



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18622 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/40  
G01N 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ПРОЦЕС ОЦІНКИ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЕФЕКТУ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

2

(21) u200605455

(22) 19.05.2006

(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Волков Володимир Іванович, Серік Сергій Андрійович, Ткаченко Ольга Віталіївна

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", Волков Володимир Іванович, Серік Сергій Андрійович, Ткаченко Ольга Віталіївна

(57) Процес оцінки терапевтичного ефекту інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) в лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН), який полягає в тому, що при призначенні індивіду-

альної дози ІАПФ на тлі стандартної терапії до лікування оцінюють імунзапальний стан хворих за результатами біохімічного дослідження крові, який відрізняється тим, що як контрольний показник імунзапального стану використовують фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), концентрацію якого в сироватці крові додатково визначають через 3 тижні після лікування, оцінюють динаміку змін ФНП- $\alpha$ , і при зниженні, відносно вихідного рівня, концентрації ФНП- $\alpha$  більше, ніж на 15%, дозу ІАПФ вважають ефективною, а при зниженні концентрації ФНП- $\alpha$  менше, ніж на 15%, дозу ІАПФ підвищують.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до кардіології, і може бути використана у стаціонарних умовах для підбору індивідуальної дози інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) при лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН) різної етіології (ішемічної хвороби серця, ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії або інших форм дилатаційних кардіоміопатій).

Актуальність розробки нових підходів до лікування ХСН обумовлена тим, що у зв'язку з відсутністю доказів доцільності застосування в лікуванні ХСН специфічних антицитокінових або імуномодуючих препаратів необхідним є оцінка терапевтичного впливу на активність цитокінів при ХСН традиційних серцево-судинних лікарських засобів (в т.ч. ІАПФ), ефективність яких у лікуванні ХСН вже доведена.

Відомий спосіб лікування серцевої недостатності (СН) інгібіторами АПФ [див. Інструкцію фірми „Berlin-Chemil АУ” для використання берліприла 5. – 1993] - аналог, за яким призначають ІАПФ - берліприл-5 у початковій мінімальній дозі 2,5мг вранці на фоні терапії сечогінними засобами та у дозі 5-10мг у день в якості підтримуючої терапії. Лікування СН здійснюють за контролем клініко-лабораторних досліджень.

Недоліком є те, що у способі не передбачається проведення досліджень, за якими оцінюють імунзапальний стан хворого, який суттєво порушений у хворих на СН і потребує адекватної медикаментозної корекції. Крім цього, у способі не здійснюють індивідуальний підбір дози ІАПФ, що не дозволяє оцінити ефективність чинної дози ІАПФ у кожного конкретного хворого.

Відомий також „Спосіб диференційного підбору інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при лікуванні хронічної недостатності кровообігу” [див. патент України №32861 А, МПК А61К31/40, опублікований 15.02.2001. Бюл. №11, який є найбільш близьким до запропонованого рішення і обраний нами за прототип.

Суть прототипу полягає в тому, що при призначенні індивідуальної дози ІАПФ на тлі стандартної терапії до лікування оцінюють імунзапальний стан хворих за результатами біохімічного дослідження крові, яке проводять шляхом ставлення реакції розеткоформування. Для цього готують контрольну та дослідні проби, у кожному дослідну пробу додають різні дози досліджуваних типів ІАПФ. Визначають кількість розеткоформуючих клітин у контрольній та дослідних пробах, вираховують індекс чутливості до кожної дози лікарського препарату як різницю між кількістю розеткофор-

(19) UA (11) 18622 (13) U

муючих клітин у дослідній та контрольній пробах. Оптимальну індивідуальну дозу конкретного типу ІАПФ встановлюють при певних значеннях індексу чутливості (від 0 до 11%).

Недоліком прототипу є те, що імунозапальний стан хворих оцінюють тільки до лікування. Відсутня оцінка впливу обраної дози препарату в динаміці лікування ХСН. При цьому, у відомому способі-прототипі не передбачається підбір індивідуальних доз ІАПФ для лікування хронічної серцевої недостатності різної етіології і врахування тяжкості стану хворого.

Задачею корисної моделі є вибір більш інформативного оціночного критерію імунозапального стану хворих, визначення і кількісна оцінка якого в динаміці лікування надасть можливість здійснювати індивідуальний підбір доз ІАПФ на тлі стандартної терапії і дозволить своєчасно оцінювати терапевтичну ефективність призначених індивідуальних доз ІАПФ при лікуванні ХСН різної етіології, враховувати тяжкість стану хворого. А це, в свою чергу, буде сприяти запобіганню прогресування ХСН, підвищувати виживаність хворих та зменшувати потребу у повторних госпіталізаціях.

Для вирішення поставленої задачі автори пропонують процес оцінки терапевтичного ефекту ІАПФ в лікуванні ХСН, який полягає в тому, що при призначенні індивідуальної дози ІАПФ на тлі базисної терапії хворим до лікування проводять оцінку імунозапального стану за результатами біохімічного дослідження крові.

Ознаками, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такі:

- у якості контрольного показника імунозапального стану використовують фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ );
- концентрацію ФНП- $\alpha$  в сироватці крові додатково визначають через 3 тижні після лікування;
- оцінюють динаміку змін концентрації ФНП- $\alpha$ ;
- при зниженні, відносно вихідного рівня, концентрації ФНП- $\alpha$  більш, ніж на 15%, дозу ІАПФ вважають ефективною;
- при зниженні концентрації ФНП- $\alpha$  менш, ніж 15% , дозу ІАПФ підвищують.

Вибір ФНП- $\alpha$  у якості контрольного біохімічного показника імунозапального стану хворого зумовлений наявністю прямої кореляційної залежності між тяжкістю клінічних проявів та перебігом ХСН і концентрацією ФНП- $\alpha$  у сироватці крові [Aukrust P. et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy //Am. J. Cardiol., 1999, Vol.83(3), P.376-382; Petretta M. et al. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure //Am. Heart J., 2000, Vol. 140(6), P. E28].

Додаткове визначення через 3 тижні після лікування та кількісна оцінка динаміки змін концентрації ФНП- $\alpha$  (за власними даними оригінальних досліджень) дозволить об'єктивно та своєчасно здійснювати контроль за ефективністю лікування хворих на ХСН різної етіології, враховувати тяжкість стану хворого.

Дослідження згідно корисної моделі проведені в клініці ДУ „Інститут терапії ім.Л.Т. Малої АМН

України”. Обстежено 108 хворих (вік 36-72 роки), серед яких 69 хворих з ХСН, що обумовлена ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія II-III функціональних класів), 22 хворих з ХСН, що обумовлена дилатаційною кардіоміопатією, та 17 практично здорових осіб у контролі.

Запропоновану корисну модель здійснюють наступним чином:

1. До лікування хворих на ХСН проводять біохімічне дослідження крові та визначають контрольні показники імунозапального стану.

2. Згідно корисної моделі, у якості контрольного показника імунозапального стану визначають в сироватці крові концентрацію ФНП- $\alpha$  відомим імуноферментним методом, наприклад за використання набору реагентів „Протеинконтур” С. - Петербург, Російська Федерація.

Для цього до лікування у хворого відбирають натще 5мл венозної крові відомим способом. Пробу центрифугують при обертах центрифуги 1000об/хв протягом 15 хвилин.

Здійснення імуноферментного методу визначення концентрації ФНП- $\alpha$ :

Готують необхідні реагенти та планшет. Проводять реакції взаємодії антигену (ФНП- $\alpha$ ) та антитіл згідно інструкції за набором.

Кількісну оцінку проводять з використанням кон'югату стрептовідину з пероксидазою хрому за інтенсивністю забарвлення фарбника, яка змінюється пропорційно від кількості іммобілізованої пероксидази хрому.

Визначають оптичну щільність розчинів, наприклад із застосуванням імуноферментного фотометру-аналізатору „Humareader” (Німеччина) для мікропланшетів при довжині хвилі 450nm.

Розраховують концентрацію ФНП- $\alpha$  в дослідних зразках за каліброваною кривою, яку будують за результатами вимірювань контрольних зразків.

3. Призначають лікування ІАПФ (наприклад, еналаприлу малеат) в індивідуальній дозі на протязі 3 тижнів на тлі стандартної терапії ХСН.

4. Для оцінки терапевтичного ефекту призначеної дози ІАПФ, через 3 тижні після лікування ХСН додатково визначають концентрацію ФНП- $\alpha$  в сироватці крові.

5. Оцінюють динаміку змін концентрації ФНП- $\alpha$ .

6. При зниженні, відносно вихідного рівня, концентрації ФНП- $\alpha$  більш, ніж на 15%, дозу ІАПФ вважають ефективною, а при зниженні концентрації ФНП- $\alpha$  менш, ніж на 15% , дозу ІАПФ підвищують.

Відтворюваність корисної моделі - 95%.

Можливість здійснення корисної моделі, яка заявляється, підтверджується прикладами.

Приклад 1.

Хворий К., 57р. (Історія хвороби 1674).

Діагноз: Ідіопатична дилатаційна кардіоміопатія. Відносна недостатність митрального клапана. Синусова тахікардія. Атріо-вентрикулярна блокада 1 ступеня. Надшлуночкова та шлуночкова екstrasистолія. Серцева недостатність II-Б стадії, з порушеною систолічною функцією, IV функціональний клас. Лівошлуночкова недостатність - серцева астма на догоспітальному етапі.

Жалоби на задишку при найменшому фізичному навантаженні, задуха у горизонтальному положенні, набряки ніг, збільшення в об'ємі живота.

Анамнез. Вважає себе хворим з 1999 році, коли вперше з'явилася задишка при фізичному навантаженні. В 2001 році було встановлено діагноз ДКМП. У подальшому прогресивно зростали явища серцевої недостатності. Останнє погіршення за місяць до госпіталізації, коли появилася задуха у положенні на спині.

Об'єктивно: загальний стан важкий. Бліда шкіра, синюха губ. Над легенями: аускультативно послаблене везикулярне дихання, гіпостатичні хрипи білатерально нижче краю лопаток. Межі відносної серцевої тупості: права - в IV міжребір'ї на 1см латеральніше від правого краю грудини, верхня - в III міжребір'ї по лівій парастернальній лінії, ліва - в V міжребір'ї на 0,5см латеральніше лівої середнеключичної лінії. Сердечна діяльність аритмічна (часта шлуночкова екстрасистоля), тони приглушені. ЧСС=100уд. в хвил., пульс - 100 ударів за хвилину, задовільних якостей, АД 95/65мм.рт.ст. Живіт напружений (повільна рідина). Печінка на 4см нижче краю реберної дуги. Набряки гомілок та третини стегон.

Проводять загальноприйнятні клінічні обстеження хворого, яке включає:

Рентгентелебачення: легені - венозний застій. Серце - збільшення усіх порожнин. Аорта не розширена.

Ехокардіоскопія: дилатація лівого шлуночка, значне зниження скорочувальної функції серця, ліве передсердя збільшено до 4,1см. Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка - 7,9см, кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка - 335мл, кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка - 6,8см, кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка - 238мл, систолічний викид - 97, фракція викиду - 28%, відсоток передне-заднього скорочення - 13.

До лікування проводять біохімічні дослідження крові та визначають контрольні показники імунозапального стану хворого.

Згідно корисної моделі, у якості контрольного показника імунозапального стану визначають вихідне значення концентрації ФНП- $\alpha$ , яку вимірюють за відомою методикою, наприклад, як вказано раніше (дивись п.2 опису, стор.4).

Результати: вихідне значення концентрації ФНП- $\alpha$  - 92,89пг/мл, що свідчить про підвищену (норма  $42,57 \pm 5,56$ пг/мг) активність імунозапального процесу та ступінь тяжкості стану хворого.

Призначають на тлі стандартної терапії (аспирин - 125мг на добу, кордарон 600мг на добу, верошпірон 0,025г на добу, фуросемід 40мг 1 раз в 3 дні з аспаркамом) ІАПФ, наприклад, еналаприла малеат - 5мг на добу.

Для оцінки терапевтичного ефекту призначеної дози ІАПФ через 3 тижні після лікування ХСН, що обумовлена ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією, проводять додаткове визначення концентрації ФНП- $\alpha$  в сироватці крові.

Результати та оцінка: концентрація в сироватці ФНП- $\alpha$  становила 80,81пг/мл (зменшилася на 13%, що менш, ніж 15%). Це свідчить про неефективність призначеної дози ІАПФ, тому дозу підвищують до 7,5мг на добу.

Приклад 2.

Чоловік К., 48 років. Історія хвороби №626.

Діагноз: ІХС. Післяінфарктний (1999р.) кардіосклероз. Екстрасистолічна аритмія (шлуночкові екстрасистоля 1 клас за класифікацією Лауна). СН II Б ст., зі зниженою систолічною функцією, IV функціональний клас, правосторонній гідроторакс.

Жалоби - задишка, серцебиття при найменшим фізичному навантаженні, задуха у спокої в горизонтальному стані, сухий кашель, набряки ніг.

В анамнезі. Хворіє з 1999 року, коли переніс гострий інфаркт міокарду. Після стаціонарного лікування застосування препаратів припинив. Погіршення стану біля 4 місяців, коли почали прогресивно зростати ознаки серцевої недостатності.

Об'єктивно: загальний стан середньої ваги. Шкіряні покрови бліді, синюха губ. Над легенями: перкуторно - різке притуплення легеневого звуку справа нижче 7 ребра; аускультативно послаблене дихання, мілкопузирчасті хрипи нижче лопаток з обох сторін. Серце: межі відносної серцевої тупості розширені у поперечному розмірі; при аускультатії - тони ритмічні, заглушені, систолічний шум на верхівці. ЧСС = пульсу - 102 ударів за хвилину, ритмічний, слабого наповнення, АД=120/90мм.рт.ст. Живіт м'який, не болючий. Печінка на 5-6см нижче краю правої реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Набряки стоп, гомілок, стегон.

Проводять загальноприйнятні клінічні обстеження хворого, яке включає:

Рентгентелебачення: легені - венозний застій, справа в плевральній порожнині рідина до 7 ребра. Кардіомегалія за рахунок збільшення всіх відділів серця. Аорта не збільшена.

Ехокардіографія: серце: виражена дилатація лівого шлуночка, значне зниження скорочувальної функції серця, ліве передсердя збільшено до 4,0см. Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка - 6,7см, кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка - 237мл, кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка - 5,5см, кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка - 146мл, систолічний викид - 92, фракція викиду - 38%, відсоток передне-заднього скорочення - 19. Відносна недостатність мітрального клапана. Печінка збільшена на 3-4см, венозний застій.

До лікування проводять біохімічні дослідження крові та визначають контрольні показники імунозапального стану хворого.

Згідно корисної моделі, у якості контрольного показника імунозапального стану визначають вихідне значення концентрації ФНП- $\alpha$ , яку вимірюють за відомою методикою, наприклад, як вказано раніше (дивись п.2 опису, стор.4).

Вихідне значення концентрації ФНП- $\alpha$  - 90,15пг/мл, що свідчить про підвищену (норма  $42,57 \pm 5,56$ пг/мг) активність імунозапального процесу та ступінь тяжкості стану цього хворого (ХСН, що обумовлена атеросклеротичним ушкодженням).

Призначають на тлі стандартної терапії (фуросемід - 80мг натще 2 дня, 2 дня перерва, дігоксин - 0,25мг 1 раз на добу 5 раз за тиждень, верошпірон 0,025г 1 раз на добу) ІАПФ, наприклад, енала-

прил малеату - 7,5мг на добу.

Через 3 тижні після лікування проводять додаткове визначення концентрації ФНП- $\alpha$  в сироватці крові.

Результати та оцінка: концентрація ФНП- $\alpha$  - 81,14пг/мл (зменшилася на 10%, що менш, ніж 15%). Це свідчить про неефективність призначеної дози ІАПФ, тому дозу підвищують до 10мг на добу.

Приклад 3.

Хворий чоловік М., 56 років (історія хвороби №2764).

Діагноз: ІХС: Післяінфарктний (1989, 1996, 1997рр.) кардіосклероз. СН II Б ст., зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, III функціональний клас. Гіпертонічна хвороба IIIст.

Жалоби на задишку при фізичному навантаженні (сход на 2 поверх, ходьба до 200м), набряки на ногах.

В анамнезі: В 1989, 1996, 1997рр. переніс інфаркти міокарда. Гіпертонічна хвороба. Признаки серцевої недостатності (задишка при фізичному навантаженні) почали турбувати з 1990р. Стан погіршився на протязі останніх 3-х місяців, коли почала прогресивно зростати серцева недостатність, задишка виникала при менших навантаженнях.

Об'єктивно: звертали на себе увагу ознаки серцевої недостатності - синюха губ. Над легенями: аускультативно послаблене везикулярне дихання, гіпостатичні хрипи білатеральне нижче краю лопаток. Межі відносної серцевої тупості: права - в IV міжребір'ї на 1см латеральніше від правого краю грудини, верхня - в III міжребір'ї по лівій парастернальній лінії, ліва - в V міжребір'ї по лівій середньоключичній лінії. Сердечна діяльність ритмічна, тони приглушені, акцент II тону та систолічний шум на аорті. ЧСС=86уд. в хвил., пульс - 86 ударів за хвилину, задовільних якостей, АД 100/60мм.рт.ст. Живіт м'який, не болючий. Печінка на 3см нижче краю реберної дуги. Набряки гомілок.

Проводять загальноприйняті клінічні обстеження хворого, яке включає:

Рентгентелебачення: помірний пневмосклероз в базальних відділах, венозний застій, корні структурні, синуси вільні. Діафрагма мобільна. Серце - помірно виражена гіпертрофія лівого шлуночка, кальціноз лівої коронарної артерії. Аорта підвище-

ної щільності.

Ехокардіоскопія: дилатація лівого шлуночка, значне зниження скорочувальної функції серця, ліве передсердя збільшено до 4,1см. Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка - 6,7см, кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка - 238мл, кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка - 5,7см, кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка - 160мл, систолічний викид - 77, фракція викиду - 32%, відсоток передне-заднього скорочення - 15.

До лікування проводять біохімічні дослідження крові та визначають контрольні показники імунзапального стану хворого.

Згідно корисної моделі, у якості контрольного показника імунзапального стану визначають вихідне значення концентрації ФНП- $\alpha$ , яку вимірюють за відомою методикою, наприклад, як вказано раніше (дивись п.2 опису, стор.4).

Вихідне значення концентрації ФНП- $\alpha$  становить 92,46пг/мл, що свідчить про підвищену (норма  $42,57 \pm 5,56$ пг/мг) активність імунзапального процесу та ступінь тяжкості стану цього хворого.

Призначають на тлі стандартної терапії (аспірин - 125мг на добу, дігоксин 0,0001г 5 днів прийом та 2 дня перерва, верошпирон 0,025г на добу, фуросемід 40мг 1 раз в 3 дні з аспаркамом) ІАПФ, наприклад, еналаприл малеату - 5мг на добу.

Для оцінки терапевтичного ефекту призначеної дози ІАПФ через 3 тижні після лікування додатково визначають концентрацію ФНП- $\alpha$  в сироватці крові.

Результати та оцінка: концентрація ФНП- $\alpha$  - 72,23пг/мл (зменшилася на 21,9%, що перевищує 15%). Це свідчить про ефективність призначеної дози ІАПФ, яку залишаємо в схемі лікування.

Технічний результат від використання корисної моделі у медичній практиці.

Використання корисної моделі, у порівнянні з прототипом, дозволяє контролювати і своєчасно оцінювати терапевтичний ефект призначених доз ІАПФ при лікуванні ХСН різної етіології та враховувати тяжкість стану хворого. А це, в свою чергу, буде сприяти запобіганню прогресування ХСН, підвищенню виживаності хворих та дозволить зменшити потребу у повторних госпіталізаціях.