



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 109966

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2014 04493</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Мацегора Ніна Анатоліївна (UA),</b> <b>Шкуренко Олена Олександрівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>28.04.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ,</b> пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>26.10.2015</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Викторов А.П., Лутай М.И., Дмитриева Т.Ю. Антиишемическая и антигипертензивная эффективность никорандила - модулятора калиевых каналов Минушкина Л. О. Никорандил в лечении больных ишемической болезнью сердца / Минушкина Л. О., Сидоренко Б. А. //Kardiologiya. - 2013. - Т. 5. - С. 4-55 Малышева А. М Применение никорандила - препарата с дополнительными кардиопротективными свойствами -у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. М. Малышева, С. Ю. Марцевич, М. Л. Гинзбург // Терапевтический архив. - Т. 83, № 9, 2011. - С. 14-19
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>11.08.2014, Бюл.№ 15</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.10.2015, Бюл.№ 20</b>	

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЛАТЕНТНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ****(57) Реферат:**

Винахід належить до медицини, а саме кардіології і пульмонології, і може бути використаний для лікування латентної ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на бронхіальну астму (БА). Згідно з винаходом, на тлі базисної терапії бронхіальної астми додатково призначають з першої доби Нікорандил 20 мг двічі на добу зранку та ввечері, при виникненні головного болю дозу зменшують до 10 мг двічі на добу зранку та увечері, курсом 14 днів.

UA 109966 C2



Винахід належить до медицини, а саме кардіології і пульмонології, і може бути використаний для лікування латентної ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на бронхіальну астму (БА).

Відомо, що провідною причиною смерті хворих на бронхіальну астму є серцева недостатність, порушення ритму та провідності, раптова зупинка серця, які зумовлені: порушенням дифузії кисню, що сприяє погіршенню коронарного кровопостачання; застосуванням системних та навіть інгаляційних глюкокортикостероїдів (СГКС, ІГКС) у поєднанні з довгодіючими  $\beta$ 2-агоністами, які сприяють розвитку побічних, ятрогенних ефектів: стимуляції  $\beta$ 1-рецепторів, які призводить до перенавантаження на роботу серця, збільшення ударного та хвилинного об'ємів крові, тахіаритмії та інших аритмогенних ефектів, синдрому "обкрадання", органної патології у вигляді міокардіодистрофії та артеріальної гіпертонії, що супроводжуються підвищенням навантаження на коронарні судини і міокард, змінення метаболізму ліпідів у бік підвищення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), сприяючи тим самим прогресу атеросклерозу [1].

Враховуючи вказане вище, стає очевидним, що лікування цієї складної коморбідної патології вимагає ретельного підбору лікарських засобів, які не роблять обтяжливой дії на перебіг як бронхіальної астми, так і ІХС.

Найбільш близьким до заявленого технічного рішення є алгоритм лікування ІХС - Наказ Міністерства охорони здоров'я України від "23" листопада 2011 р. № 816 [2], що включає призначення таких груп препаратів як: блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів (зменшують потребу міокарда в кисні та сприяють попередженню ішемії), ІАПФ (збалансовано знижують перед і після навантаження на шлунки серця, зменшують розміри камер серця, збільшують фракцію викиду лівого шлуночка), антагоністів іонів кальцію (зменшують частоту серцевих скорочень), статинів (знижують показники ліпідогрामी), АСК тощо.

Однак, лікування латентної ІХС у хворих на бронхіальну астму представляє серйозну проблему, оскільки лікарські препарати, які застосовуються для лікування одного захворювання, можуть негативно впливати на клінічний перебіг іншого.

Прототип має наступні недоліки:

- застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, навіть селективних  $\beta$ -блокаторів, у деяких хворих (особливо при загостренні бронхіальної астми) погіршують бронхіальну прохідність, провокують напад задухи;

- вплив інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) на бронхолегеневу систему супроводжується проявом кашлю, епізодами бронхообструкції, що відбувається завдяки накопиченню в епітелії бронхів брадикініну, збільшенню продукції NO в дихальних шляхах;

- антагоністи іонів кальцію (АК) часто спричиняють головний біль, запаморочення, почервоніння обличчя, тахікардію, набряки;

- у випадку аритмогенного варіанта ІХС, застосування більшості протиаритмічних препаратів у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, утруднено або протипоказано через їх побічні ефекти. Так, препарати першої групи (лідоканін) здатні пригнічувати дихальний центр, викликати подовження інтервалу Q-T (Новокоїнамід), препарати групи кордарону викликають інтерстціальний фіброз легенів.

Таким чином, лікування латентної ІХС у хворих на бронхіальну астму вимагає ретельного підбору лікарських засобів, які б не обтяжували перебіг останньої.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу лікування латентної ІХС у хворих на бронхіальну астму шляхом призначення додатково до базисної терапії бронхіальної астми комплексу ангигіпоксантичних препаратів за заявленою схемою, що дозволить підвищити ефективність лікування хворих на бронхіальну астму з латентною ІХС - поліпшити прогноз у цих хворих, дозволить значно зменшити кількість випадків раптової зупинки серця, порушень ритму і провідності, що призведе до поліпшення якості життя хворих на бронхіальну астму.

Поставлена задача вирішується тим що, згідно з винаходом, на тлі базисної терапії бронхіальної астми додатково при малосимптомному перебігу ІХС і виявленому порушенні фази реполяризації призначають з першої доби Кратал по 2 таблетки тричі на добу за 15 хвилин до їжі протягом 2 тижнів, потім наступні два тижні - Кратал по 1 таблетці тричі на добу за 15 хвилин до їжі, загальним курсом 4 тижні; при аритмогенній формі ІХС без депресії сегменту ST, при синдромі тахіаритмії призначають з першої доби Кораксан у дозі 5 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері, при цьому, якщо у хворого спостерігаються ознаки брадикардії, дозу зменшують до 2,5 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері, курсом 3 тижні, а при брадіаритмії, порушенні провідності, посиленні нічної задухи призначають з першої доби Нікорандил 20 мг двічі на добу зранку та ввечері, при виникненні головного болю дозу зменшують до 10 мг двічі на добу зранку та увечері, курсом 14 днів.

Спосіб виконується наступним чином:

При малосимптомному перебігу ІХС, порушенні фази реполяризації:

- 3 першої доби призначають Кратал по 2 таблетки тричі на добу за 15 хвилин до їжі (до сніданку, до обіду, до вечері) - 2 тижні;

5 - 3 третього тижня - Кратал по 1 таб тричі на добу за 15 хвилин до їжі (до сніданку, до обіду, до вечері) - ще 2 тижні;

- Курс терапії 4 тижні.

При аритмогенному варіанті ІХС без депресії сегмента ST, при синдромі тахіаритмії:

- 3 першої доби призначають Кораксан у дозі 5 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері;

10 - Якщо у хворого спостерігаються ознаки брадикардії, дозу зменшують до 2,5 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері;

- Курс терапії 3 тижні.

При брадіаритмії, порушенні провідності, посиленні нічної задухи:

- 3 першої доби призначають Нікорандил 20 мг двічі на добу (ранок, вечір).

15 - Якщо у хворого виникає головний біль, дозу зменшують до 10 мг двічі на добу (зранку та ввечері);

- Курс терапії 14 днів.

Одна таблетка Краталу містить: таурину 867 мг, екстракту плодів глоду густого 43 мг, екстракту кропиви собачої густого 87 мг. Саме комплекс біологічно активних речовин у складі препарату призводить до синергізму терапевтичної дії окремих його компонентів, що

20 обумовлює широкі можливості для застосування Краталу (Горчакова Н.А., 2001).

Кратал має м'яку кардіотонічну, антиангінальну, антиоксидантну та антиаритмічну, антигіпоксичну, антиагрегантну дії. Препарат інгібує ренін-ангіотензинову та калікреїн-кінінову системи, процеси перекисного окислення ліпідів, позитивно впливає на продукцію цАМФ. Поліпшує кровопостачання та функціональний стан міокарда, збільшує коронарний резерв,

25 поліпшує скорочувальну та насосну функції серцевого м'яза, зменшує артеріальний тиск та нормалізує частоту серцевих скорочень [3].

Показання для застосування Краталу:

- нейроциркуляторні дистонії;

- ішемічний хворобі серця,

30 - пострадіаційному синдромі.

Кораксан (івабрадин) - кардіологічний засіб, який започатковує новий фармакотерапевтичний клас. Івабрадин впливає виключно на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Діє шляхом селективного та специфічного інгібування f-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполяризацію синусового вузла та зменшує частоту серцевих скорочень. Івабрадин діє тільки на рівні синусового вузла та не впливає на внутрішньо

35 передсердну, атріовентрикулярну та внутрішньо шлункову провідність, скоротність міокарда та реполяризацію шлуночків. Івабрадин не змінює величину показника QT-корегованого.

Нікорандил - активатор калієвих каналів. Має подвійний механізм дії:

1) активує АТФ-залежні калієві канали,

40 2) проявляє нітратоподібний ефект. Завдяки системній і коронарній вазодилатації забезпечує зменшення перед- і постнавантаження. В експериментальних дослідженнях в умовах ішемії і реперфузії активація K<sup>+</sup>-АТФ-залежних каналів супроводжувалася кардіопротекторним ефектом. Показання: купірування нападів стенокардії; профілактика нападів стабільної стенокардії (у комбінації з іншими антиангінальними засобами) і як

45 монотерапія при непереносимості бета-блокаторів та блокаторів повільних кальцієвих каналів [4].

Отже, в основу запропонованого способу лікування латентної ІХС у хворих на бронхіальну астму покладено, наведений вище лікувально-диференційований підхід.

Таким чином, використання даних схем лікування хворих на бронхіальну астму з латентною

50 ІХС - не є простою сумацією їхньої дії, оскільки створює новий терапевтичний ефект на тлі базисної терапії завдяки:

- зниження перед- і постгемодинамічного навантаження серця завдяки розширенню судин серця;

55 - антиоксидантного ефекту, зменшення окислення ЛПНЩ і таким чином послаблення процесу розвитку атеросклерозу;

- зниження утворення вільних радикалів, зменшуючи, таким чином, ішемічне пошкодження міокарда.

Клінічні приклади конкретного виконання способу.

60 1. Хвора Д. 45 років, Діагноз: Бронхіальна астма, інфекційне загострення, персистуюча стадія, середньої тяжкості, ЛН II ст. ІХС: Стабільна стенокардія напруги I-II ФК. СН I ст. зі

збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВ 55 %). Госпіталізована до УК ОНМедУ зі скаргами на кашель, з нічними нападами задухи 2 рази на тиждень, які періодично не купірувалися інгаляцією сальбутамолом, утрудненням дихання на видиху, дискомфортом за грудниною та в області серця, появою задишки при підйомі на третій поверх, загальну слабкість. В анамнезі: страждає бронхіальною астмою з 10 років, коли вперше з'явилися сказані вище скарги. Постійно приймає інгаляції серетидом. Протягом останнього тижня спостерігалось погіршення стану, коли почастишали напади задухи, що тяжко купірується. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середнього ступеня тяжкості, положення у ліжку - сидячи. Над- і підключичні ямки згладжені. Ребра розташовані горизонтально. Міжреберні проміжки розширені. Дихання змішаного типу - 23 в хвилину, поверхнєве, ритмічне. При пальпації: грудна клітка безболісна, ригідна, голосове тремтіння ослаблене над всією поверхнею легень. При перкусії над проекцією легень - тимпанічний звук з коробковим відтінком. Аускультативно над усією поверхнею легень, на тлі послабленого везикулярного дихання, чути розсіяні сухі хрипи, з подовженим видихом. Артеріальний тиск (АТ) 130/80 мм рт. ст. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1,0 см. Діяльність серця ритмічна, тони серця приглушені. ЧСС 78 уд. на хв. Язик вологий, не обкладений. Живіт м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги. Периферичних набряків немає.

Вихідні дані дослідження функції зовнішнього дихання: ОФВ<sub>1</sub> та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ - 62 % і 60 % - відповідно. В лабораторних аналізах крові - підвищені показники ліпідограми, глюкоза крові 6,8 ммоль/л, мокротиння без патології. У сечі наявність поодиноких гіалінових циліндрів.

ЕКГ - ЧСС 75 за хвилину, ЕОС зміщена вправо, порушення процесу реполяризації в задній стінці; на УЗД - пограничні розміри правого передсердя та шлуночка, систолічна функція ЛШ не порушена, ФВ 55 %.

На тлі базисної терапії хворій на бронхіальну астму з супутньою ІХС додано: Кратал по 2 таблетки тричі на добу за 15 хвилин до їжі (до сніданку, до обіду, до вечері) - 2 тижні; з третього тижня - Кратал по 1 таб. тричі на добу за 15 хвилин до їжі (до сніданку, до обіду, до вечері) - ще 2 тижні;

Після закінчення лікувального курсу відмічалася позитивна динаміка: на ЕХО-КГ - зменшення розмірів лівих відділів серця: передсердя та шлуночка, фракція викиду ЛШ збільшилась. При аускультатії лише поодинокі розсіяні сухі хрипи. Поліпшилися показники функції зовнішнього дихання. Мали позитивну динаміку показники ліпідного та вуглеводного обміну. Побічних ефектів від лікування не спостерігалось.

2. Хвора М. 40 років. Діагноз: Бронхіальна астма персистуючого перебігу середнього ступеня тяжкості, ЛН-2 у стані загострення. ІХС. Безбольова форма. Шлуночкова екстрасистолічна аритмія. СН 0-I ст., зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ 60 %).

Звернулась зі скаргами на кашель з легковідділюваним мокротинням, утрудненням дихання на видиху, з нічними нападами задухи 2 рази на тиждень, перебої в роботі серця вночі, серцебиття, загальну слабкість. З анамнезу: вважає себе хворою з 8-річного віку, коли вперше з'явилися перераховані вище скарги. Постійно приймає інгаляції серетидом. На прийом бісопрололу відмічає погіршення стану (сильний кашель), в зв'язку з чим від подальшого прийому відмовилася. Протягом останнього тижня спостерігалось погіршення стану, коли після контакту з вірусною інфекцією (захворіла дитина), почастишали напади задухи, що важко купірується. Спадковий анамнез: у матері хворої бронхіальна астма. Об'єктивно: Над- і підключичні ямки згладжені. Ребра розташовані горизонтально. Міжреберні проміжки розширені. Дихання змішаного типу - 24 в хвилину, поверхнєве, ритмічне. При пальпації: грудна клітка безболісна, ригідна, голосове тремтіння ослаблене над всією поверхнею легень. При перкусії над проекцією легень - тимпанічний звук з коробковим відтінком. Аускультативно над усією поверхнею легень, на тлі послабленого везикулярного дихання, чути розсіяні сухі хрипи, з подовженим видихом. Артеріальний тиск (АТ) 135/80 мм рт. ст. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1,0 см. Діяльність серця аритмічна за типом екстрасистол (2-3 на хвилину), тони серця приглушені. ЧСС 88 уд. на хв. Язик вологий, не обкладений. Живіт м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги. Периферичних набряків немає. Лабораторно-інструментальні дані: Загальний аналіз крові в нормі. Глюкоза крові - 6,3 ммоль/л, загальний холестерин - 5,86 ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) - 2,8 ммоль/л.

ЕКГ: ЧСС 88/хв. Ритм синусовий, правильний, вольтаж збережений, правограма, фіксується r-pulmonale в правих відведеннях.

Холтер ЕКГ: ЧСС в середньому 92 удари за хвилину (мін. ЧСС - 82 за хвилину, макс. ЧСС була 115 за хв в 8:07 - синусова тахікардія під час фізичного навантаження (ходьба). Шлуночкові результати: всього - 158, одиночних - 152, 0 парних, 0 пробіжок, 16 епізодів

шлуночкових бігемій (з 23:04 до 23:28) і 0 тахікардійних подій. Суправентрикулярні результати: всього - 81 - одиночних поліморфних політопну. Епізоди ST: депресії чи елевації ST більше 1,2 мм не виявлялася. Спірометрія: ОФВ<sub>1</sub> та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ - 64 % і 58 % - відповідно. ЕХОКС: розміри ЛП - 4,0×4,8 см, ПП - 4,3 см, ЛШ - КДР - 5,2 см, КСР - 3,6 см, ПШ - 3,3 см, ФВ ЛШ 60 %.

На тлі базисної терапії хворій на бронхіальну астму з супутньою ІХС додано: з першої доби приймала Кораксан у дозі 5 мг двічі на добу під час їжі зранку та ввечері курсом 3 тижні. Після закінчення лікувального курсу відмічалася позитивна динаміка: на ЕКГ - нормалізувався ритм серцевих скорочень (ЧСС - 65-74 за 1 хв). Серцева діяльність ритмічна, екстрасистולי не вислуховуються. При аускультатії лише поодинокі розсіяні сухі хрипи. Після закінчення лікування спостерігалось поліпшення таких вентиляційних показників як об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>, що збільшився з 1,30 до 1,75 л), життєва ємність легень зросла з 58 % до 72 %. Мали позитивну динаміку показники ліпідного та вуглеводного обміну. Побічних ефектів від лікування не спостерігалось.

Усього проліковано 46 осіб у віці від 38 до 45 років з діагнозом бронхіальна астма, персистуюча стадія, середньої тяжкості, ЛН 2 ст з латентним перебігом ІХС.

Для обстеження хворих на БА з латентною формою ІХС застосовувався діагностичний комплекс, що включав: клінічне спостереження, вивчення показників фізичних методів дослідження, клініко-лабораторну діагностику (включно ліпідний обмін, ПОЛ, АОС, систему гемостазу), функціональну діагностику (ЕКГ, тест з 6-хвилинною ходьбою, РГ ОГП, ЕХО-кардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ, дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД).

В результаті курсового лікування вдалося досягти стабілізації загального стану хворих, нормалізації процесів реполяризації на ЕКГ, показників ліпідного та вуглеводного обміну, зменшення частоти серцевих скорочень, поліпшення показників ФЗД, ЕХО-кардіографії й інших функціональних спроб у 82,6 % (38) хворих, що трактувалося як добра ефективність лікування. У 17,4 % (8) хворих на тлі незначних позитивних змін спостерігалися задовільні результати у вигляді поліпшення самопочуття. Ефекту терапії "без змін" по закінченні лікування не було.

Таким чином, запропонований спосіб у порівнянні з прототипом, за рахунок поєднання різних механізмів впливу на перебіг латентної ІХС у хворих на бронхіальну астму - лікувально-диференційований підхід, дозволяє поліпшити клінічні дані, здійснити корекцію показників гемодинаміки, зменшити толерантність до фізичного навантаження, покращити первинно знижені показники функції зовнішнього дихання, зменшити показники процесів обміну (показники ліпідограми, гемостазу та навіть зниження глюкози крові у деяких хворих), підвищити ефективність лікування хворих на бронхіальну астму з латентною ІХС - все це поліпшить прогноз у таких хворих, значно зменшить кількість випадків раптової зупинки серця, порушення ритму і провідності, що взагалі приведе до поліпшення якості життя хворих на бронхіальну астму.

Джерела інформації:

1. Будовская Л.А. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. // Український пульмонологічний журнал. - 2012, № 1 - С. 68-72.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 листопада 2011 р. № 816 Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги "Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги. Первинна медична допомога".

3. Бабушкина А.В. Комбинированный препарат Кратал в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Украинский медицинский журнал. - № 4 (78) VII-VIII. - 2010 г. - 60 с.

4. Викторов А.П., Лутай М.И., Дмитриева Т.Ю. Антиишемическая и антигипертензивная эффективность никорандила - модулятора калиевых каналов.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб лікування латентної ішемічної хвороби серця у хворих на бронхіальну астму, що включає застосування антигіпоксантаї терапії на тлі базового лікування бронхіальної астми, який **відрізняється** тим, що додатково при малосимптомному перебігу ІХС і виявленому порушенні фази реполяризації призначають Нікорандил per os 20 мг з першої доби двічі на добу вранці та ввечері, а при виникненні головного болю дозу зменшують до 10 мг двічі на добу зранку та ввечері, курсом 2 тижні.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

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

---

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