



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **14592** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ X

1

2

(21) u200511645

(22) 07.12.2005

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Кравчун Павло Григорович, Харпріт Сінгх Хі-ра, ІН, Лапшина Лариса Андріївна, Салех С.х. На-жар, ІЛ, Шелест Олексій Миколайович, Шушляпін Олег Іванович

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб лікування хворих на хронічну серцеву недостатність, що включає призначення інгібіторів АПФ, діуретиків, серцевих глікозидів, β-адреноблокаторів, нітратів, антигіпертензивних препаратів різних груп та гіпоглікемізуючих засобів, який **відрізняється** тим, що хворим на хронічну серцеву недостатність з метаболічним синдромом X гіпоглікемізуючий засіб призначають одночасно з імуномодулятором.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології і може бути використана для лікування хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) з метаболічним синдромом X (МСХ).

Як відомо, компоненти метаболічного синдрому X - це спільний метаболічний ланцюг декількох чинників ризику серцево-судинних захворювань: артеріальна гіпертонія, інсулінорезистентність, ожиріння, гіперліпідемія і цукровий діабет II типу. Наявності хоч би 3-х компонентів достатньо для діагностики МСХ.

ХСН являється кластером метаболічних порушень, які відображають найбільш детальні механізми структурно-функціональної деградації серця, інших органів і систем на етапах клінічно вираженої стадії ХСН.

ХСН розглядається не тільки як дисциркуляторний, але і як дисрегуляторний гормональний стан, а також як системну запальну реакцію з характерними змінами в імунній системі.

В зв'язку з вищевикладеним лікування хворих на ХСН з МСХ являється складною проблемою, незважаючи на арсенал терапевтичних комплексів, які можуть уповільнювати клінічне прогресування захворювання.

Відомий спосіб лікування ХСН з МСХ з застосуванням діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), нітратів. При наявності показань до серцевих глікозидів одночасно показані дезагреганти (курантіл або агапурін та ін.) або ацетилсаліцилова кислота у малих до-

зах [Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, А. Ю. Бабенко. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома. Лечение // Врачебные ведомости. - 1999. - №1(7). - С.34-36].

Відома також схема лікування ХСН з активацією прозапальних цитокінів, що складається з пентоксифіліну 400мг 3 рази на добу протягом 1 тижня, а потім 200мг 3 рази на добу 3 тижня при ХСН III функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA. Дана схема лікування пентоксифіліном призначається на фоні базової терапії ХСН [Г. В. Дзяк, О. С. Гончарова Досвід застосування пентоксифіліну в лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю // Укр. тер. журнал - 2005. - №1 - С.4-7].

Відомий спосіб лікування, що включає інгібітори АПФ: каптопріл 50мг, 3 рази на добу або еналапріл 20мг/добу або фозинопріл 10мг/добу, або антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРА II) (ірбесартан 300мг/добу) + нітрати (ізосорбід мононітрат 20мг, 2 рази на добу) + селективні β-адреноблокатори (празозін 2мг, 2 рази на добу) або р-адреноблокатори (метопролол 50мг, 2 рази на добу) або антагоністи кальцію (амлодіпін 10мг/добу) + статіни (симвастатін 20мг ввечері). Курс лікування призначають індивідуально. [В. И. Целуйко, В. А. Чернышов, Л. Т. Малая. Метаболический синдром X. - X.: Гриф, 2002. - 250с.].

Відомий також спосіб лікування, коли використовують поряд з інгібіторами АПФ, діуретиками, серцевими глікозидами, β-адреноблокаторами,

(19) **UA** (11) **14592** (13) **U**

нітратами, антигіпертензивними препаратами різних груп додатково препарати цукрознижуючої дії, наприклад, сіофор (метформін) у дозі 500мг/добу однократно під час їжі, запиваючи 200мл води. [И. А. Валитова, С. В. Налетов. Опыт применения сиофора в целях коррекции инсулинорезистентности у больных с хронической сердечной недостаточностью // Укр. тер. журн. - 2004. - №3. - С.69-72].

Даний спосіб лікування за технічною сутністю і результатом, що може бути досягнутим, є найбільш близьким до того, що заявляється, тому цей спосіб обраний як найближчий аналог.

Головним недоліком відомих способів лікування хворих на ХСН з МСХ, у тому числі найближчого аналогу, є їх недостатня ефективність, що обумовлено тим, що вони регулюють або тільки імунзапальні реакції, або тільки рівень цукру в крові, в той час як у цієї категорії хворих на фоні синдрому інсулінорезистентності відзначається зниження активації прозапальних цитокінів.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення ефективності лікування хворих на ХСН з МСХ.

Задачу, покладену в основу корисної моделі вирішують тим, що у відомому способі лікування хворих на ХСН, що включає призначення інгібіторів АПФ, діуретиків, серцевих глікозидів, β -адреноблокаторів, нітратів, антигіпертензивних препаратів різних груп та гіпоглікемізуючих засобів, згідно з корисною моделлю, хворим на ХСН з МСХ гіпоглікемізуючий засіб призначають одночасно з імунomodулятором.

Позитивний ефект корисної моделі, а саме підвищення ефективності корекції терапії хворих на ХСН з МСХ, обумовлений тим, що включення в терапію імунomodулятора дозволяє врегулювати дію прозапальних цитокінів, а одночасне призначення гіпоглікемізуючого засобу корегує інсулінорезистентність, за рахунок чого досягається значна позитивна динаміка клінічного статусу пацієнтів.

Спосіб виконують наступним чином: Усі хворі одержують манініл 5мг 3 рази на добу під час їжі та пентоксифілін ретардний (вазоніт) 600мг 1-2 рази на добу, курс 4-6 тижнів. При цьому базова терапія: АРА ІІ (ірбесартан) 300мг/добу, симвастатін (20мг/добу на ніч), карведілол (50мг/добу) після повного усунення гострих проявів захворювання з титруванням дози, починаючи з мінімальної 6,25мг; при необхідності - фуросемід (40-80мг/добу), верошпірон (25мг/добу), протягом 4-6 тижнів.

Манініл (гіпоглікемічний засіб) знижує рівень цукру в крові. Його призначають 5мг 3 рази на добу під час сніданку, обіду та вечері.

Вазоніт (імунomodулятор, периферичний вазодилататор та інгібітор синтезу ФНП- α) покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, покращує метаболічні процеси, інгібує механізми запуску апоптозу, регулює активацію прозапальних цитокінів. Призначають по 600мг 2 рази на добу, вранці та ввечері, перший тиждень, згодом 4-5 тижнів по 600мг 1 раз на добу.

Спосіб ілюструє наступний приклад

Приклад: Хворий С, 67 років. Діагноз: ІХС, стабільна стенокардія ІІІ ФК, постінфарктний кардіосклероз, атеросклероз аорти і коронарних артерій СН ІІ Б ст., ГХ ІІІ ст. Ожиріння ІП ступеню (ІМТ>50кг/м²), цукровий діабет ІІ типу інсулін-незалежний, дисліпідемія ІІ б (метаболічний синдром Х).

Скарження: періодичний давячий біль, за грудничний при незначних фізичних навантаженнях, почуття нестачі повітря, задишка при фізичному навантаженні, слабкість, головний біль, акроціаноз, набряки обох ніг.

Анамнез morbi: страждає на гіпертонічну хворобу більш 5 років, максимальний АТ 200/110мм рт.ст., стабільна стенокардія протягом 10 років, страждає задишкою більше 2-х років, два роки тому переніс інфаркт міокарду великогомишевий в області задньої стінки, знаходився на лікуванні, пройшов всі етапи реабілітації, інвалід 3-ї групи. За останній час знаходився на стаціонарному лікуванні в інфарктному і кардіологічному відділеннях.

Постійне погіршення протягом останнього року, коли підсилася задишка, підсилювався біль у серці. Звернувся до кардіолога і був направлений на стаціонарне лікування.

Анамнез Vitae: хворобою Боткіна не хворів, алергія в анамнезі - без особливостей, страждає варикозним розширенням вен гомілок.

Об'єктивно: загальний стан відносно задовільний. Щитоподібна залоза не збільшена, страждає абдомінальним ожирінням, ІМТ>50кг/м², периферичні лімфовузли не пальпуються. Підвищений апетит. Перкуторно: над легенями ясний легеневиий звук. Аускультативно: везикулярне дихання.

Тони серця приглушені, ритмічні. АТ 145/90мм рт.ст. ЧСС=80уд/хвил. Живіт м'який, безболісний. Печінка збільшена на 2см. набряки гомілок.

Рентгенографія органів грудної клітини: На оглядовій рентгенограмі грудної клітини в легенях вогнищево-інфільтративні зміни не виявлені. Легеневий малюнок посилений, корені застійні, розширені справа від V ребра, а зліва від VI ребра, плевральний випіт. Серце - розширено вліво, аорта склерозована, подовжена, ущільнена.

Заключення: зміни застійного характеру, плевральний випіт с 2-х боків, ЕЕД 0,25 МЗв. RО" - контроль після лікування через два тижня.

Ехокардіографічне дослідження:

КДР 6,04см.	⇒ дилатація
КДО 180,3см	
КСР 4,88см, КСО 108,3см.	

Товщина міокарда задньої стінки в діастолу: 1,4. Фракція викиду 39%. Міжшлункова перегородка: товщина міокарда в діастолу 1,32см. Аорта: 3,28, створки аортального клапану стовщені. Ліве передсердя: до 1см.

Заключення: ознаки аортального стенозу і недостатності аортального клапану, мабуть, склеротичного генезу. Акінезія задньої стінки ЛШ за рахунок великогомишевого інфаркту міокарда.

ЕКГ: Ритм синусовий, шлунокова екстрасистолія, блокада правої ножки пучка Гіса, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Великомишевий

постінфарктний кардіосклероз (в області задньої стінки міокарда лівого шлуночка).

Результати лабораторного дослідження:

Клінічний аналіз крові: Гемоглобін 112, еритроцитів $3,9 \times 10^{12}$ /л ШОЕ -12мм/ч; Лейкоцити $7,9 \times 10^9$ /л; Нейтрофіли сегменти - 8%, Лімфоцити - 8%, Глюкоза крові 6,9ммоль/л.

Проба навантаження толерантності до глюкози через 1 і 2 години.

Ліпідний профіль: підвищений рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ, ТГ нижче норми ХС ЛПВЩ.

ЧСС=85уд/хвил.

Хворий при надходженні до стаціонару отримував наступну терапію:

Таб.: Ірбесартан 300мг/добу; Таб.: Пентоксифілін ретардний (вазоніт) 600мг, 2рази/добу; Таб.: Симвастатин 20мг ввечері; Таб.: Карведілол 25мг ввечері (титрування з мінімальної дози після нормалізації АТ і зникнення набряків); Таб.: Фуросемід 60мг вранці натошак 1 раз у 3 дні; Таб.: Верошпірон 50мг вдень; Таб.: Манініл 5мг 3 рази на добу під час сніданку, обіду та вечері.

При обстеженні через 3 тижня значно зменшилась задишка, збільшилась толерантність до фізичного навантаження, зникли набряки на гомілках, нормалізувався систолічний та діастолічний АТ, ЧСС, зник головний біль та біль в кінцівках, вага тіла зменшилась на 4кг.

На ЕКГ залишились одиничні шлуночкові екстрасистолі, з тенденцією до поліпшення коронарного кровообігу в області передньо-перегородкової та верхівкової стінки лівого шлуночка.

Ехокардіографія: тенденція до зменшення розмірів та об'ємів з збільшенням фракції викиду від 39% при надходженні до 47%

На 5-6 тижні нормалізувалась ЧСС, не зафіксовані шлункові екстрасистолії, сталося дальше поліпшення коронарного кровообігу, що виявлялося динамікою зубця Q і сегмента ST.

Ехокардіографія: у хворого ХСН з МСХ.

ФВ, % до лікування = 39 після лікування = 47,4

КДО, мл до лікування = 180,3, після лікування = 141,3

КСО, мл до лікування = 108,1 після лікування = 74,3

ММЛШ, мг до лікування = 201,1 після лікування = 182,3

2Н/D до лікування = 0,45 після лікування = 0,39

САТ мм рт. ст. до лікування 182 після лікування = 135

ДАТ мм.рт.ст. до лікування =103 після лікування = 90

ЧСС, уд/хвил до лікування 88 після лікування = 74

ФНП-α. пг/мл до лікування 96,48 після лікування 72,44

ІЛ-1β. пг/мл до лікування 65,7 після лікування 48,7