



УКРАЇНА

(19) UA (11) 31095 (13) U
(51) МПК (2006)
A61P 9/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ПОРУШЕННЯМ ЛЕГЕНЕВОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ

1

2

(21) u200713199

(22) 27.11.2007

(24) 25.03.2008

(46) 25.03.2008, Бюл. № 6, 2008 рік

(72) ПОЛЯНСЬКА ОКСАНА СТЕПАНІВНА, UA,
АМЕЛІНА ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА, UA(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, UA

(56)

(57) Спосіб диференційованого лікування хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень у період ремісії, що включає призначення β-адреноблокатора, який **відрізняється** тим, що як β-адреноблокатор призначають карведилол в середній дозі 12,5 мг на добу.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме, до кардіології і може бути використана для підбору адекватного лікування хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Результати епідеміологічних та клінічних досліджень останнього десятиліття вказують на зростання поєданого перебігу ішемічної хвороби серця з хронічним обструктивним захворюванням легень, які мають взаємно обтяжливий перебіг, призводять до ранньої інвалідизації та смерті хворих. Цьому сприяє поєднання окремих патологічних ланок: зміна реологічних властивостей крові, порушення легеневої та міокардіальної мікроциркуляції, розвиток вентильної гіпоксії, формування вторинної артеріальної легеневої гіпертензії, яка підвищує постнавантаження на праві відділи серця, тим самим підвищуючи потребу міокарда в кисні, обмежує коронарну фракцію серцевого викиду, поглиблює ішемію міокарда, що в результаті призводить до прогресування як коронарної, так і легеневої недостатності. Одним з найважливіших спільних патогенетичних механізмів є зменшення синтезу оксиду азоту, який приймає участь в регуляції тонуусу як судин, так і легень. Вважається, що у здорових осіб релаксуючий ефект оксиду азоту по відношенню до гладком'язевих клітин артерій перевищує пряму α-адренергічну судиннозвужуючу дію катехоламінів, наслідком чого є вазодилатація. Загальновідомим є розвиток ендотеліальної дисфункції при ІХС та

ХОЗЛ, наслідком якої є порушення продукції ендотеліальних вазодилаторів та підвищення синтезу вазоконстрикторів, підвищення взаємодії клітин крові зі стінкою судини, активація механізмів коагуляції, міграції та проліферації гладком'язевих клітин судини. Доведено, що як оксид азоту, який є потужним вазодилатором, так і ендотелін-1 (ЕТ-1) - потужний вазоконстриктор, синтезуються в респіраторному тракті та безпосередньо впливають на стан бронхіальної прохідності. NO синтезується в епітелії легневих судин, дихальних шляхів, ендотелії, міозитах. ЕТ-1 синтезується ендотеліальними клітинами легневих судин та епітеліальними клітинами бронхів. У венозній крові у хворих з легеневою гіпертензією, виявлено підвищення концентрації ЕТ-1 в 2-3 рази. Поряд з вазоконстрикцією легневих судин, ЕТ-1 викликає тривалу бронхоконстрикцію, стимулює розвиток фіброзу субепітеліального шару стінки бронхів і утворення кемоатрантанта для лейкоцитів.

Поєднання ІХС і ХОЗЛ ускладнює лікування хворих з цією патологією, оскільки відомо, що одну з основних груп антиангінальних і антиішемічних засобів становлять блокатори β-адренорецепторів, використання яких при ХОЗЛ протипоказано через бронхоконстрикційний вплив.

Прототипом корисної моделі є спосіб лікування порушень функції зовнішнього дихання ішемічної хвороби серця із порушенням легеневої вентиляції шляхом призначення β-адреноблокаторів в комплексному лікуванні [Лукина В.М. «Изменение показателей функции

(13) U

(11) 31095

(19) UA

внешнего дыхания при лечении β -адреноблокаторами у курящих и некурящих больных со стабильной стенокардией напряжения» // Рос. кардиол. ж. -2004. -№2]. Спосіб-прототип передбачає використання кардіоселективного β -адреноблокатора бісопролола та некардіоселективного пропранолола, що викликає зниження показників бронхіальної прохідності у пацієнтів, що не палили, та достовірне зниження показників бронхіальної прохідності при використанні пропранолола у пацієнтів, що палять.

Недоліком прототипу є посилення бронхообструкції при лікуванні ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

Нами пропонується рішення, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити спосіб диференційованого лікування хворих на ІХС із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень шляхом включення в комплекс лікування β -адреноблокатора карведилолу з метою зменшення проявів ішемії, при цьому не провокуючи посилення бронхообструкції у хворих на ХОЗЛ.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі диференційованого лікування хворих на ІХС із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень у період ремісії шляхом призначення β -адреноблокагора, згідно до корисної моделі, в якості β -адреноблокатора призначають карведилол в середній дозі 12,5мг на добу.

Спільними ознаками прототипу та корисної моделі є призначення базисного лікування з використанням препаратів групи β -адреноблокаторів у хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ. Спосіб, що заявляється, відрізняється від прототипу тим, що призначають лікарський препарат карведилол.

Теоретичне підґрунтя для використання способу. Впродовж багатьох років β -адреноблокатори успішно застосовують у кардіологічній практиці. Вони названі серед найкращих препаратів для лікування ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, порушень ритму. Механізм їх позитивної дії у хворих на ІХС пов'язаний, насамперед, з їх негативною інотропною дією, в результаті якої знижується потреба міокарда в кисні та зменшується ризик виникнення ішемії міокарда під час навантаження. Крім того, має значення подовження діастолі, що також сприяє збільшенню коронарного кровотоку. Оскільки, β -адреноблокатори перешкоджають взаємодії катехоламінів з відповідними рецепторами клітин, їх ефект більшою мірою проявляється при високій вихідній активності симпато-адреналової системи. Міжнародні багатоцентрові дослідження довели, що такі β -адреноблокатори, як метопролол, бісопролол і карведилол покращують скоротливу функцію міокарда, достовірно зменшують ризик смерті та повторних госпіталізацій хворих на ІХС. Але призначення препаратів даної групи не

обґрунтовано зменшено у зв'язку з наявністю такого побічного ефекту, як бронхообструкція. Значна кількість робіт вказує на те, що β -адреноблокатори погіршують прохідність дрібних дихальних шляхів, викликаючи спазм гладкої мускулатури бронхів і розширення судин слизової оболонки зі збільшенням секреції слизу. Негативний вплив β -адреноблокаторів на бронхіальну прохідність зворотнопропорційний ступеню кардіоселективності, і тому в різних препаратів він неоднаковий, але селективність β -блокаторів є характеристикою відносною і для хворих з високою реактивністю бронхів вона є недостатньою. Крім того, ступінь селективності різко зменшується при підвищенні дози препарату. У зв'язку з цим, значною перевагою користуються препарати, що мають високу клінічну активність в низьких дозах.

На основі 15-річного моніторингу функції зовнішнього дихання у хворих на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ, які тривало приймали β -адреноблокатори, доведено, що розлади дихання у них були більше вираженими та швидше прогресували, ніж у хворих, що не лікувались β -адреноблокаторами [Козлова Л.І., Чучалин А.Г., 2001]. У той же час, на думку інших вчених, препарати цієї групи самостійно не викликають бронхоспазм, а лише можуть посилювати існуючий [Терещенко С.Н., Павличкова Е.П., 2000]. Крім того, заборона до призначення цієї групи препаратів є період загострення ХОЗЛ. Дослідження Cooperative Cardiovascular Project, проведені в США, вказують, що ризик смерті хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень, що перенесли інфаркт міокарда та впродовж 2 років приймали блокатори β -адренорецепторів, становить 16,8%, а хворих з патологією, які не приймали блокатори β -адренорецепторів - 27,8%.

Результати цих досліджень вказують на необхідність продовження пошуку блокатора β -адренорецепторів, який можна було б безпечно використовувати у хворих з поєднаною патологією серця та легень.

Серед β -адреноблокаторів нової генерації особливе місце займає карведилол - єдиний β -адреноблокатор, що має антиоксидантну дію. Було доведено, що карведилол здійснює нормалізуючий вплив на тонус судин і зменшує агрегацію й адгезію тромбоцитів. Ендотелійпротекторні властивості карведилолу зумовлені антиоксидантними властивостями, як наслідок, покращання ендотеліязалежної вазодилатації. На сьогодні підтверджено високу ефективність карведилолу в лікуванні хворих на ІХС, гіпертонічну хворобу (зменшення кількості госпіталізацій, випадків серцевої смертності, декомпенсації хронічної серцевої недостатності, кількості інфарктів). У дослідженні CAPRIKORN встановлено, що карведилол вірогідно знижує (на 23%) смертність хворих, що перенесли інфаркт міокарда, однак не вирішеним залишається питання щодо впливу карведилолу на стан бронхіальної прохідності.

Під час проведення українського багатоцентрового дослідження КОРІОЛАН серед

73 пацієнтів, що приймали карведилол у добовій дозі $38,1 \pm 1,8$ мг лише у одного зафіксовано випадок бронхообструкції. Ми досліджували вплив карведилолу на перебіг ішемічної хвороби серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень легкого та середнього ступеня тяжкості у період ремісії захворювання. Отримані результати дозволяють рекомендувати для лікування хворих з поєднаною патологією ІХС і ХОЗЛ використання даного препарату групи β -адреноблокаторів.

Спосіб, що заявляється, здійснюється наступним чином.

Хворим на ішемічну хворобу серця у поєднанні з ХОЗЛ призначають карведилол у добовій дозі 12,5 мг. Для оцінки впливу на перебіг ХОЗЛ пропонується до та після лікування проведення спірографічного дослідження.

Використання способу пояснюється наступним прикладом.

Хворий Д., 1949р.н., історія хвороби №4489, знаходився на лікуванні у відділенні реабілітації ішемічної хвороби серця Обласного кардіологічного диспансеру. Діагноз: - основний: ІХС. Стабільна стенокардія напруги, III ФК. Постінфарктний кардіосклероз (Q інфаркт міокарда (великовогнищевий) передньої стінки лівого шлуночка, 31.07.2005р.). СН II А ст., діастолічний варіант перебігу, III ФК. Супутній: ХОЗЛ, 2 ступінь, фаза ремісії, ЛН Іст. Показники функції зовнішнього дихання до та після лікування карведилолом наведені в таблиці.

Таким чином, застосування способу, що заявляється, дозволяє покращати перебіг ІХС, при цьому позитивно впливаючи на стан бронхіальної прохідності: відмічається зростання пікової об'ємної швидкості видиху та максимальної об'ємної швидкості видиху на рівні верхніх дихальних шляхів і крупних бронхів.

Технічний результат: використання даного способу дозволяє покращати прогноз хворих на ІХС, поліпшуючи також перебіг супутньої патології.

Таблиця

Показники функції зовнішнього дихання до та після лікування карведилолом

Показники ФЗД	До лікування карведилолом, % до належної величини	Після лікування карведилолом, % до належної величини
Життєва ємність легень (ЖЄЛ)	86,3	87,9
Максимальна вентиляція легень (МВЛ)	89,8	91,5
Форсована ЖЄЛ (ФЖЄЛ)	87	88,1
Об'єм форсованого видиху за 1 сек (ОФВ ₁)	76,3	76,8
Середня об'ємна швидкість видиху 25-75% ЖЄЛ (СОШ ₂₅₋₇₅)	92	93,8
Пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ)	74,7	90,7
Максимальна об'ємна швидкість видиху 25% ЖЄЛ (МОШ ₂₅)	63,4	80,7
Максимальна об'ємна швидкість видиху 50% ЖЄЛ (МОШ ₅₀)	93,5	96,2
Максимальна об'ємна швидкість видиху 75% ЖЄЛ (МОШ ₇₅)	81,3	81,3