медиана $\Delta DT/DZ$ у мужчин во второй подгруппе, равная -6,4 % [-25,1 %; 1,8 %]. Медиана относительного изменения максимальной объемной скорости кровенаполнения у мужчин с нефритическим синдромом, составляющая 20 % [3,0 %; 38 %], соответствовала норме, но была ниже, чем у мужчин контрольной группы ($p = 0,02$). Для женщин всех групп медиана показателя ВФ эндотелия была ниже нормы и статистически значимо отличалась от таковой у пациенток из контрольной группы ($p = 0,001$, $p = 0,007$ для первой подгруппы и для второй подгруппы нефротического синдрома соответственно, $p = 0,48$ для женщин с хроническим нефритическим синдромом).

Исходно у пациентов с хроническим нефритическим синдромом нормальная ВФ была зафиксирована у 50 % (из них 5 женщин и 10 мужчин). Умеренное нарушение определили у 23 % (4 женщины и 3 мужчин), выраженное - у 10 % (2 женщины и 1 мужчина) и резко выраженное - у 17 % (2 женщины и 3 мужчин) пациентов. Таким образом, наиболее частое нарушение ВФ эндотелия среди женщин было умеренное (встречалось у 30 % пациен-

ток), а среди мужчин - умеренное и резко выраженные нарушения (по 18 % пациентов для каждого типа нарушений).

До лечения в подгруппах нефротического синдрома нормальные значения ВФ встречались с частотой в 4 % как в первой подгруппе (1 женщина), так и во второй (1 мужчина). Умеренное снижение регистрировалось в первой подгруппе у 32 % пациентов (6 женщин и 2 мужчин), во второй - у 35 % (3 женщины и 5 мужчин). Выраженное нарушение определялось соответственно в 20 % (1 женщина и 4 мужчин) и 22 % (3 женщины и 2 мужчин) обследованных первой и второй подгрупп. Наиболее частым видом нарушения в обеих подгруппах было резко выраженное нарушение ВФ, которое встречалось в 44 % (5 женщин и 6 мужчин) первой подгруппы и 39 % (3 женщины и 6 мужчин) второй.

После трех месяцев терапии медиана относительного изменения максимальной объемной скорости кровенаполнения первой подгруппы, получавшей ирбесартан, возросла с -6,5 [-18,8; 2,0] до 14,8 % [3,1; 33,6], что по-прежнему статистически значимо отличалось от контрольной группы ($p = 0,005$). Во второй подгруппе, получавшей периндоприл, был отмечен прирост с -5,3 [-22,2; 1,8] до 37,8 % [12,6; 48,1], что достоверно не отличалось от такового показателя у практически здоровых лиц ($p = 0,67$).

У пациентов первой подгруппы нормальные значения $\Delta DT/DZ$, % определялись у 56 % пациентов (11 женщин и 3 мужчин), умеренное нарушение - у 32 % (2 женщины и 6 мужчин), выраженное нарушение - у 8 % (2 мужчин), резко выраженное нарушение - у 4 % (1 мужчина). Показатель ВФ второй группы в пределах нормальных значений был уже у 83 % обследованных (7 женщин и 12 мужчин), умеренное нарушение - у 9 % (1 женщина и 1 мужчина), выраженное и резко выраженное изменение сохранялись у 4 % (по одному мужчине с каждым из типов нарушения). При назначении ирбесартана в первой подгруппе после трех месяцев терапии доля мужчин с нормальной эндотелий-зависимой реакцией плечевой артерии увеличилась с 0 до 25 % (χ^2 МакНемара, $p = 0,24$), а при назначении периндоприла во второй подгруппе - с 8 до 92 % (χ^2 МакНемара, $p = 0,002$). Аналогичные изменения характерны и для женщин: в первой подгруппе прирост с 8 до 85 % (χ^2 МакНемара, $p = 0,004$), во второй - с 0 до 70 % (χ^2 МакНемара, $p = 0,02$).

Ни у одного из пациентов не отмечено побочных эффектов и нежелательных явлений, связанных с применением препарата.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Пример 1.

Пациентка М., 1977 года рождения, (история болезни № 26343) поступила в нефрологическое отделение УЗ "ГОКБ" 02.11.2010. По результатам нефробиопсии - мезангиопролиферативный вариант хронического нефритического синдрома.

Результаты исследований: артериальное давление 150/100 мм.рт.ст.

Суточная протеинурия 02.03.2011: белок 0,607.

Биохимическое исследование крови 01.03.2011: общий белок 63 г/л (65-85)г/л, альбумины 29 г/л (35-53)г/л, мочевины 7,1 ммоль/л (1,7-8,3)ммоль/л, креатинин 131 мкмоль/л (53-115)мкмоль/л.

Скорость распространения пульсовой волны: 16,5 м/с.

Относительное изменение максимальной скорости кровенаполнения 10,5 %.

У пациентки выявлены нарушения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и упруго-эластических свойств сосудов, назначены ирбесан 150 мг однократно в день.

Повторное обследование: артериальное давление 130/80 мм.рт.ст.

Суточная протеинурия 14.07.2011: белок 0,387 г/сут.

Биохимическое исследование крови 14.07.2011: общий белок 64 г/л (65-85)г/л, альбумины 48 г/л (35-53)г/л, мочевины 7,0 ммоль/л (1,7-8,3)ммоль/л, креатинин 121 мкмоль/л (53-115)мкмоль/л.

Скорость распространения пульсовой волны: 8,3 м/с.

Относительное изменение максимальной скорости кровенаполнения 53,6 %.

Повторное обследование после курсового лечения показало снижение артериального давления, нормализацию артериальной жесткости и вазомоторной функции эндотелия.

Пример 2.

Пациент П., 1990 года рождения, поступил в нефрологическое отделение УЗ "ГОКБ" 23.04.2012 (история болезни № 11555). Страдает нефритом 2 года, производилась нефробиопсия в 2011, заключение которой - диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит.

Результаты исследований: артериальное давление 145/90 мм.рт.ст.

Суточная протеинурия 25.04.2012: белок 1,515 г/сут.

Биохимическое исследование крови 25.04.2012: общий белок 63 г/л (65-85)г/л, альбумины 34 г/л (35-53)г/л, мочевины 7,2 ммоль/л (1.7-8.3)ммоль/л, креатинин 100 мкмоль/л (53-115)мкмоль/л.

Скорость распространения пульсовой волны: 11 м/с.

Относительное изменение максимальной скорости кровенаполнения - 7,9 %.

У пациента выявлены нарушения вазомоторной функции эндотелия и упруго-эластических свойств сосудов, назначены периндоприл 4 мг однократно в день.

Повторное обследование: артериальное давление 130/80 мм.рт.ст.

Суточная протеинурия 15.08.2012: белок 1,515 г/сут.

Биохимическое исследование крови 15.08.2012: Общий белок 65 г/л (65-85)г/л, альбумины 33 г/л (35-53)г/л, мочевины 6,9 ммоль/л (1.7-8.3)ммоль/л, креатинин 95 мкмоль/л (53-115)мкмоль/л.

Скорость распространения пульсовой волны: 3,5 м/с.

Относительное изменение максимальной скорости кровенаполнения 41,2 %.

После курсового лечения обследование показало снижение артериального давления и нормализацию артериальной жесткости, вазомоторной функции эндотелия.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что заявленный способ вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений путем дифференцированного назначения лечения характеризуется не только гипотензивным эффектом, но ведет к улучшению вазомоторной функции эндотелия и упруго-эластических свойств сосудов.

Результаты проведенного исследования обосновывают и демонстрируют эффективность способа вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с хроническим нефритическим синдромом, нефротическим вариантом, смешанной формой. Данный способ лечения является простым, безопасным и доступным в клинической практике.

Кроме клинического значения заявленный способ обладает также экономической эффективностью за счет дифференцированного подхода к назначению дорогостоящего лечения.

Источники информации:

1. Чернятина М.А. Сравнительная эффективность рамиприла и ирбесартана у больных гипертонической болезнью II стадии и при экспериментальной вазоренальной гипертензии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Курск, 2000. - 8-20 с.

2. Боровкова Н.Ю. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите с сохранной функцией почек. Вопросы патогенеза. Терапия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Нижний Новгород, 2010. - 12-43 с.

ВУ 20563 С1 2016.10.30

3. Стыр К.В. и др. Значение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений для оценки активности и прогноза хронического гломерулонефрита // Терапевтический архив. - 2010. - № 1. - С. 47-51.

4. Тугушева Ф.А., Зубина, И.М. Оксидативный стресс его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек // Нефрология. - 2009. - № 3. - С. 42-48.

5. Недогода С.В. и др. Эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // Кардиология. - № 11. - 2011. - С. 38-44.

6. Терещенко С.Н. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, структурно-функциональное состояние левого желудочка у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью и эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла // Тер. Архив. - 2002. - № 4. - С. 56-58.

7. Патент Украины 35204 А, МПК⁶ G 01N 33/00, 2001.