



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 54076

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

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

1

2

(21) 2002043640

(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 підвищення ефективності лікування стенокардії напруження шляхом призначення нитратів та ацетилсаліцилової кислоти, який відрізняється тим, що додатково призначають фозиноприл 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

На теперішній час в лікуванні стенокардії напруження існує багато способів комбінованої терапії, але вони недостатньо ефективні, не враховують усі ланки патогенезу, що викликало необхідність у розробці нових способів

Відомий спосіб лікування стенокардії напруження, який полягає у призначенні хворому нитратів (тринитролонг, кардикет), або β-адреноблокаторів (метопролол), або антагоністів кальцію (ізоптин) (Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия - М: Универсум Паблишинг - 2000 - С. 81 - 122)

Спільні суттєві ознаки аналогу та винаходу, що заявляється

призначення нитратів

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

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є медикаментозний спосіб, який полягає у призначенні антиангінальних засобів (нитрати, сидноніміни), або блокаторів β-адренергічних рецепторів (метопролол), або антагоністів кальцію (ніфедипін), або активаторів калієвих каналів (нікорандил), а також антиагрегантів (ацетилсаліцилова кислота), гіполіпідемічні засоби

(нікотинінова кислота), засоби метаболічної корекції (рибоксин, мілдронат) (Ожорков А.Н. Лечение болезней внутренних органов - М: Высшая школа, 1997 - С. 61 - 149)

Спільними суттєвими ознаками прототипу і винаходу, що заявляється, є такі

призначення нитратів,

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 ендотелія 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 підвищення ефективності лікування стенокардії напруження у осіб похилого та старечого віку шляхом використання додаткового

(13) A

(11) 54076

(19) UA

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 фозиноприл в таблетках, починаючи з 5мг на добу, і підвищують дозу протягом 2 - 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 фозиноприлу додатково приводить до антиангінального ефекту (непрямого кардіопротективного ефекту), який обумовлений блокуванням вазоконстрикторного ефекту ангіотензину-II (зниження постнавантаження - 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 фозиноприлу веде до антиагрегаційного ефекту (інгібіція агресії 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 посилює 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 ацетилсаліциловою кислотою, і одночасно хворий починає одержувати препарат фозиноприл у дозуванні 5мг на добу однократно 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., 71 рік, поступив у терапевтичне відділення зі скаргами на давлячий біль за грудиною до 6 разів на добу з іррадіацією в міжлопаточну область, що виникає при фізичному навантаженні, які зникають після прийому нітрогліцерину (до 8 таблеток на добу), задишку при максимальному навантаженні. Хворий протягом 12

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 - 970 хвилин, час безбольової ішемії - 912 хвилин, кількість надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) - 481, шлуночкових (ШЕ) - 214. Аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) показав зниження загальної потужності до 908мс^2 , виражену активацію симпатичної нервової системи і симпатовагальний індекс дорівнює 2,74. Велоергометрія (ВЕМ) низька толерантність до фізичного навантаження - 125 секунд ручного педальовання з навантаженням 25Вт

Діагноз ІХС, стенокардія напруження ІІІФК, 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), ацетилсаліциловою кислотою у дозі 125мг у вечірній час і фозиноприл ("Моноприл", Bristol-Myers Squibb) в таблетках, починаючи з 5мг на добу і підвищують дозу 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 416, 212 та 223 хвилини, кількість надшлуночкових екстрасистол - 359, 172 та 193, шлуночкових - 113, 49 та 56 відповідно. Загальна потужність варіабельності серцевого ритму склала 1637, 2430 та 2207мс^2 , симпатовагальний індекс - 2,11, 1,78 та 1,87 відповідно. Ріст толерантності до фізичного навантаження до 490, 525 та 485 секунд. Фактично зникла потреба в нітрогліцерині

Пропонований спосіб був використаний при лікуванні 26 хворих ІХС похилого і старечого віку зі стенокардією напруги 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 54

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

З матеріалу даних таблиць видні переваги пропонованого способу як за кінцевими результатами лікування, так і по динаміці клініко-функціональних показників, що характеризують стан ішемії й електричну стабільність міокарда, його скорочувальної діяльності і толерантності до фізичного навантаження - найбільш інформативних параметрів, що відбивають ефективність лікувальних заходів

Таблиця 1

Спосіб лікування	Середня доза нитросорбіда, мг			
	початок лікування	через 1 місяць	через 3 місяця	через 6 місяців
Відомий	80	86,4 ± 4,3	90,0 ± 3,8	95,7 ± 4,2
Пропонуємий	80	69,3 ± 2,6*	60,7 ± 2,4*	63,6 ± 2,1*

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	43,1 ± 2,95	33,3 ± 2,5	26,6 ± 2,2*	27,8 ± 2,2*

Таблиця 3

Спосіб лікування	Період дослідження	Показники ХМ (М ± m)		
		хвилин ішемії	НІДЕ	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	662 ± 93	294 ± 61	91 ± 16
	через 1 місяць	389 ± 57*	152 ± 48*	58 ± 12*
	через 3 місяця	305 ± 56*	114 ± 37*	41 ± 12*
	через 6 місяців	319 ± 49*	151 ± 39*	47 ± 14*

Таблиця 4

Спосіб лікування	Період дослідження	Показники ВСР і ВЗМ (М ± m)		
		Загальна потужність	Симптова загальний 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	1232 ± 193	2,81 ± 0,31	311 ± 54
	через 1 місяць	1951 ± 180*	1,59 ± 0,24*	601 ± 64*
	через 3 місяця	2506 ± 164*	1,47 ± 0,21*	574 ± 46*
	через 6 місяців	2316 ± 159*	1,69 ± 0,22*	541 ± 44*

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

Підвищення ефективності лікування стенокардії напруження мало місце у всіх випадках, яких-небудь побічних ефектів при застосуванні даного способу лікування не відзначено

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