



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44317 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/185  
A61K 31/34

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ТИТРУВАННЯ ДОЗИ БЕТА-БЛОКАТОРА КАРВЕДИЛОЛУ

1

(21) u200905257

(22) 26.05.2009

(24) 25.09.2009

(46) 25.09.2009, Бюл. № 18, 2009 р.

(72) РЯБЕНКО ДМИТРО ВАСИЛЬОВИЧ, ОНИЩЕНКО ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА, СОЛОБЮКОВА НАТАЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, РЕЙ ЄВГЕНІЯ СИГІЗМУНДІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР "ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д.СТРАЖЕСКА" АМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб титрування дози бета-блокатора карведилолу у хворих з хронічною систолічною серцевою недостатністю, що включає підвищення

2

дози карведилолу, який **відрізняється** тим, що титрування починають з добової дози  $3,125 \div 6,25$  мг яку у подальшому поступово збільшують, до досягнення високої терапевтичної дози, на  $3,125 \div 6,25$  мг на тиждень за умови, якщо рівень артеріального тиску і частоти серцевих скорочень знаходиться в межах вікової норми, при цьому підвищення дози завершують, якщо рівень артеріального тиску і частоти серцевих скорочень перевищує вікову норму хворого на 10%, або при досягненні дози 100 мг/добу, і при максимальній досягнутій дозі карведилолу застосовують протягом тривалого часу від 6 місяців і більше.

Корисна модель відноситься до галузі медицини і стосується способів удосконалення лікування хронічної систолічної серцевої недостатності (ХСН), що передбачає підбір досягнення найбільш ефективних терапевтичних добових доз карведилолу у поєднанні з іншими терапевтичними засобами.

Відомий спосіб підбору препаратів при лікуванні артеріальної гіпертонії шляхом емпіричного призначення медикаментів. При цьому спосіб лікар призначає препарати хворим, ґрунтуючись на особистому досвіді, інтуїції, характері скарг і деяких клінічних ознаках (наявність набряків і задишки як показник до діуретиків, наявність тахікардії і гіперкінетичного синдрому - як показника до застосування бета-блокаторів (ББ) і т.д.) (Арабідзе Г.Г., 1997 // Кардиология. - 1997. - №3. - стор.88-95.).

Недолік способу полягає в тому, що емпіричний шлях вибору терапії заснований на значному рівні особистого досвіду. Навіть при наявності останнього такий спосіб не виключає неправильних призначень, таїть в собі ризик погіршення стану хворих, або вибір терапії що забезпечує занадто повільний процес ремісії.

Відомий спосіб (Пушкарь Ю.Т. // Бюлл. ВКНЦ. - 1980. - №1. - З. 45-48.), що допомагає визначити призначення конкретному хворому антигіпертен-

зивних препаратів - шляхом визначення показників центральної гемодинаміки (загального периферичного опору, ударного об'єму лівого шлуночку, хвилинного об'єму кровообігу, фракції серцевого викиду, об'єму циркулюючої крові і т.д.), причому при гіперкінетичному типі кровообігу рекомендують ББ, а при гіпокінетичному - діуретики.

Недолік способу в тому, що він занадто трудомісткий і вимагає громіздкої, досить складної апаратури (ехокардіограф, полікардіограф і ін. ). При цьому спосіб не визначає рівня доз ББ та режиму їх титрування.

Відомі також способи підбору медикаментів хворим з АГ на основі спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму, зареєстрованого протягом 24 годин після прийому препаратів (Lu Fei. Effects of Pharmacological Interventions on Heart Rate Variability: Animal Experiments and Clinical Observation / Malik M., C

Відомий спосіб спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму, де основними критеріями підбору терапії служать рівні низькочастотних (LF), високочастотних (HF) коливань і їх співвідношення (LF/HF), що відображають співвідношення симпатичних і парасимпатичних процесів (Parati G., Saul J. P. et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variabilities in evaluating

U  
(13)  
44317  
(11)  
UA  
(19)

cardiovascular regulation. A critical appraisal // Hypertension. - 1995. - Vol 25, N6. - P.1276-1286).

Недоліком цих методик є те, що для лікування використовується дороге устаткування, для здійснення терапії необхідне пристосоване приміщення, виконання контрольних досліджень відбувається з використанням трудомістких методик, способи не дають можливість швидкого контролю і індивідуального підбору терапії.

Відома група способів, зокрема спосіб підбору ефективної дози бета-адреноблокаторів у хворих ІБС шляхом застосування тестів навантажень, наприклад метод парних велоергометрій (Профилактическая фармакология в кардиологии. / Под ред. В.И.Метелицы, Р.Г.Оганова. - М.: Медицина. - 1988. - 384с).

Відомий також спосіб індивідуального підбору препарату для проведення антиангінальної терапії: методом повторних ідентичних навантажень на тредмілі (Марцевич С.Ю. Рефрактерность к антиангинальным препаратам и развитие толерантности к ним у больных ишемической болезнью сердца. Способы выявления, клиническая значимость, возможность предупреждения: Автореф. дисс. доктора мед. наук. - М., 1994)

Відомий метод повторних добових моніторингу ЕКГ з відтворенням ідентичного режиму рухової активності по щоденнику хворого (Метелица В.И., Водопьянова Р.С, Кокурина Е.В., Марцевич С.Ю., Бочкарева Е.В. Методические подходы к оценке эффективности антиангинальных препаратов у больных со стенокардией с помощью суточного мониторирования ЭКГ. Кардиология 1988; 12: 61-65.).

Проте всі вище перелічені три методи підбору антиангінальної терапії відносяться до розряду здійснення проб шляхом навантажень і відмінною їх рисою є провокація ангінного нападу у пацієнтів, що не байдуже для хворого (певний рівень ризику). Слід також врахувати що в 40-50% спостережень пацієнти не в змозі виконати фізичне навантаження із-за детренованості, наявності супутніх захворювань або протипоказань до велоергометрій і іншим методам навантажень. Протипоказаннями до проведення досліджень з застосуванням методів навантажень є: захворювання опорно-рухового апарату, гострі порушення мозкового кровообігу, прогресуюча стенокардія, гострий інфаркт міокарда, важкі порушення ритму і провідності, важкі стадії серцевої недостатності та інші. Автори досліджень не ставили завдання розробити критерії титрування ефективності бета-адреноблокаторів.

Відомі способи підбору тактики лікування засновані на зіставленні антиангінального і гемодинамічних ефектів бета-адреноблокаторів в роботах (Silber S., Vogler A. S., Spiegelsberger F. The insufficient nitrate response: patients characterization and response to beta and calcium blockade. Eur Heart J 1988; 9 Suppl A: 125-134; Каценович Р. А. Возможности прогнозирования терапевтической эффективности некоторых классов кардиологических препаратов по острым лекарственным пробам. Тезисы IV Всесоюзного съезда кардиологов. 1986; 094:54) були проведені на тлі прийому фік-

сованих доз і з аналізом тільки середньогрупових даних, що відрізувало шлях до індивідуальної оцінки ефекту препарату. Способи не передбачали визначення темпу збільшення добової дози і не визначали граничну найбільшу максимальну межу дози бета-адреноблокаторів.

Спосіб не передбачає визначення темпу збільшення добової дози і не визначає граничну найбільшу максимальну межу дози бета-адреноблокаторів.

Найбільш близьким є спосіб титрування дози бета-блокатору карведилола (див. міжнародну заявку WO9624348, МПК C07D207/16; A61K31/196; A61K31/34, дата публікації 1996-08-15), який передбачає темп збільшення добової дози, зокрема на 12,5мг на тиждень без визначення спеціальних умов можливості (доцільності) збільшення і не визначає граничну найбільшу максимальну межу добової дози.

Недоліком цього способу є те що він передбачає швидкий темп збільшення добової дози зокрема на 12,5мг на тиждень без визначення спеціальних умов можливості (доцільності) збільшення і не визначає граничну найбільшу максимальну межу дози карведилола, що підвищує ризик розвинення таких побічних ефектів, як гіпотензія, брадикардія, блокади серця тощо, і не сприяє досягненню найбільш ефективної дози препарату.

Завданням корисної моделі є створення способу титрування доз бета-блокатору карведилолу у хворих з хронічною систолічною серцевою недостатністю в якому за рахунок застосування підібраних емпіричним шляхом режимів титрування карведилолу забезпечується зниження ризику розвинення побічних ефектів від збільшення добової дози карведилолу, та забезпечується безпека досягнення найбільш ефективної дози карведилолу.

Для вирішення цього завдання спосіб титрування дози бета-блокатору карведилолу у хворих з хронічною систолічною серцевою недостатністю передбачає підвищення дози карведилолу у поєднанні з іншими терапевтичними засобами.

Новим у способі є те, що титрування починають з добової дози  $3,125 \div 6,25$ мг, яку у подальшому поступово збільшують, до досягнення високої терапевтичної дози, на  $3,125 \div 6,25$ мг на тиждень за умови, якщо рівень артеріального тиску і частоти серцевих скорочень знаходиться в межах вікової норми, при цьому підвищення дози завершують, якщо рівень артеріального тиску і частоти серцевих скорочень перевищує вікову норму хворого на 10%, або при досягненні дози 100мг/добу, і при максимальній досягнутій дозі карведилол застосовують протягом тривалого часу від 6 місяців і більше.

Як показують дослідження застосування емпірично підбраного режиму титрування карведилолу забезпечує безпеку досягнення найбільш ефективної дози карведилолу.

Пропонований спосіб ілюструється прикладами його застосування.

Приклад 1.

Хворий К., 33 років, мав прояви систолічної хронічної серцевої недостатності (ХСН) протягом 5

місяців перед включенням в дослідження. Дані початкового ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження: КДО ЛШ 347 мл, КСО 269 мл, ФВ ЛШ 22,5%. Клінічний діагноз: хронічний дифузний міокардит, СН II Б стадії з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, III ФК (NYHA).

Отримував лікування інгібітором ангіотензин-перетворюючого ферменту - еналаприлом (добова доза складала 20 мг), бета-адреноблокатором із поступовим титруванням дози препарату до цільових. Титрування карведилолу починали з добової дози 3,125мг, яку у подальшому поступово збільшували, до досягнення терапевтичної дози 100 мг, на 6,25 мг на тиждень за умови, якщо рівень артеріального тиску і частоти серцевих скорочень знаходився в межах вікової норми.

Час, за який пацієнтом було досягнуто дози карведилолу 100мг/добу - майже 4 місяці від початку терапії. Лікування із застосуванням високої дози карведилолу проводилось протягом 9 місяців.

ЕхоКГ наприкінці лікування: КДО ЛШ 158мл, КСО 74мл, ФВ ЛШ 52,7%.

Приклад 2.

У хворого П., 22 років, за місяць до включення в дослідження було виявлено кардіомегалію за даними рентгенологічного обстеження органів грудної клітки. Дані початкового ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження: КДО ЛШ 240мл, КСО 174мл, ФВ ЛШ 28%. Клінічний діагноз: хронічний дифузний міокардит, СН II А стадії з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, II ФК (NYHA).

Хворий лікувався еналаприлом та карведилолом із поступовим титруванням дози препарату до

цільових. Титрування карведилолу починали з добової дози 3,125мг, яку у подальшому поступово збільшували, до досягнення терапевтичної дози 100мг, на 3,125 на тиждень за умови, якщо рівень артеріального тиску і частоти серцевих скорочень знаходився в межах вікової норми. Час досягнення дози карведилолу 100мг/добу - майже 8 місяців. Тривалість лікування цільовими дозами препаратів складала 12 місяців.

ЕхоКГ наприкінці лікування: КДО ЛШ 147мл, КСО 73мл, ФВ ЛШ 50,3%.

Приклад 3.

Хворий Ц., 49 років, мав прояви систолічної ХСН біля 13 місяців. Дані початкового ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження: КДО ЛШ 247мл, КСО 160мл, ФВ ЛШ 35%. Клінічний діагноз: хронічний дифузний міокардит, СН II А стадії з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, II ФК (NYHA). Для виключення коронарогенного ґенезу ХСН, хворому проведено коронаровентрикулографію, виявлено інтактні коронарні артерії. Хворий лікувався еналаприлом та карведилолом за вищезначеною схемою. Титрування карведилолу починали з добової дози 6,25мг, яку у подальшому поступово збільшували, до досягнення терапевтичної дози 100мг, на 3,125 ÷ 6,25мг на тиждень за умови, якщо рівень артеріального тиску і частоти серцевих скорочень знаходився в межах вікової норми. Час досягнення добової дози карведилолу 100мг дорівнював 10,3 місяці. Лікування із застосуванням високої дози карведилолу тривало понад 8 місяців. ЕхоКГ після лікування: КДО ЛШ 121мл, КСО ЛШ 39мл, ФВ ЛШ 68%.