



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 54075

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУЖЕННЯ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

1

2

(21) 2002043639

(22) 30 04 2002

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Стець Роман Віталійович, Крайдашенко Олег Вікторович

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, Стець Роман Віталійович, Крайдашенко Олег Вікторович

(57) Спосіб лікування стенокардії напруження у осіб похилого та старечого віку шляхом призначення нітратів та ацетилсаліцилової кислоти, який відрізняється тим, що додатково призначають еналаприлу малеат в таблетках, починаючи з 5 мг на добу, і підвищують дозу протягом 12-14 днів до 10-20 мг на добу в залежності від індивідуальної переносимості для постійного прийому

Винахід стосується медицини, а саме кардіології і геріатрії і може бути застосований в лікуванні стенокардії напруження у осіб похилого та старечого віку

Існує багато методів лікування стенокардії напруження, але вони недостатньо ефективні, особливо при довготривалому застосуванні, а також не впливають на прогресування захворювання, що викликало необхідність у розробці нових способів

Відомий спосіб лікування стенокардії напруження, який полягає у призначенні нітратів (нітросорбид, нітронг), або сиднонімінів (молсидомін), або блокаторів β-адренергічних рецепторів (пропранолол, метопролол), або антагоністів кальцію (ніфедипін-ретард), або активаторів калієвих каналів (ніко-рандил), а також антиагрегантів (ацетилсаліцилова кислота), засобів метаболічної корекції (рибоксин, триметазидин) (Хворостінка В. М., Моїсеєнко Т. А., Журавльова Л. В. Факультетська терапія - X, Факт, 2000 - С 350-388)

Спільні суттєві ознаки аналогу та винаходу, що заявляється

- призначення нітратів,
- призначення ацетилсаліцилової кислоти

Але цей спосіб недостатньо ефективний, тому що в цій схемі лікування не застосовуються засоби, для яких спрямована на усі ланки розвитку захворювання

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у призначенні хворому нітратів (кардикет), або β-адреноблокаторів (метопролол), або антагоністів кальцію (ізонітин), а також прийом дезагрегантів (ацетилсаліцилова кислота) та цитопротекторів

(триметазидин) (Маколкин В. Й., Овчаренко С. И. Внутренние болезни - М Медицина, 1999 - С 240-243)

Спільними суттєвими ознаками прототипу і винаходу, що заявляється є такі

- призначення нітратів,
- призначення ацетилсаліцилової кислоти

Недоліком зазначеного способу є те, що при його застосуванні не цілком враховується характер патогенетичних змін, тим самим знижується ефективність терапії даного захворювання

Ведучою ланкою патогенезу стенокардії напруження є невідповідність між потребою і фактичною доставкою кисню і субстратів окислювання до серцевого м'яза. Причини цього - дисфункція ендотелію судин, атеросклеротичні процеси і гіперактивація нейрогуморальних систем

Вікові зміни коронарних судин, гіпертрофія міокарда, порушення метаболізму також сприяють подальшому розвитку коронарної недостатності, ішемії міокарда, електричної нестабільності серця

Всі ці багатогранні порушення приводять до розвитку та прогресуванню серцевої недостатності, інфаркту міокарда, раптової смерті та фатальним порушенням ритму

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу лікування стенокардії напруження у осіб похилого та старечого віку шляхом використання додаткового лікарського засобу, що забезпечить підвищення ефективності лікування

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає призначення хворому нітратів та ацетилсаліцилової кислоти, новим є те, що додатково призначають еналаприлу малеат в

(13) A

(11) 54075

(19) UA

таблетках, починаючи з 5мг на добу, і підвищують дозу протягом 12-14 днів до 10-20мг на добу в залежності від індивідуальної переносимості для постійного прийому

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляється, та технічним результатом полягає у такому

Призначення еналаприла малеату додатково приводить до антиангінального ефекту (непрямого кардіопротективного ефекту), який обумовлений блокуванням вазоконстрикторного ефекту ангіотензину-II (зниження постна-вантаження - дилатація периферичних артерій і зниження загального периферичного судинного опору), а також стимульованої під його впливом секреції альдостерону, затримки натрія і води та підвищенням венозного тиску (зниження преднавантаження)

Усе це веде до зменшення розміру порожнини лівого шлуночка, до зниження систолічного напруження міокарда, до зменшення потреби міокарда в кисні, до зниження артеріального тиску без рефлекторної тахікардії, до зменшення симпатичної вазоконстрикції коронарних судин в умовах активації симпатичної, ренін-ангіотензинової системи та інших нейрогуморальних систем

Крім того, цей препарат веде до нормалізації ендотеліальної функції, порушення якої є одним з основних ланок розвитку серцево-судинної патології

Для еналаприла малеату веде до антиагрегаційного ефекту (інгібіція агрегації тромбоцитів), до зниження плазменної концентрації інгібітору тканевого активатора плазміногена, а також до прямої кардіопротективної дії - потенціюванню вазодилатації, інгібуванню секреції альдостерону і проліферації кліток

Поєднане застосування з нітратами підсилює їх дію, а також перешкоджає виникненню толерантності

Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних впливів дозволить підвищити ефективність лікування, знизити ризик ускладнень, продовжити життя

Спосіб здійснюється таким чином

Хворому призначають антиангінальні засоби з груп нітратів, антиагрегант ацетилсаліцилову кислоту, і одночасно хворий починає одержувати препарат еналаприла малеат у дозуванні 5-10мг на добу в два прийоми під контролем артеріального тиску. Протягом 12-14 днів, при задовільній переносимості, дозування препарату збільшуємо до 10-20мг на добу для постійного прийому

Приклад Хворий С., 69 років, поступив у терапевтичне відділення зі скаргами на давлячий біль за грудиною до 3 разів на добу з іррадіацією в міжлопаточну область, що виникає при фізичному навантаженні, які зникають після прийому нітроглі-

церину (до 4-5 таблеток на добу), задишку при максимальному навантаженні. Хворий протягом 11 років лікувався неодноразово в стаціонарі й амбулаторно антиангінальними і судинорозширювальними засобами (нітросорбид, сустак-форте, сиднофарм), засобами метаболічної корекції (вітаміни, рибоксин) без істотного ефекту

Показники холтеровського моніторингування (ХМ) загальний час ішемії - 940 хвилин, час безболювальної ішемії - 906 хвилин, кількість надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) - 436, шлуночкових (ШЕ) - 174. Аналіз варіабельності серцевого ритму (BCP) показав зниження загальної потужності до  $1008\text{мс}^2$ , виражену активацію симпатичної нервової системи - симпатовагальний індекс дорівнює 2,47. Велоергометрія (ВЕМ) низька толерантність до фізичного навантаження - 180 секунд ручного педалювання з навантаженням 25Вт

Діагноз ІХС, стенокардія напруження ІІФК, СН І ФК

Хворому з моменту надходження був призначений препарат з групи нітратів - кардикет (Scharz Pharma) у добовій дозі 80мг (по 1 таблетці 2 рази в добу), ацетилсаліцилову кислоту у дозі 125 мг у вечірній час і еналаприла малеат ("Енап", KRKA) в таблетках, починаючи з 5мг на добу, з підвищенням дози на протязі 12-14 днів до 10-20мг на добу в залежності від індивідуальної переносимості для постійного прийому. Хворий став почувати себе значно краще в більш ранні, чим до цього терміни (больовий синдром зник на 5 день лікування). Контроль здійснювався через 1, 3 та 6 місяців. При цьому відзначалась достовірна позитивна динаміка показників холтеровського моніторингування - час ішемії склав 316, 204 та 254 хвилини, кількість надшлуночкових екстрасистол - 239, 112 та 137, шлуночкових - 88, 39 та 54 відповідно. Загальна потужність варіабельності серцевого ритму склала 1667, 2520 та  $2318\text{мс}^2$ , симпатовагальний індекс - 2,02, 1,79 та 1,87 відповідно. Ріст толерантності до фізичного навантаження до 560, 610 та 530 секунд. Фактично зникла потреба в нітрогліцерині

Пропонований спосіб був використаний при лікуванні 31 хворого ІХС похилого і старечого віку зі стенокардією напруження ІІ і ІІІ функціональних класів без клінічних симптомів серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії. Контрольна група (28 того ж віку) одержувала лікування тільки нітропрепаратом (кардикет) та ацетилсаліциловою кислотою. Всього знаходилось під спостереженням 59

Результати представлені в таблицях 1-4, де дані порівняльна оцінка терапевтичної ефективності стосовно відомого пропонованого способу лікування стенокардії напруження (табл. 1 і 2) і динаміки клініко-функціональних показників на фоні відомого способу і пропонованого (табл. 3 і 4)

Таблиця 1

Спосіб лікування	Середня доза нітросорбіда, мг			
	початок лікування	через 1 місяць	через 3 місяця	через 6 місяців
Відомий	80	88,4±4,3	90,0±3,8	95,7±4,2
Пропонуємоий	80	74,3±2,6*	68,6±1,9*	71,4±1,9*

Таблиця 2

Спосіб лікування	Минесотський опросник якості життя, бали			
	початок лікування	через 1 місяць	через 3 місяця	через 6 місяців
Відомий	41,9±2,6	34,9±2,4	36,0±2,3	38,9±2,5
Пропонуємий	40,3±2,8	33,1±2,2	29,9±2,4*	31,8±2,0*

Таблиця 3

Спосіб лікування	Період дослідження	Показники ХМ (М±m)		
		хвилин ішемії	НШЕ	ШЕ
Відомий	до лікування	653±91	285±64	90±15
	через 1 місяць	423±67	199±56	72±13
	через 3 місяця	382±63	253±59	99±19
	через 6 місяців	553±66	278±48	162±23
Пропонуємий	до лікування	654±92	284±59	87±14
	через 1 місяць	405±59	168±51	68±14
	через 3 місяця	333±50*	148±46*	51±11*
	через 6 місяців	398±51*	187±49*	74±19*

Таблиця 4

Спосіб лікування	Період дослідження	Показники ВСР и ВЭМ (М±т)		
		Загальна потужність	Симптовагальний індекс	Час педалювання
Відомий	до лікування	1277±198	2,76±0,31	310±56
	через 1 місяць	1622±187	2,07±0,28	514±56
	через 3 місяця	1502±171	1,91±0,23	465±49
	через 6 місяців	1209±181	2,44±0,31	332±38
Пропонуємий	до лікування	1192±184	2,74±0,33	318±58
	через 1 місяць	1891±173*	1,76±0,26*	573±54*
	через 3 місяця	2296±179*	1,48±0,21*	540±47*
	через 6 місяців	1996±164*	1,89±0,24*	502±45*

Примітка \* - вірогідність розходжень між групами (p<0,05)

Отже, перевагами пропонованого способу є  
 - зникання больового синдрому в більш ранній термін,  
 - більш швидке відновлення ішемічних змін у міокарді й антиаритмічний ефект (за даними ЕКГ і

ХМ),  
 - підвищення толерантності до фізичного навантаження (за даними ВЕМ),  
 - скорочення термінів лікування у стаціонарі