



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13991 (13) U
(51) МПК (2006)
A61P 9/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДЕКОМПЕНСОВАНОЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

2

(21) u200511648

(22) 07.12.2005

(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Лапшина Лариса Андріївна, Золотайкіна Вікторія Ігорівна, Борзова Олена Юріївна

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб лікування декомпенсованої хронічної серцевої недостатності, що включає призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, β -блокаторів, діуретиків, серцевих глікозидів та антиоксидантів, який **відрізняється** тим, що як антиоксидант призначають корвітин по 0,5 г внутрішньовенно крапельно 1 раз на день курсом до покращення клінічних показників.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології і може бути використана для лікування декомпенсованої хронічної недостатності (ДХСН).

Сучасна кардіопротекція включає дії на окремі ланки патогенезу ДХСН. На метаболізм міокарду впливають як гемодинамічно активні препарати, що рекомендуються для лікування ХСН (інгібітори АПФ, β -блокатори, антагоністи кальцію), так і препарати, які надають безпосередню антиоксидантну і мембранопротекторну дію на кардіоміоцити з різними механізмами дії. До них відносяться: глюкозо-інсуліно-калієва (ГІК) суміш, триметазидин, мілдронат, вітаміни (токоферол, аскорбінова кислота, убіхінон). [Малая Л.Т., Горб Ю.Г. -Хронічна серцева недостатність: досягнення, проблеми, перспективи. - 2002. -Харків. - 767с.].

Збільшення надходження глюкози в ішемізований міокард з крові для підвищення синтезу АТФ шляхом гліколізу при гострому інфаркті міокарду було досягнуте за допомогою внутрішньовенного введення ГІК - суміші. [Амосова Е.Н. - Метаболічна терапія пошкодження міокарду, обумовленого ішемією: новий підхід до лікування ішемічної хвороби серця і серцевої недостатності. - Український кардіологічний журнал. - 2000. - №3. - с.85-92.].

Пріоритетним напрямом кардіопротекторної терапії є активація окислення в міокарді глюкози шляхом інгібіювання окислення жирних кислот. Цією здатністю володіють прямий інгібітор їх β -окислення триметазидин і інгібітор транспорту жирних кислот в мітохондрії мілдронат.

Триметазидин - один з перших антиангіналь-

них препаратів, в основі терапевтичного ефекту якого лежить поліпшення енергетичного обміну в міокарді без зміни показників гемодинаміки. Відомо така схема терапії: по 0,02г тричі на день під час їжі впродовж 1-4 місяців. [Бузіашвілі Ю.І., Маколкин В.І., Осадчий К.К. - Вплив триметазидину на дисфункцію міокарду при ішемічній хворобі серця. - Кардіологія. - 1999. - №6. - с.39].

Стимуляція окислення глюкози шляхом пригноблення окислення жирних кислот при ішемії і реперфузії унаслідок зменшення їх транспорту в мітохондрії лежить в основі дії інгібіторів карнітінового човникового механізму. До них відносяться етомоксир і мілдронат. В основі дії мілдроната лежить зменшення концентрації карнітіна, що обмежує транспорт і накопичення в мітохондріях активованих форм жирних кислот і сприяє зниженню швидкості їх β -окислення. Препарат зменшує обумовлене ішемією зниження концентрації АТФ, АДФ, креатинфосфату і попереджає виражене збільшення змісту ацетил КоА, викликає дилатацію периферичних і вінцевих артерій. Антиішемічний ефект мілдроната в клініці виявляється підвищенням толерантності пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) до фізичного навантаження, збільшенням споживання кисню міокардом, зменшенням електричної нестабільності міокарду. Використовується внутрішньовенно по 5-10мл на 10мл ізотонічного розчину натрія хлориду 1 раз на день впродовж 10-14 днів, або по 0,25 (1 капсула) тричі на день 14-12 днів [Недошвін А. О., Кутузова А.Г. - Використання мілдронату в комплексній терапії ХСН. - Клінічна медицина. - Т.77. - №3. - с.41-43].

(19) UA (11) 13991 (13) U

Разом з вищепереліченими ефектами вказані препарати не володіють достатньою дією на вільнорадикальне окислення при хронічній серцевій недостатності. З числа препаратів, що володіють такою дією, відомі антиоксиданти - з'єднання різної хімічної природи, вільні обривати ланцюг реакцій вільнорадикального перекисного окислення або безпосередньо руйнувати молекули перекисів, а також ущільнювати структури мембран, що зменшує доступність кисню до ліпідів. До групи антиоксидантів, здатних гальмувати неферментативне перекисне окислення ліпідів, відноситься ряд вітамінів, серед яких найбільше значення мають токоферол, аскорбінова кислота, убіхінон [А.М. Шиллов, 2004 р., І.В. Неверов, 2001р.].

Так, наприклад, вітамін Е (α -токоферол) стабілізує мембранні структури, в яких відбуваються процеси вільнорадикального окислення, пригніблює утворення ліпоперекисей, розриває ланцюг вільнорадикального окислення шляхом нейтралізації вільних радикалів у момент їх утворення. Володіючи жиророзчинністю, α -токоферол здатний вбудовуватися в ліпідний шар мембран і надавати тим самим мембранозахисну і мембраностабілізуючу дію. Як лікарський засіб використовують синтетичний препарат токоферолу під назвою α -токоферолу ацетат. Схема терапії: вітамін Е призначається внутрішньо в капсулах по 0,2мл 50% розчину тричі на день впродовж 20-30 днів або внутрішньом'язово по 1,0мл 10% масляного розчину 1 раз на день впродовж 20 днів [Неверов В.І. - Місце антиоксидантів в комплексній терапії немалодих хворих ІХС. - Російський медичний журнал. - Т.9. - №18. - 2001.].

Даний спосіб лікування ДХСН є найбільш близьким до того, що заявляється по технічній суті та результату, який може бути досягнутий, тому його обрано в якості прототипу.

Основним недоліком способу прототипу, а також відомих аналогів є їх недостатня ефективність, обумовлена тривалістю досягнення необхідного терапевтичного ефекту, що в випадку ДХСН не дозволить отримати швидкий результат, скоротити термін госпіталізації, поліпшати за короткий термін функціональні властивості міокарду.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу забезпечити швидкий антиоксидантний ефект при загостренні хронічної серцевої недостатності.

Задача, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі лікування декомпенсованої хронічної серцевої недостатності, що включає призначення інгібіторів АПФ, β -блокаторів, діуретиків, серцевих глікозидів, антиоксидантів, згідно з корисною моделлю, в якості антиоксиданту призначають корвітин по 0,5г, внутрішньовенно крапельно, 1 раз на день курсом до покращання клінічних показників.

Корвітин - це водорозчинна форма нетоксичного біофлавоноїду кверцетину, що впливає на активність ферментів, що приймають участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпазу, циклооксигеназу), впливає на утворення вільних радикалів, продукцію і метаболізм оксиду азоту, запобігає збільшенню внутрішньоклітинного кальцію в тром-

боцитах і гальмує їхню агрегацію [О.О. Мойбенко, Н.П. Максютіна і співавт., 2000]. Крім того, антиоксидантний ефект кверцетину також обумовлений його властивістю активувати ферменту антиоксидантного захисту організму, за своїми антиоксидантними показниками він кращий за токоферол, ретинол [Constant J., 1997]. Лікарські форми кверцетину зменшують порушення колатерального кровообігу в серці, поліпшують гемодинаміку, чинять протиоваритмічну дію, гальмують агрегацію тромбоцитів, сприяють зменшенню утворенню лейкоцитів В4, С4, Е4, що викликають могутню вазоконстрикторну дію і викликають погіршення коронарного кровотоку, сприяють збільшенню рівня оксиду азоту в ішемізованих тканинах, а також підвищенню загальної скорочувальної здатності міокарда. Препарат ефективно попереджає збільшення кінцево-діастолічного і кінцево-сistolічного обсягів лівого шлуночка, що є маркерами його функціональної недостатності. [О.О. Мойбенко, Н.П. Максютіна і співавт., 2000, А.Н. Пархоменко, С.М. Кожухов, 2003].

Спосіб виконують наступним чином: корвітин призначають в перший день госпіталізації по 0,5г на 50,0мл фізіологічного розчину, внутрішньовенно крапельно, 1 раз на день до покращання клінічних показників. Крім того, пацієнт отримує стандартну терапію для лікування ДХСН (діуретики, серцеві глікозиди, інгібітори АПФ, β -блокатори).

Спосіб, що заявляється, ілюструють наступні приклади клінічного використання.

Приклад 1

Хворий Т., 67 років, госпіталізований до кардіологічного відділення. При госпіталізації скаржився на задишку при підйомі по сходах на 2 поверх, періодичне серцебиття, швидку втомлюваність.

П'ять років тому переніс гострий інфаркт міокарду. Періодично приймає карведілол, еналаприл, асперкард. Погіршення стану спостерігається на протязі останнього тижня.

Об'єктивно: стан відносно задовільний. Шкіряні покрови і слизові оболонки звичайного кольору, легкий ціаноз губ. Периферичних набряків немає. Над легеньми ясний перкуторний тон, аускультивно - везикулярне дихання. Межі серця розширені вліво на 1,0см. Тони серця приглушені, на верхівці - систолічний шум, ритм правильний, ЧСС 96 ударів за 1 хвилину, пульс задовільних якостей, АТ - 120/80мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Печінка не збільшена.

Клінічні аналізи крові та сечі, рівень глюкози в крові, протеїнограма, мочеви́на, креатинин в межах норми.

Ліпідіограма: загальний холестерин 6,98ммоль/л, α -холестерин (ХС ЛПВЩ) 1,89ммоль/л, коефіцієнт атерогеності 2,6, тригліцериди 3,06ммоль/л, ХС ЛПНЩ 3,713ммоль/л, ХС ЛПДНЩ 1,377ммоль/л, фенотип дисліпоротейдемії IV.

ЕКГ: порушення процесів реполяризації в області задньої стінки.

Ехокардіографія: КДД 4,56см, КДО 92,8см³, КСД 3,44см, КСО 47,6см³, ТЗСЛШ_д 1,48см, ТМШП_д 1,24см, ФВ 48,7%. Зон гіпо - і акінезії немає.

Діагноз: ІХС: постінфарктний (2000р.) кардіосклероз. Атеросклероз аорти, коронарних судин. СН II-Аст. Гіпертонічна хвороба IIIст.

Хворому було призначено таке лікування: периндоприл, карведілол, вазіліп, аспекард, фуросемід. З першого дня госпіталізації хворий отримував вітамін Е внутрішньом'язово по 1,0мл 10% масляного розчину 1 раз на день впродовж 20 днів.

Після закінчення курсу було відмічено зменшення КДО з 92,8см до 54,4см³ та КСО з 47,6см³ до 30,1см³, що обумовило зростання фракції викиду з 48,7% до 54,7%, тобто на 12,3%.

Приклад 2

Хворий 3., 54 років госпіталізований до кардіологічного відділення зі скаргами на періодичний давляче - пекучий біль за грудниною, що виникає 8-10 раз на добу при незначній фізичній нарузі (ходьба на 50-100м або підйом на 1 поверх), іррадіює в шию та під ліву лопатку, супроводжується задишкою та серцебиттям; крім цього хворий скаржився на головний біль, головокружіння, набряки нижніх кінцівок. Погіршення стану відмічає на протязі останніх 2-х тижнів на тлі підвищення цифр АТ.

З анамнезу відомо, що на протязі 20 років хворий страждає на гіпертонічну хворобу з максимальними цифрами АТ 220/100мм рт.ст. В 2001 році переніс гострий інфаркт міокарду, після чого був признаний інвалідом II групи. Багато разів лікувався стаціонарно, останній раз - 1 рік тому. Постійно приймає еналаприл. 10 років тому у пацієнта було діагностовано цукровий діабет, в зв'язку з чим він отримує діабетон MR.

При об'єктивному огляді: стан середньої тяжкості, хворий підвищеного харчування, гіперстенічного конституціонального типу. Шкіра помірно бліда, значний ціаноз губ, задишка при розмові. Набряки гомілок. Над легенями ясний легеневий звук. Аускультативно на фоні дещо послабленого везикулярного дихання поодинокі сухі хрипи в нижніх відділах легень. Межі серця розширені вліво на 1,5см. Тони серця приглушені, ритмічні, над аортою вислуховується акцент II тону та систолічний шум. ЧСС=80уд за хвилину, пульс задовільного наповнення та напруги. АТ_{sin}170/100мм рт.ст., АТ_{dex}160/100мм рт.ст. Живіт збільшених розмірів, за рахунок збільшення підшкірно - жирової клітчатки, при пальпації м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги.

Консультований окулістом, ендокринологом, невропатологом, хірургом.

Клінічні аналізи крові та сечі без особливостей. Цукор крові 12,9ммоль/л.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок 83г/л, β-ліпопротеїди 130опт. од, мочевино 6,0ммоль/л, креатинин 0,095мкмоль/л, АсТ 2,0мкмоль/(чл), АлТ 1,97мкмоль/(чл).

Коагулограма: протромбін 84%, час рекальцифікації плазми 43 секунди, толерантність плазми до гепарину 13 хвилин, концентрація фібриногену 5,55г/л, тромботест VIIст, фібриноген Б 2(+).

Ліпидограма: загальний холестерин 7,69ммоль/л, α-холестерин (ХС ЛПВЩ) - 1,27ммоль/л, коефіцієнт атерогенності 4,5, триглі-

цериди 4,65ммоль/л, ХС ЛПНЩ 4,3275ммоль/л, ХС ЛПДНЩ 2,0925ммоль/л.

Рентгенограма: вогнищево - інфільтративних змін немає. Легеневий малюнок посилений у верхніх відділах, корені тяжисті, але структурні. У нижніх відділах малюнок збагачений та дещо деформований. Серце - розширене вліво, аорта подовжена, щільна.

Електрокардіограма: Гіпертрофія міокарду лівого шлуночка з ознаками його систолічного перенавантаження. Порушення процесів реполяризації в задній стінці лівого шлуночка.

Ехокардіографія: КДД 6,72см, КДО 231,5см³, КСД 5,08см, КСО 154,3см³, ТЗСЛШ_д 1,3см, ТМШП_д 1,26см, ФВ 33,3%. Гіпокінезія в задній стінці.

Діагноз: ІХС: стабільна стенокардія II функціонального класу. Постінфарктний (2001р.) кардіосклероз. Атеросклероз аорти, коронарних судин. СН II-А ст. Гіпертонічна хвороба IIIст. Цукровий діабет, II тип, перебіг середньої важкості. Дісциркуляторна енцефалопатія IIст з лікворно-венозною дістезією, вестібуло-атактичний синдром.

Хворий отримував таке лікування: каптоприл, аторвастатін, аспікард, індапен, атенолол, фуросемід, аспаркам, гепарин, строфантин внутрішньовенно з подальшим переходом на пероральний прийом дігосину.

Додатково пацієнту було призначено корвітин по 0,5г на 50мл фізіологічного розчину, внутрішньовенно, крапельно, №5, кожен день.

Наприкінці лікування було відзначено, що напади стенокардії виникають 2-3 рази на добу при фізичному навантаженні (підйом на 2-3-й поверх), задишка також виникає тільки при фізичній нарузі (довге ходіння, або підйом на 2-3-й поверх), набряки зникли, головний біль не турбує, зберігається легке головокружіння. АТ стабільний, на рівні 150/90мм рт.ст.

На тлі прийому корвітину покращилися показники ліпидограми: зменшився рівень загального холестерину (до 6,01ммоль/л), зріс вміст α-холестерину (до 2,7ммоль/л), коефіцієнт атерогенності складав 2,7, проти 4,5 до початку прийому препарату.

На 22 день лікування були вивчені показники внутрішньосерцевої гемодинаміки які змінилися таким чином: КДО зменшився з 321,5см³ до 192,4см³, КСО - з 154,3см до 102,5см³, відповідно до цього зросла фракція викиду на 29,4% і становила 43,1%.

В даному випадку у хворого зі стабільною стенокардією III функціонального класу, яка перебігає на тлі постінфарктного кардіосклерозу та гіпертонічної хвороби відмічалось зростання проявів серцевої недостатності, що виявлялося у вираженій задишці, яка виникала при незначній фізичній нарузі та появі набряків нижніх кінцівок. Призначена хворому загальноприйнята схема лікування - (β-блокатори, інгібітори АПФ, сечогінні, серцеві глікозиди - не дала значного поліпшення його стану, але включення до схеми лікування корвітину призвело до значного зменшення проявів серцевої недостатності на тлі покращення внутрішньосерцевої гемодинаміки.

