



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53293 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61K 47/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ З ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

1

(21) u201010383

(22) 26.08.2010

(24) 27.09.2010

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) ДЗЯК ГЕОРГІЙ ВІКТОРОВИЧ, ВАСИЛЕНКО АНАТОЛІЙ МИТРОФАНОВИЧ, ШЕЙКО СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) ШЕЙКО СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

(57) Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності з проявами анемічного синдрому у людей похилого віку, що включає призначення кандесартану в дозі 16 мг на добу, який **відрізняється** тим, що додатково при рівні гемоглобіну 100-120 г/л призначають заліза II фумарат по 305 мг перорально

2

льно 2 рази на добу до нормалізації рівня гемоглобіну і з подальшим прийомом протягом трьох місяців, а при рівні гемоглобіну нижче 100 г/л призначають введення гідроксиду заліза III по 2 мл внутрішньом'язово 1 ін'єкцію через добу до досягнення сумарної індивідуально розрахованої дози препарату з подальшим переходом на пероральний прийом заліза II фумарату за вищезазначеною для нього схемою, причому при рівні еритропоєтину поза границею значення 4,3-32,9 ммоль/л призначають епоєтин-β по 0,3 мл підшкірно 1 ін'єкцію на 3 доби, а надалі - 1 ін'єкцію на тиждень до нормалізації рівня гемоглобіну.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології і може бути використана в лікуванні хронічної серцевої недостатності з проявами анемічного синдрому у людей похилого віку.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) поширюється пропорційно до віку - від 1-3% серед 50-річних осіб до 8-14% у людей старших за 70 років. Лікування ХСН у людей похилого віку має певні особливості. ХСН у літніх людей зумовлена переважно діастолічними розладами, коли фракція викиду лівого шлуночка є відносно збереженою. Вікові зміни внутрішніх органів впливають на фармакодинаміку ліків [Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність у хворих похилого віку: особливості патогенезу, діагностики та фармакотерапії // Серце і судини. -2005. -№2].

За останні 50 років були розроблені три основні концепції патогенезу ХСН: кардіоренальна, кардіо-циркуляторна і нейро-гуморальна. Кожна концепція відповідає певному етапу в розумінні суті ХСН і знаходить своє місце у підходах до лікування хворих з ХСН. Сьогодні для лікування ХСН рекомендовані такі основні групи препаратів: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори β-адренорецепторів, антагоністи альдостерону, антагоністи рецепторів ангіотензину II, діуретики, дигоксин. Крім того, при лікуванні окремих категорій хворих з систолічною ХСН можуть бути також використані нітропрепарати,

ряд неглікозидних іотропних засобів, антитромботичні, антиаритмічні препарати та антикоагулянти.

Використання іАПФ є золотим стандартом лікування ХСН. При цьому базисна терапія включає діуретики, дезагреганти, статини, метаболічні препарати [Воронков Л.Г. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности. /Пособие для врачей. -К.- Четверта хвиля.- 2003. -68с.].

Останнього часу в лікуванні ХСН застосовують нейрогуморальні антагоністи - антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРАII). Серед існуючих АРАII кандесартан на сьогоднішній день має найбільший рівень клінічних доказів щодо доцільності застосування при ХСН. Кандесартан призначають 1 раз на добу у початковій дозі 4 мг, подвоюючи її у подальшому кожні два тижні до досягнення цільової (32 мг на добу) або максимально переносної [Воронков Л.Г., Ковалевська Л.А. Кандесартан у лікуванні хворих із хронічною серцевою недостатністю. Огляд можливостей та власний досвід //УКЖ - 2005 -№ 3].

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається в лікуванні ХСН у хворих похилого віку є спосіб, що включає призначення кандесартану в дозі 16 мг на добу [Пат. Укр. 13168U, МПК (2006) А61К31/00, бюл. Промислова власність. -2006. -№3]. Кандесартан нормалізує

U
(13)
53293
(11)
UA
(19)

дисфункцію ендотелію, забезпечує нормальну функцію гладкої мускулатури судинних стінок, регулює рівень артеріального тиску, коронарний та органний кровотік.

Проте відомий спосіб має суттєвий недолік. При його використанні у хворих похилого віку при ХСН не враховується наявність проявів анемічного синдрому (АС), що розвивається у хворих з ХСН, і за даними епідеміологічних досліджень зустрічається у близько 79% хворих [Арутюнов Г.П. Анемія у больных с ХСН /Сердечная недостаточность. -2003р.- Том 4. -№ 5].

Анемічний синдром погіршує перебіг ХСН, що призводить до підвищення функціонального класу (ФК) ХСН за NYHA (Функціональна класифікація хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) та зниження виживаності хворих.

Патогенез АС, що є проявом ХСН, недостатньо вивчений. В якості можливих патогенетичних механізмів розвитку анемії при ХСН розглядається гемодилуція, порушення функції нирок (гіпоксія нирок), активація прозапальних цитокінів, порушення функції кісткового мозку, залізодефіцит, обумовлений віковими змінами в організмі. Порушення всмоктування, протеїнурія також призводять до розвитку дефіциту заліза. Літературні дані свідчать, що аспірин здатний прискорювати прогресування анемії і хронічної серцевої недостатності. Тому рекомендований тільки еуволемічним хворим із стабільною стенокардією. [McClellan W.M. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study /J.Am.Soc.Nephrol.- 2002.- Vol.13. -P.1928-1936]. Особливу увагу заслуговує можливість розвитку анемії на фоні прийому ІАПФ, тому що призначення хворим інгібіторів АПФ призводить до зниження рівня ендогенного еритропоєтину [Sisa D.S. Pharmacotherapy in congestive heart failure: ACE inhibitors and anemia in congestive heart failure /Congest.Heart Fail.- 2000.- Vol.6. -№6. - P.330-332].

Також активація прозапальних цитокінів, зокрема фактору некрозу пухлини (ФНП), здатного викликати не тільки імуносупресію, а й порушення синтезу ниркового еритропоєтину (ЕРП), порушує функцію кісткового мозку, викликає порушення еритропоезу. ФНП знижує також чутливість рецепторів до ЕРП, порушує засвоєння заліза та сприяє розвитку так званої анемії хронічного захворювання [J.George et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure. Comparison with neurohormonal and inflammatory markers. /Arch.Intern.Med.- 2005.- Vol.165(11).- P.1304-1309].

Лікування хворих з ХСН та проявами АС із застосуванням тільки стандартної базисної терапії не призводить до нормалізації рівня гемоглобіну. В той час, як анемія ускладнює перебіг серцево-судинних захворювань та сприяє прогресуванню ХСН. За даними Фремінгемського дослідження анемія є незалежним фактором ризику при ХСН (Kanel W. Epidemiology and prevention of cardiac

failure: Framingham Study insights /Eur.HeartJ. - 1987. -Vol.8. -P.23-29).

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити такий спосіб лікування хронічної серцевої недостатності з проявами АС у хворих похилого віку, в якому шляхом корекції анемії запобігають прогресуванню серцевої недостатності та прискорюють перехід функціонального класу ХСН в менший, за рахунок прискорення підвищення рівня гемоглобіну в крові до 120 г/л (його нормалізації), усунування залізодефіциту та покращення функції еритропоезу.

Поставлена задача вирішується тим, що у спосіб лікування хронічної серцевої недостатності з проявами анемічного синдрому у людей похилого віку, що включає призначення кандесартану в дозі 16 мг на добу, відповідно до корисної моделі, додатково при рівні гемоглобіну 100-120 г/л призначають заліза ІІ фумарат по 305 мг перорально 2 рази на добу до нормалізації рівня гемоглобіну і з послідуємим прийомом протягом трьох місяців, а при рівні гемоглобіну нижче 100 г/л призначають введення гідроксиду заліза ІІІ по 2 мл внутрішньом'язово 1 ін'єкцію через добу до досягнення сумарної індивідуально розрахованої дози препарату з послідуємим переходом на пероральний прийом заліза ІІ фумарат за вище зазначеною для нього схемою, причому при рівні еритропоєтину поза границею значення 4,3-32,9 ммоль/л призначають епоетин-β по 0,3 мл підшкірно 1 ін'єкцію на 3 доби, а подалі - 1 ін'єкцію на тиждень до нормалізації рівня гемоглобіну.

Епоетин бета (епоетин-β) за своїм амінокислотним і вуглеводним складом ідентичний еритропоєтину, виділеному із сечі хворих, що страждають на анемію. Епоетин-β після внутрішньовенного і підшкірного введення збільшує число еритроцитів, ретикулоцитів і рівень гемоглобіну, а також швидкість включення заліза у клітини, не впливає на лейкопоез. Враховуючи відсутність білка в своєму складі, даний препарат запобігає можливим алергічним та імунотенні реакції та спрощує зберігання препарату.

Заліза ІІ фумарат містить збалансований комплекс життєво важливих вітамінів, заліза і мінералів, які необхідні для кровотворення, а також для задоволення підвищених потреб в них при наявності залізодефіциту. 305 мг заліза ІІ фумарату еквівалентні 100 мг елементного заліза. Після перорального прийому залізо достатньо абсорбується, головним чином, в дистальному відділі тонкого кишківника, максимальна концентрація заліза в крові досягається приблизно через 4 години і зберігається на підвищеному рівні протягом 24 годин.

Гідроксид заліза ІІІ збільшує концентрацію гемоглобіну швидше порівняно з пероральним прийомом солей заліза ІІ, оскільки кінетика включення заліза в гемоглобін залежить не від способу введення, а від валентності заліза. Тому гідроксид заліза ІІІ застосовується для швидкого відновлення дефіциту заліза, оскільки залізо, що входить до його складу трьохвалентне. Тільки вільні іони Fe^{3+} (трьохвалентного заліза) стимулюють утворення глобіну, що сприяє підвищенню рівня гемоглобіну.

З цього приводу лікування АС у хворих з рівнем гемоглобіну, нижчим 100 г/л починають з внутрішньом'язового введення гідроксиду заліза ІІІ. Як підтримуючу терапію використовують більш зручний для амбулаторного прийому пероральне застосування заліза ІІ фумарат, оскільки в шлунково-кишковому тракту залізо всмоктується в двохвалентному вигляді, в гемоглобіні воно також знаходиться тільки в двохвалентному вигляді.

Спосіб лікування здійснюють наступним чином. В комплекс стандартної терапії хворого з ХСН замість ІАПФ включають антагоніст рецепторів ангіотензину ІІ - кандесартан (в Україні представлений препаратом Кандесар) по 16 мг на добу щоденно. Аспірин призначали тільки еуволімічним хворим із стабільною стенокардією. При рівні гемоглобіну 100-120 г/л призначають заліза ІІ фумарат (в Україні представлений препаратом Ранферон-12, що в своєму складі містить вітамін В12 та фолієву кислоту, які необхідні для ефективного еритропоезу) по 305 мг 2 рази на добу до нормалізації рівня гемоглобіну з послідовним прийомом в якості підтримуючої терапії протягом 3-х місяців.

При рівні гемоглобіну нижче 100 г/л корекцію анемії починають з внутрішньом'язового введення гідроксиду заліза ІІІ (в Україні представлений препаратом Феррум-Лек, кожна ампула якого (2,0 мл) містить 100 мг заліза у вигляді полімальтозного комплексу гідроксиду заліза ІІІ) по 2,0 мл через добу до досягнення сумарної індивідуально розрахованої дози препарату з послідовним переходом на пероральний прийом заліза ІІ фумарат за вищезазначеною для нього схемою.

Кількість необхідних ін'єкцій полімальтозного комплексу гідроксиду заліза ІІІ розраховують виходячи із сумарної індивідуальної дози (Компендіум 2009 - Лекарственные препараты //Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.:МОРИОН. - 2009). Сумарну дозу препарату визначають, враховуючи загальний дефіцит заліза (ЗДЗ) за формулою:

$ЗДЗ = 3ВГ + ДЗ$, де: 3ВГ - залізо включене в гемоглобін, мг; ДЗ - депоноване залізо, яке при масі тіла >35 кг = 500 мг.

Рівень заліза включеного в гемоглобін розраховували за формулою:

$3ВГ = 0,24 \cdot М \cdot (ЦЗГ - ДРГ)$, де 0,24 - коефіцієнт; М - маса тіла, кг; ЦЗГ - цільове значення рівня гемоглобіну, яке при масі тіла >35 кг = 150 г/л; ДРГ - дійсний рівень гемоглобіну, г/л.

Загальну кількість ампул (ЗКА) на курс лікування розраховували за наступною формулою: $ЗКА = ЗДЗ / 100$, де 100 - вміст заліза в 1 ампулі.

Перед першим прийомом терапевтичної дози Феррум-Леку визначали його переносимість введенням тест-дози 1/4 вмісту ампули препарату (25 мг) і спостерігали за хворим 15 хвилин. При відсутності небажаних ефектів вводили останню частину початкової добової дози.

При значеннях рівня ЕРП нижчих 4,3 ммоль/мл та вищих 32,9 ммоль/мл призначають епоетин-β (в Україні представлений препаратом Рекормон) по 0,3 мл (2000 міжнародних одиниць (МО)) підшкірно 1 ін'єкція на 3 доби (3-5 ін'єкцій на курс лікування в умовах стаціонару). Потім по 0,3

мл (2000 МО) епоетину-β підшкірно 1 ін'єкцію на тиждень до нормалізації рівня гемоглобіну. В середньому призначають 8-10 ін'єкцій на курс лікування. Терапію епоетин-β проводили під контролем артеріального тиску, вмісту тромбоцитів та рівня калію в сироватці крові. Витримували тактику підвищення гемоглобіну на 10-15 г/л протягом місяця, запобігаючи можливі тромбоемболічні ускладнення.

Середня тривалість лікування складає $14,5 \pm 2,1$ днів в стаціонарі кардіологічного або терапевтичного відділень та 3 місяці наступної підтримуючої терапії в амбулаторних умовах.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення способу лікування хронічної серцевої недостатності з проявами анемічного синдрому у хворих похилого віку з можливістю досягнення вищезазначеного технічного результату, полягають в наступному.

В протокол дослідження було включено 207 хворих (159 жінок та 48 чоловіків) з ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (ФВ >45%) та 102 хворих (79 жінок та 23 чоловіків) зі зниженою ФВ ЛШ та рівнем гемоглобіну крові <120 г/л.

Групу порівняння склали 34 хворих похилого віку (9 чоловіків та 28 жінок) з ХСН ішемічного генезу ІІ-ІV ФК за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) без АС. Контрольну групу склали 30 пацієнтів (7 чоловіків та 23 жінки) того ж віку без ознак ХСН та анемії.

Із дослідження були виключені хворі з анемією попередньою до ХСН, анемією, зумовленою гемодилуцією, гострим коронарним синдромом, патологією шлунково-кишкового тракту, хронічною хворобою нирок, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічними обструктивними захворюваннями легень, аутоімунними захворюваннями.

Всім хворим лікування хронічної серцевої недостатності проводили згідно стандартів. Замість інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в лікувальний комплекс включали антагоніст рецепторів ангіотензину ІІ-кандесартан. Аспірин в лікувальний комплекс включали тільки еуволімічним хворим із стабільною стенокардією.

Корекцію АС проводили з урахуванням рівня гемоглобіну, ниркового еритропоетину, а також рівня сироваткового заліза та рівня феритину. Хворим з ХСН ІІ-ІІІ ФК при нормальному рівні ЕРП (37,4% хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та 8,3% хворих зі зниженою ФВ ЛШ), рівні гемоглобіну 100-120 г/л, зниженому рівні сироваткового заліза і зростанні феритину з метою корекції АС призначали препарати заліза.

У 49,5% хворих похилого віку з ІІ-ІV ФК ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та 50,0% хворих з ІІІ-ІV ФК ХСН зі зниженою ФВ ЛШ при рівні гемоглобіну <100 г/л, рівень ниркового ЕРП був нижче норми ($3,17 \pm 0,75$ ммоль/мл). Лікування анемічного синдрому у цих хворих проводили із застосуванням препаратів заліза та епоетину-β.

Хворим зі збереженою ФВ ЛШ (13,1%) з концентрацією ЕРП в сироватці крові $102,43 \pm 30,71$ ммоль/мл та хворим зі зниженою ФВ ЛШ (41,7%) з

рівнем ниркового ЕРП вище $136,5 \pm 15,0$ ммоль/мл та наявністю ознак істинного залізодефіциту для корекції АС призначали як препарати заліза, так і епоетин- β . В лікувальний комплекс включали заліза II фумарат в комбінації з вітаміном В12 та фолієвою кислотою (Ранферон 12). Ранферон 12 призначали перорально по 305 мг 2 рази на добу протягом 3-х місяців. Хворим з рівнем гемоглобіну нижче 100 г/л корекцію анемії починали з внутрішньом'язового введення гідроксиду заліза III (Феррум-Лек) по 2,0 мл через добу до досягнення сумарної індивідуально розрахованої дози препарату з послідовним переходом на прийом заліза II фумарату по 305 мг двічі на добу до нормалізації рівня гемоглобіну (в середньому до 3-х місяців).

При значеннях рівня ЕРП нижчих 4,3 ммоль/мл та вищих 32,9 ммоль/мл для корекції АС призначали епоетин- β (Рекормон) по 0,3 мл (2000 МО) підшкірно 1 ін'єкцію на 3 доби (3-5 ін'єкцій на курс лікування в умовах стаціонару). Потім по 0,3 мл (2000 МО) епоетину- β підшкірно 1 ін'єкцію на тиждень до нормалізації рівня гемоглобіну до 120 г/л. В середньому призначали 8-10 ін'єкцій на курс лікування. Поряд з цим пацієнт продовжував приймати заліза II фумарат перорально по 305 мг двічі на добу. Підтримуюча терапія включала: заліза II фумарат перорально по 305 мг двічі на добу до 3-х місяців під контролем рівня гемоглобіну.

Середня тривалість лікування складала $14,5 \pm 2,1$ днів в стаціонарі кардіологічного або терапевтичного відділень та 3 місяці наступної підтримуючої терапії в амбулаторних умовах. Цільовий рівень гемоглобіну крові становив 120 г/л і більше.

Обстеження хворих проводили до лікування та після трьох місяців лікування. Після лікування рівень гемоглобіну у хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ з II, III і IV ФК та у хворих зі зниженою ФВ ЛШ з II, III і IV ФК підвищився відповідно на 21,2%, 22,6% і 33,4% та на 21,1%, 23,6% і 32,0%. Рівень сироваткового заліза у хворих з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ з II, III і IV ФК та у хворих зі зниженою ФВ ЛШ з II, III і IV ФК збільшився відповідно на 20,8%, 38,1% і 52,4% та на 16,8%, 34,1% і 52,9%.

Приклад №1. Пацієнт К., 67 років. 14.05.10 був госпіталізований в кардіологічне відділення 2-ї клінічної лікарні зі скаргами на задишку при виконанні незначних фізичних навантажень, сухий непродуктивний кашель, що посилювався в горизонтальному положенні, виражену слабкість, серце-

цебиття, набряки нижніх кінцівок. Страждає ішемічною хворобою серця протягом 7-ми років. Три роки тому переніс інфаркт міокарда. Хронічну серцеву недостатність діагностовано протягом 6-ти років. АС діагностовано протягом 4-х років (рівень гемоглобіну - 90 г/л). При об'єктивному дослідженні: шкіра бліда, акроціаноз, над легенями притуплення перкуторного звуку. При аускультатії на тлі ослабленого дихання крепітація, переважно в нижніх відділах. Тони серця приглушені, тахікардія, частота серцевих скорочень - 107 за хвилину, артеріальний тиск 140/100 мм рт.ст.

З метою лікування ХСН призначена стандартна базисна терапія. Замість іАПФ в лікувальний комплекс включено кандесартан в дозі 16 мг. Додатково призначено гідроксид заліза III по 2 мл через добу до досягнення сумарної індивідуально розрахованої дози препарату з послідовним переходом на пероральний прийом заліза II фумарату (Ранферон-12) по 305 мг двічі на добу та епоетин- β (Рекормон) по 2000 МО підшкірно 1 ін'єкція на 3 доби - 3 ін'єкції на курс лікування в умовах стаціонару. В амбулаторних умовах хворий продовжував приймати по 2000 МО епоетину- β підшкірно 1 ін'єкція на тиждень. Тривалість лікування склала 15 днів в стаціонарі кардіологічного відділення та 3 місяці в амбулаторних умовах. Вже через 1 місяць зареєстрована позитивна динаміка клінічного стану хворого: зменшилась задишка, загальна слабкість, збільшилась толерантність до фізичних навантажень. При аускультатії легень зменшилися застійні явища. Зареєстрована нормалізація рівня гемоглобіну (з 90 г/л рівень гемоглобіну підвищився до 122 г/л), об'єктивно задокументовано перехід III ФК ХСН в II ФК за NYHA.

Таким чином, після проведеного клінічного дослідження, запропонованого способу лікування ХСН з проявами анемічного синдрому у хворих похилого віку доведена можливість його використання в клінічній медицині, кардіології, геронтології. Спосіб, що заявляється, забезпечує досягнення позитивного результату, а саме, запобігає прогресуванню ХСН, на 28-29 днів прискорює підвищення рівня гемоглобіну крові до 120 г/л, на 25-27 днів прискорює перехід IV ФК ХСН в III ФК, а III ФК в II ФК за NYHA. Даний спосіб лікування дає змогу зменшити частоту серцево-судинних ускладнень, інвалідизацію та економічні затрати.