



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40532 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

1

(21) u200813921

(22) 03.12.2008

(24) 10.04.2009

(46) 10.04.2009, Бюл. № 7, 2009 р.

(72) НЕЧАЙ ОЛЕСЯ ВАСИЛІВНА, UA, АБРАГА-
МОВИЧ ОРЕСТ ОСТАПОВИЧ, UA, ФАЙНИК АНД-
РІЙ ФЕДОРОВИЧ, UA

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, UA

2

(57) Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда, що включає застосування β -адреноблокаторів, який **відрізняється** тим, що хворому з перших годин інфаркту міокарда призначають високоселективний β -адреноблокатор небіволол в початковій дозі 1,25 мг з подальшою титрацією до максимально переносимої дози або дози 10 мг/добу.

Корисна модель стосується медицини, зокрема кардіології, і може бути використана для лікування хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ) з ендотеліальною дисфункцією (ЕД).

Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років підтвердили теорію про важливий причинно-наслідковий зв'язок між виникненням і/або прогресуванням атеросклерозу та функціональним станом ендотелію. ЕД відіграє важливу роль у виникненні тромбозу, неоангіогенезу, ремоделюванні судин, внутрішньосудинній активації тромбоцитів та лейкоцитів. Дисбаланс між продукцією вазодилатуючих/вазоконстрикторних факторів, підвищення продукції прозапальних факторів характеризує ЕД. Вважають, що причиною порушеної ділятатції судин є зниження синтезу оксиду азоту (NO), який також володіє ангіопротективними властивостями, пригнічує проліферацію гладких м'язів судин і моноцитів, попереджує патологічну перебудову судинної стінки (ремоделювання), прогресування атеросклерозу. Ендотелій впливає на судинний тонус, призводячи до вираженої і стійкої вазоконстрикції, „запускає” внутрішньоклітинні механізми, що призводять до посилення білкового синтезу і виникнення гіпертрофії серцевого м'яза, відіграє важливу роль в процесі пристінкового тромбоутворення. Запальний компонент сприяє процесу дестабілізації атеросклеротичної бляшки, тобто її розриву та утворенню тромбу [1].

Прототипом корисної моделі є спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, що включає застосування β -адреноблокатора метопрололу [2]. Недоліком корекції ЕД у хворих на гострий ІМ метопрололом є

ризик виникнення побічних ефектів, що збільшується при зростанні добової дози препарату та відсутність вазодилатуючого ефекту.

В основу корисної моделі поставлено завдання шляхом застосування високоселективного β -адреноблокатора з вазодилатуючим ефектом, досягти оптимальної корекції ЕД у хворих на гострий ІМ вже на госпітальному етапі лікування, незалежно від систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Поставлене завдання досягається тим, що у способі корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий ІМ, що включає застосування β -адреноблокаторів, згідно з корисною моделлю, хворому з перших годин ІМ призначають високоселективний β -адреноблокатор небіволол в початковій дозі 1,25 мг з подальшою титрацією до максимально переносимої дози або дози 10 мг/добу.

На відміну від інших β -адреноблокаторів небіволол за рахунок подвійного механізму дії є одночасно β -адреноблокатором та вазодилататором: препарат покращує периферичний кровообіг, не погіршує прохідність дихальних шляхів, позитивно впливає на ліпідний та вуглеводний обмін. Головна особливість небівололу полягає у здатності відновлювати синтез NO артеріальною стінкою, що передбачає покращення функції ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця.

Спосіб здійснюють таким чином. Хворому з перших годин ІМ призначають високоселективний β -адреноблокатор небіволол в початковій дозі 1,25 мг з подальшою титрацією до максимально переносимої дози або дози 10 мг/добу. За умови толерантності до препарату хворий продовжує

(19) UA (11) 40532 (13) U

приймати небіволон в зазначеному дозуванні. За наявності несприятливих побічних реакцій (брадикардія, гіпотензія, задишка, набряки, бронхоспазм) дозу знижують удвічі. Якщо і в цьому випадку вони не зникають, то пацієнт припиняє приймати препарат. В подальшому оцінювання толерантності і титрування дози небіволону відбувається кожні 2-5 днів. За відсутності несприятливих побічних реакцій, а також при частоті серцевих скорочень (ЧСС) більше 50 ударів за хвилину і систолічному артеріальному тиску (АТ) вище 100 мм рт. ст., дозу збільшують до наступного рівня титрації. Титрація триває до досягнення максимально переносимої дози або дози 10 мг/добу.

Ефективність корекції ЕД оцінювали шляхом визначення вмісту цитокінів та вазоконстрикторних/релаксуючих факторів у крові на момент поступлення в стаціонар та напередодні виписки (17-19 добу ІМ). Рівень фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) визначали в плазмі крові імуноферментним методом за допомогою діагностичного набору "Diapab" (США), а ендотеліну-1 (ЕТ-1) - за допомогою діагностичного набору "DRG" (США). С-реактивний протеїн (СРП) в сироватці крові визначали імунотурбидиметричним методом з використанням набору Roche (Швейцарія). За цими методиками у здорових осіб рівні зазначених показників коливаються в наступних межах: ЕТ-1 $7,4 \pm 1,3$ нг/мл, цГМФ - $60,4 \pm 5,1$ пмоль/мл, ФНП- α - $4,52 \pm 2,32$ пг/мл, ІЛ-6 - $4,91 \pm 2,72$ пг/мл, СРП -

$2,18 \pm 0,38$ мг/л.

Обстежено 60 чоловіків з гострим першим ІМ із зубцем Q віком до 59 років (середній вік $51,2 \pm 3,03$). Діагноз гострого ІМ встановлювали на підставі клінічних, лабораторних та електрокардіографічних критеріїв згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ та Європейського товариства кардіологів. В першу добу гострого ІМ виявлено ознаки вираженої ЕД у групах хворих. Так, рівень ЕТ-1 на момент поступлення перевищував норму у пацієнтів із фракцією викиду (ФВ) $\geq 40,0\%$ у 2 рази, а із ФВ $<40,0\%$ - у 2,5 рази ($p < 0,05$). Рівень цГМФ був вірогідно менший норми як у хворих із систолічною дисфункцією ($p < 0,01$), так і в пацієнтів зі збереженою функцією ЛШ ($p < 0,05$). Вміст ФНП- α у хворих із ФВ $\geq 40,0\%$ перевищував норму у 3,1 рази ($p < 0,05$), а із ФВ $<40,0\%$ - у 6,4 рази ($p < 0,01$). Вірогідно вищими були також показники ІЛ-6 та СРП.

На 17-19 добу ІМ рівень ЕТ-1, як видно з таблиці, вірогідно знизився як у пацієнтів із систолічною дисфункцією, так і з збереженою функцією ЛШ ($p < 0,05$). Рівень цГМФ вірогідно підвищився у пацієнтів обох груп ($p < 0,05$).

Виявлено вірогідне зниження рівня маркерів запалення, зокрема СРП, ІЛ-6, ФНП- α на 17-19 добу ІМ незалежно від систолічної функції ЛШ як у пацієнтів із систолічною дисфункцією, так і зі збереженою функцією ЛШ ($p < 0,05$).

Таблиця

Динаміка показників ендотеліну-1, цГМФ та цитокінів у пацієнтів з гострим ІМ залежно від систолічної функції ЛШ

| Показник | Величина показника (М \pm м) і ступінь відхилення від норми (%) | | | |
|-----------------------|---|--------------------|-----------------------|--------------------|
| | ФВ $\geq 40,0\%$ | | ФВ $<40,0\%$ | |
| | На момент поступлення | На 17-19 добу ІМ | На момент поступлення | На 17-19 добу ІМ |
| Ендотелін-1, нг/мл | $15,0 \pm 0,9$ | $11,2 \pm 0,9^*$ | $18,1 \pm 0,7$ | $15,3 \pm 1,0^*$ |
| цГМФ, пмоль/мл | $39,75 \pm 2,93$ | $50,78 \pm 2,81^*$ | $28,24 \pm 2,03$ | $41,40 \pm 2,20^*$ |
| ФНП- α , пг/мл | $18,62 \pm 2,18$ | $10,62 \pm 1,51^*$ | $29,12 \pm 1,41$ | $19,65 \pm 1,53^*$ |
| ІЛ-6, пг/мл | $11,51 \pm 1,12$ | $7,66 \pm 1,03^*$ | $14,52 \pm 1,22$ | $10,72 \pm 1,32^*$ |
| СРП, мг/л | $14,47 \pm 1,77$ | $5,36 \pm 0,60^*$ | $27,2 \pm 3,83$ | $10,85 \pm 2,36^*$ |
| Ендотелін-1, нг/мл | $15,0 \pm 0,9$ | $11,2 \pm 0,9^*$ | $18,1 \pm 0,7$ | $15,3 \pm 1,0^*$ |

* - $p < 0,05$, порівняно з такими на момент поступлення

Запропонований спосіб дає можливість зменшити прояви ЕД у хворих на гострий інфаркт міокарда вже на госпітальному етапі лікування, незалежно від систолічної функції лівого шлуночка.

Джерела інформації:

1. Fichtlscherer S. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute

coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient / Fichtlscherer S., Bruer S., Zeiher A. M. // Circulation. - 2004. - Vol. 44. - P. 1926-1932.

2. Деклараційний патент України на корисну модель №3712U, МКП А61К 31/00, від 15.12.2004. Бюл. №12.