



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58805 (13) A

(51) 7 A61K31/00,G01N33/48

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

(54) СПОСІБ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

2

(21) 2002108547

(22) 28 10 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Мала Любов Трохимівна, Ушкварок Лілія Борисівна, Рудик Юрій Степанович, Зосімов Анатолій Миколаєвич

(73) ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб патогенетичного лікування та вторинної профілактики хронічної серцевої недостатності (ХСН), який полягає в призначенні лікарських препаратів, що блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) на тлі базової

терапії під контролем результатів біохімічних досліджень до та в динаміці лікування, який відрізняється тим, що як лікарський препарат призначають антагоніст рецепторів ангіотензину II, як біохімічний критерій визначають рівень альдостерону в плазмі крові, "стартову" дозу препарату призначають в залежності від рівня альдостерону в плазмі крові хворого до лікування, а в динаміці лікування, яке продовжується не менш 1 року, рівень альдостерону визначають в плазмі крові через 1 добу, а далі кожен місяць від початку лікування, і в залежності від рівня альдостерону у ці періоди корегують дозу препарату

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до кардіології та може бути використаний у стаціонарних та амбулаторних умовах для довготривалого (не менш 1 року) лікування хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) та вторинної профілактики хвороби.

Важливим ланцюгом патогенезу ХСН, маркером наявності та тяжкості захворювання є активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

У якості патогенетичного лікування ХСН в останні 10-15 років широко використовуються інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) (Мареев В.Ю. Новые возможности в лечении сердечной недостаточности. Полная блокада нейрогуморальных систем // Кардиология - 1999 - №12 - С 4-9, Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челмакина С.М., Балтаева Р.У., Беленков Ю.Н. Способны ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? // Кардиология - 1999 - №2 - С 27-34).

Загальним недоліком відомих способів є те, що із-за наявності альтернативних шляхів утворення ангіотензину II дана група препаратів не може довготривало контролювати активність РА-

АС. Також слід відмітити відсутність можливості індивідуального підбору дози препарату з урахуванням активності РААС.

Відомий також "Спосіб диференційованого лікування хронічної недостатності кровообігу" (див. Патент України №24152А МПК G01N33/49, A61B10/00, опублікований 07.07.98, заявник інститут терапії АМНУ) - прототип, який полягає у тому, що для лікування ХСН призначають лікарський препарат, який блокує РААС, а саме ІАПФ, на тлі базової терапії (серцеві глікозиди, фуросемід), дозу якого підбирають під контролем результатів біохімічних досліджень до та після курсу лікування, яке продовжується продовж 1 місяця. У якості біохімічного критерію визначають вміст ендотеліну в плазмі крові. І в залежності від значення цієї величини індивідуально підбирають хворому добову дозу ІАПФ.

Недоліком прототипу є

- відсутність довготривалого контролю активності РААС,
- неспецифічність біохімічного критерію, тому що рівень ендотеліну відображає функцію ендотелію, а не активність РААС,
- відсутність корекції дози препарату в динаміці лікування.

В основу винаходу поставлена задача розробити такий спосіб патогенетичного лікування та

(19) UA (11) 58805 (13) A

вторинної профілактики ХСН, у якому необхідно здійснити довготривалий контроль активності РААС, що забезпечить можливість об'єктивно-обґрунтовано визначити "стартову" дозу препарату до лікування та можливість корегувати дозу препарату у динаміці лікування, що, в свою чергу, забезпечить попередження прогресування ХСН

Ця задача вирішується у запропонованому способі, який полягає в призначенні лікарських препаратів, що блокують РААС на тлі базової терапії під контролем результатів біохімічних досліджень до та в динаміці лікування

Відрізняючими ознаками, у порівнянні з прототипом, є

- у якості лікарського препарату призначають антагоніст рецепторів ангіотензину II,
- у якості біохімічного критерію визначають рівень альдостерону в плазмі крові,
- "стартову" дозу препарату призначають в залежності від рівня альдостерону в плазмі крові хворого до лікування,
- в динаміці лікування, яке продовжується не менш 1 року, рівень альдостерону визначають в плазмі крові через 1 добу, а далі кожен місяць від початку лікування,
- в залежності від рівня альдостерону у ці періоди корегують дозу препарату

Призначення у якості лікарського препарату антагоністу рецепторів ангіотензину II (АРА II), а саме лозартану, дозволяє здійснити блокування РААС на рівня ангіотензинових рецепторів першого типу, що у порівнянні з ІАПФ дає більш повну блокаду ефектів ангіотензину II. Крім цього, завдяки тому, що АРА II не впливають на ангіотензинперетворюючий фермент, відсутні такі побічні реакції ІАПФ, як кашель, кропивниця, ангіоневротичний набряк

Визначення у якості біохімічного критерію рівня альдостерону в плазмі крові хворого обумовлено тим, що цей критерій є специфічним, а саме він безпосередньо відображає активність РААС. Рівень альдостерону плазми крові є прогностично несприятливим фактором розвитку ХСН (Белоусов Ю.Б., Упницький А.А., Ханина Н.Ю. Антагоніст рецепторів ангіотензіну II ірбесартан в ліцензії хронічної серцевої недостаточності // Кардиология - 2000, №10 - С 88-91, Рябенко Д.В. Влияние на нейрогуморальные системы - современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности // Укр Кардіол Журнал - 1997, № 3 - С 93-94)

Визначення рівня альдостерону в плазмі крові до лікування дозволяє призначити об'єктивно-обґрунтовану "стартову" дозу препарату. А в динаміці лікування, яке продовжується не менш 1 року, визначення рівня альдостерону в плазмі крові (через 1 добу, а далі кожен місяць від початку лікування) дає можливість контролю активності РААС та корекції доз препарату

Ступінь вірогідності способу - 95-97%

Дослідження запропонованим способом були проведені в Інституті терапії АМНУ. Було обстежено 45 хворих ІІ-ІІІ стадії ХСН (по класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів)

Запропонований спосіб патогенетичного лікування та вторинної профілактики ХСН здійс-

нюють таким чином

1 Лікування ХСН здійснюють шляхом призначення лікарських препаратів, які блокують РААС, на тлі базової терапії (серцеві глікозиди, фуросемід, нітрати). Лікування здійснюють під контролем біохімічних досліджень до та в динаміці лікування

2 Згідно винаходу, у якості лікарського препарату призначають антагоніст рецепторів ангіотензину II, а саме лозартан

3 У якості біохімічного критерію визначають рівень альдостерону в плазмі крові радіоімунологічним методом

4 Призначають "стартову" дозу лозартану в залежності від рівня альдостерону в плазмі крові, який визначають до лікування (табл 1)

5 Для довготривалого контролю активності РААС визначають рівень альдостерону в плазмі крові через 1 добу, а далі кожен місяць від початку лікування, яке продовжується не менш 1 року

6 В залежності від рівня альдостерону в плазмі крові у ці періоди корегують дозу лозартану - індивідуально підбирають добову дозу (табл 2)

Використання способу у медичній практиці забезпечує

- довготривалий контроль активності РААС,
- поширення сфери використання способу, а саме усім хворим, котрим показаний ІАПФ, у тому числі тим, які не можуть використовувати ІАПФ із-за наявності побічних реакцій,
- можливість об'єктивно-обґрунтованого підбору дози препарату до лікування - "стартової" дози препарату, а в динаміці тривалого лікування (не менш 1 року) - корекції дози препарату,
- попередження прогресування ХСН

Можливість здійснення даного способу підтверджується прикладами

Приклад 1

Хворий М., 48 років, історія хвороби № 2845

Хворий надійшов в клініку Інституту терапії АМН України (відділ клінічної фармакології та фармакотерапії) з діагнозом ІХС, постінфарктний (1998р.) та атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти та коронарних артерій. Гіпертонічна хвороба ІІІ ст. ХСН ІІІ ст. (по класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів)

При надходженні в стаціонар хворий пред'являв скарги на задишку при ходьбі, підйомі на 2-й поверх, набряки гомілок, головні болі, запаморочення, загальну слабкість

Анамнез захворювання вважає себе хворим з 1998р., коли переніс гострий інфаркт міокарда. З тих пір турбують зазначені вище скарги. Лікувався періодично (діуретики, еналаприл короткими курсами 1-1,5 місяця)

Об'єктивно. Загальний стан середнього ступеня ваги. Шкірні покриви блідуваті, акроціаноз. Набряки гомілок. У легенях везикулярний подих, у нижніх відділах по обидва боки застійні хрипи. Границі відносно серцевої тупості розширені вліво на 1,5см. Аускультативно тони серця приглушені, ритмічні, тахікардія. PC=4CC=98уд/хв. АД=160/96мм рт.ст. Печінка на 1,0см виступає з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний по обидва боки

Згідно з винаходом хворому перед призна-

ченням лікування провели визначення рівня альдостерону плазми крові. Рівень альдостерону склав 380,2 пмоль/л.

Потім призначили лозартан у дозі 50 мг/добу, а також фуросемід у дозі 80 мг/добу два рази в тиждень. Через добу визначили рівень альдостерону, що склав 265,8 пмоль/л. Таким чином рівень альдостерону плазми крові зменшився на 30%. Згідно табл. 2 доза лозартану залишилася колишньою (50 мг/добу). Через місяць визначили рівень альдостерону. Він склав 228,5 пмоль/л. Таким чином рівень альдостерону плазми крові за місяць терапії зменшився на 39,9%. Згідно табл. 2 доза лозартану залишилася колишньою (50 мг/добу). Надалі кожен місяць визначали рівень альдостерону і відповідну йому дозу лозартану. У даного хворого доза лозартану на протязі 10 міс терапії складала 50 мг/добу, а потім у наступні два місяці - 37,5 мг/добу.

У результаті тривалої (1 рік) терапії лозартаном загальний стан хворого покращився, збільшилася толерантність до фізичного навантаження, набряків немає, головні болі, запаморочення не турбують, гемодинаміка стабільна: АД=120/80 мм рт.ст. ПС=ЧСС=68 уд/хв. Відзначено перехід хворого в II ст. ХСН.

**Висновки.** Як видно з приведених результатів використання запропонованого способу патогенетичного лікування лозартаном робить виражений позитивний клінічний ефект. Відзначалося значне зниження рівня альдостерону плазми крові, що обумовлено блокуванням ефектів ангіотензину II. Індивідуальний підбір дози лозартану забезпечує вибір оптимальних доз препарату й адекватне зменшення дози через 10 міс терапії, що в свою чергу, попереджує прогресування ХСН.

#### Приклад 2

Хворий С., 59 років, історія хвороби №1047.

Хворий надійшов в клініку Інституту терапії АМН України (відділ клінічної фармакології та фармакотерапії) з діагнозом: ІХС, стабільна стенокардія напруження та спокою, III ф. кл. Постінфарктний (2000 р.) та атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти та коронарних артерій. Гіпертонічна хвороба III ст. ХСН IV ст. (по класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів).

При надходженні в стаціонар хворий пред'являв скарги на болі, що дають, за грудиною при незначному фізичному навантаженні й у спокої, особливо в нічний час, задишку при незначному фізичному навантаженні, кашель, набряки гомілок, загальну слабкість.

Анамнез захворювання вважає себе хворим з 1995 р., коли з'явилися ангінозні болі. Лікувався епізодично, приймав нітрати. У 2000 р. переніс гострий інфаркт міокарду. З тих пір турбують зазначені вище скарги. Приймав еналаприл, фуросемід, нітрати. Останнє погіршення стану - 3 місяці назад.

Об'єктивно. Загальний стан важкий. Шкірні

покриви з ціанотичним відтінком, акроціаноз. Набряки гомілок. У легенях ослаблений везикулярний подих, у нижніх відділах по обидва боки застійні хрипи. Границі відносно серцевої тупості розширені вліво на 2,0 см. Аускультативно тони серця приглушені, ритмічні, тахікардія: ПС=ЧСС=96 уд/хв. АД=150/90 мм рт.ст. Печінка на 2,5 см виступає з-під краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний по обидва боки.

Згідно з винаходом хворому перед призначенням лікування провели визначення рівня альдостерону плазми крові. Рівень альдостерону склав 462,3 пмоль/л.

Потім призначили лозартан у дозі 75 мг/добу, а також фуросемід у дозі 80 мг/добу через день, кардикет 20 мг 3 рази/добу. Через добу визначили рівень альдостерону, що склав 358,2 пмоль/л. Таким чином рівень альдостерону плазми крові зменшився на 22,5%. Згідно табл. 2 доза лозартану була підвищена на 12,5 мг/добу і складала 100 мг/добу. Через місяць визначили рівень альдостерону. Він склав 246,7 пмоль/л. Таким чином рівень альдостерону плазми крові за місяць терапії зменшився на 53,4%. Згідно табл. 2 доза лозартану залишилася колишньою (100 мг/добу). Надалі кожен місяць визначали рівень альдостерону і відповідну йому дозу лозартану. У даного хворого доза лозартану на протязі 6 міс терапії складала 100 мг/добу, у наступні три місяці - 75 мг/добу, а потім три місяці - 50 мг/добу.

У результаті тривалої (1 рік) терапії лозартаном загальний стан хворого покращився, підвищилася толерантність до фізичного навантаження, набряків немає, гемодинаміка стабільна: АД=130/80 мм рт.ст. ПС=ЧСС=72 уд/хв. Відзначено перехід хворого в III ст. ХСН.

**Висновки,** як видно з приведених результатів використання запропонованого способу патогенетичного лікування лозартаном дозволяє одержати виражений позитивний клінічний ефект. Відзначалося значне зниження рівня альдостерону плазми крові, що обумовлено блокуванням ефектів ангіотензину II. Індивідуальний підбір дози лозартану забезпечив вибір оптимальних доз препарату й адекватне зменшення дози через 6 міс терапії, що сприяло попередженню прогресування ХСН.

#### Технічний результат

Використання способу у медичній практиці забезпечує:

- довготривалий контроль активності РААС,
- поширення сфери використання способу, а саме усім хворим, котрим показаний ІАПФ, у тому числі тим, які не можуть використовувати ІАПФ із-за наявності побічних реакцій,
- можливість об'єктивно-обґрунтованого підбору дози препарату до лікування — "стартової" дози препарату, а в динаміці тривалого лікування (не менш 1 року) - корекція дози препарату,
- попередження прогресування ХСН.

Таблиця 1

Визначення "стартової" дози препарату (лозартану)

Показник			
Рівень альдостерону, пмоль/л	350,0 і менш	350,0-450,0	450,0 і більш
Відповідна доза лозартану, мг/доб	37,5	50	75

Таблиця 2

Корекція дози препарату (лозартану)  
у динаміці довготривалого (не менш 1 року) лікування ХСН

Періодичність визначення рівню альдостерону від початку терапії	Ступінь зниження рівню альдостерону у динаміці терапії, %	Доза лозартану, мг/доб
1 доба	25% і більш	Доза лозартану залишається попередньою
	Менш 25%	Доза лозартану підвищується на 12,5мг/доб
Кожен місяць	40% і більш	Доза лозартану залишається попередньою
	Менш 40%	Доза лозартану підвищується на 12,5мг/доб
	Більш 65%	Доза лозартану зменшується на 12,5мг/доб
	При досягненні рівня альдостерону у плазмі крові $190,2 \pm 32,5$ пмоль/л	Доза лозартану залишається попередньою

Таблиця 3

Перевага заявляемого способу над відомим прототипом

	Прототип	Заявляемый способ
1 Місце дії препарату	РААС	РААС
2 Тривалість лікування	1 місяць	Не менш 1 року
3 Біохімічний критерій для індивідуального підбору препарату	Ендотелій Неспецифічний критерій активності РААС, відображає функцію ендотелію	Альдостерон специфічний критерій активності РААС
4 Контроль активності РААС	При довготривалому лікуванні вплив препарату на РААС зменшується	Довготривалий контроль активності РААС
5 Ступінь вірогідності способу	60-75%	95-97%