



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74574** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61P 3/00
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 00508	(72) Винахідник(и): Соколенко Аліна Андріївна (UA), Сидорчук Лариса Петрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.01.2012	(73) Власник(и): Соколенко Аліна Андріївна, вул. Комарова, 19/21, кв. 5, м. Чернівці, 58013 (UA), Сидорчук Лариса Петрівна, вул. Гетьмана, 2, м. Чернівці, 58004 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.11.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.11.2012, Бюл.№ 21	

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ОЖИРІННЯ З УРАХУВАННЯМ ГАПЛОТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб корекції метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння з урахуванням гаплотипу шляхом призначення піоглітазону залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2. Додатково визначають I/D поліморфізм гена ACE. Носіям Pro-алеля гена PPAR- γ 2 та D-алеля гена ACE призначають комбіновану терапію телмісартаном та поліглітазоном.

UA 74574 U

Корисна модель належить до галузі клінічної медицини, а саме внутрішніх хвороб, і може бути використана з метою корекції метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) та аліментарно-конституційне ожиріння.

5 За даними епіддосліджень АГ більше ніж у 50 % випадків супроводжується порушенням метаболізму вуглеводів та ліпідів [Л.М. Цьома, О.М. Ковальова, 2011; М.О. Бабак, 2010]. Тривалий прийом антигіпертензивних препаратів різних класів може призвести до появи нових випадків цукрового діабету в таких пацієнтів [2010 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension]. Тому питання ефективного та безпечного лікування хворих на АГ у поєднанні з ожирінням, попередження та корекція небезпечних метаболічних змін залишається відкритим. 10 Важливим при цьому є вибір препаратів, котрі активуватимуть рецептори PPAR γ 2, що модулюють транскрипцію аналогічних генів, чутливих до інсуліну та беруть участь у контролі рівня глюкози та метаболізму ліпідів.

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб лікування хворих на АГ та ожиріння [Степанова О.В. Корекція інсулінорезистентності глітазонами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням в залежності від поліморфізму гена PPAR γ : автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 "внутрішні хвороби" / О.В. Степанова. - Луганськ, 2011.-20, [1] с], в якому лікування хворих на АГ із ожирінням проводиться шляхом персоналізованого призначення піоглітазону залежно від поліморфізму гена PPAR γ .

Недоліком найближчого аналога є недостатня ефективність корекції метаболічних порушень у хворих на АГ та ожиріння, так як піоглітазон тільки селективно стимулює гамма-рецептори, активовані пероксисомним проліфератором (PPAR), не впливаючи на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), а також не враховується полігенність природи АГ.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб лікування метаболічних порушень у хворих на АГ та ожиріння з урахуванням генотипу двох генів ACE (I/D) та PPAR- γ 2 (Pro12Ala), при якому індивідуалізовано досягається фармакогенетично детермінована корекція метаболічних порушень.

Поставлена задача вирішується тим, що у запропонованому способі корекція метаболічних порушень при АГ проводиться шляхом призначення піоглітазону 30 мг/добу залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2, який відрізняється тим, що додатково визначають I/D поліморфізм гена ACE, при цьому носіям Pro-алеля гена PPAR- γ 2 та D-алеля гена ACE призначають комбіновану терапію телмісартаном у дозі 40-80 мг на добу та піоглітазоном у дозі 15 мг на добу.

Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналога є лікування метаболічних порушень у хворих на АГ та ожиріння шляхом призначення піоглітазону залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2.

Корисна модель відрізняється від найближчого аналога тим, що:

Лікування метаболічних порушень у хворих на АГ та ожиріння проводиться з урахуванням індивідуального I/D поліморфізму гена ACE, при цьому носіям Pro-алеля гена PPAR- γ 2 та D-алеля гена ACE призначають телмісартан у дозі 40-80 мг на добу та піоглітазон у дозі 15 мг на добу.

Технічний результат, який досягається при здійсненні корисної моделі, полягає у тому, що застосування запропонованої корисної моделі дозволить забезпечити фармакогенетично детерміноване комбіноване лікування метаболічних порушень у хворих на АГ та ожиріння з урахуванням індивідуального гаплотипу.

Таблиця

Порівняльна характеристика ознак винаходу та прототипу

Ознака	Спосіб-аналог	Розроблений спосіб
Кількість пацієнтів	113	150
Ефективність корекції метаболічних порушень	39-60 %	55-75 %
Зниження інсулінорезистентності	13,4-39,1 %	54 %
Дослідження Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2	Наявне	Наявне
Дослідження I/D поліморфізму гена ACE	Відсутнє	Наявне
Вплив на активність РААС	Відсутній	Наявний

Ознака	Спосіб-аналог	Розроблений спосіб
Індивідуальний підхід до лікування з урахуванням чутливості гаплотипу до препарату	Відсутній	Наявний

Клінічний приклад:

5 Хвора К. 1958 року народження, амбулаторна карта № 856, звернулася в КМУ МП № 1 07.09.2009 р. зі скаргами на погіршення загального самопочуття, підвищення артеріального тиску, сухість у роті. Хворіє впродовж 19 років на підвищений артеріальний тиск, протягом останніх 7 років виявляють епізодичне зростання глюкози крові та її появу в сечі. Об'єктивно при огляді: підвищеного живлення, зріст 161 см, маса 90 кг, індекс маси тіла - 34,72 кг/м², обвід талії 100 см, артеріальний тиск 170/100 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 95 уд/хв., ліва межа

10 серця на 1,5 см назовні від лівої середньключичної лінії, цукор крові - 6,8 ммоль/л, загальний холестерол (ЗХС) сироватки 8,4 ммоль/л, тригліцериди 3,12 ммоль/л, креатинін сироватки 70 мкмоль/л, імунореактивний інсулін натще та після навантаження глюкозою дещо підвищений (23,1 мкод/мл і 29,2 мкод/мл, відповідно), сліди білка в сечі. ЕхоКГ, ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка. Було підтверджено діагноз: Гіпертонічна хвороба III стадії. Аліментарно-

15 конституційне ожиріння I ступеня. Цукровий діабет II типу. Проведено планове обстеження та додатково визначили генетичний поліморфізм генів ACE та PPAR- γ 2. Екстрагували ДНК хворої із лейкоцитарних клітин венозної крові, відтак проводили ампліфікацію генетичного дефекту шляхом полімеразної ланцюгової реакції із наступною візуалізацією за допомогою електрофорезу в агарозному гелі. Виявлено, що дана хвора є гетерозиготним носієм алеля Pro

20 (Pro12Ala) гена PPAR- γ 2, асоційованого з інсулінорезистентністю та DD-генотипу гена ACE. На підставі отриманих результатів проведено корекцію лікування з урахуванням гаплотипу та виявлених метаболічних порушень. Призначено телмісартан в дозі 80 мг/добу одноразово вранці та піоглар -15 мг/добу вранці, також для додаткової корекції ліпідного обміну - аторвастатин в дозі 20 мг/добу на ніч впродовж 6 місяців. Через місяць лікування спостерігали

25 зниження систолічного артеріального тиску на 30 мм рт. ст., діастолічного - на 15 мм рт. ст., глюкози крові до 4,2 ммоль/л, інсуліну натще до 11,0 мкод/мл, загального холестеролу до 6,0 ммоль/л, тригліцеридів - 2,0 ммоль/л.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Спосіб корекції метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння з урахуванням гаплотипу шляхом призначення піоглітазону залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2, який **відрізняється** тим, що додатково визначають I/D поліморфізм гена ACE, при цьому носіям Pro-алеля гена PPAR- γ 2 та D-алеля гена ACE призначають комбіновану

35 терапію телмісартаном у дозі 40-80 мг на добу та піоглітазоном у дозі 15 мг на добу.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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