



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60698 (13) A

(51) 7 A61P9/00,9/04

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ПЕРЕВАЖНО У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

1

2

(21) 2003020960

(22) 04 02 2003

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Курята Олександр Вікторович, Соля Олена Володимирівна

(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

(57) 1 Спосіб лікування серцевої недостатності, переважно у хворих похилого та старечого віку, що включає вплив метопрололом, як β -блокатором, зі збільшенням його дозування від 6,25 мг до 100 мг на добу, який відрізняється тим, що додатково перед призначенням метопрололу визначають рівень β -адренорецепторів клітинних мембранеритроцитів і розпочинають його, якщо значення цього показника дорівнює 19-75 ум од, при цьому збільшення дози метопрололу припиняють, якщо рівень β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів на 10-15 день зменшується на 35 % й більше від нормативного2 Спосіб лікування серцевої недостатності, переважно у хворих похилого та старечого віку за п. 1, який відрізняється тим, що рівні β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів досліджують через 2-3, а надалі через 10-15 днів, і, якщо їх значення сягають 19-75 ум од, дози метопрололу у ці дні збільшують відповідно до 12,5 і 50-100 мг на добу

Винахід відноситься до використання терапевтично активних хімічних сполук і лікарських препаратів, переважно до засобів лікування серцево-судинної системи, насамперед, до інотропних агентів, як стимуляторів серцевого скорочення чи засобів для лікування серцевої недостатності, та може бути використаним в терапевтичних і кардіологічних відділеннях лікарень

Відомий спосіб лікування серцевої недостатності, що містить вплив дигоксину, починаючи з насичуючих доз і переходом на підтримуюче дозування у подальшому [1]

При лікуванні хворих віком 40-45 років за умов відомого способу спостерігаються деяке покращення показників клінічної стабілізації, якості життя, систолічної функції міокарду, зменшення явищ легеневої гіпертензії

Але використання об'єкта у наданому вигляді часто супроводжується погіршенням діастолічної функції лівого шлуночка, стримує прогноз захворювання, навіть виживання, а від того, є недостатньо ефективним у підтримці хворих з діастолічним варіантом серцевої недостатності

Найбільш близьким об'єктом того ж призначення до винаходу, що заявляється, по сукупності ознак є спосіб лікування серцевої недостатності,

що містить вплив метопрололом, як β -блокатором, зі збільшенням його добового дозування, а саме, від 3,125-6,250 мг до 25-50 мг, двічі на день на протязі півріччя [2]

Властивості наданого об'єкта у хворих віком 55-60 років, з фракцією викидів менш від 35%, на фоні β -блокатора забезпечують деяке покращення стабілізації стану, зниження частоти повторної госпіталізації, а також раптової смерті

Поміж тим, ефективність відомого способу залишається недостатньою

На думку заявника це зумовлене ігноруванням активності симпатико-адреналової системи, відсутністю уваги до засобів індивідуалізації терапії, які набувають значення в лікуванні хворих віком від 80 до 89 років, як найбільш схильних до виникнення побічних ускладнень, особливо брадикардії, гіпотензії тощо. Дозовий режим метопрололу розроблений імперично, без урахування десенситизації адренорецепторів клітинних мембран поточного стану хворого, а від того є недопустимим для хворих старших вікових груп з серцевою недостатністю

В основу винаходу поставлено задачу розробити такий спосіб лікування серцевої недостатності, переважно у хворих похилого та старечого віку,

(19) UA (11) 60698 (13) A

який шляхом індивідуалізації впливу на β -адренорецептори клітинних мембран еритроцитів забезпечує підвищення ефективності при використанні

Вищезазначений технічний результат досягається тим, що при здійсненні способу лікування серцевої недостатності, переважно у хворих похилого та старечого віку, що містить вплив метопрололом, як β -блокатором, зі збільшенням його дозування від 6,25 мг до 100 мг на добу, у відповідності з винаходом, додатково перед призначенням метопрололу визначають рівень β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів і розпочинають його, якщо значення шуканого показника дорівнює 19-75 ум од, при цьому збільшення дози метопрололу зупиняють, якщо рівень β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів на 10-15 день зменшується на 35% й більше від нормативного, за умов, що, рівні β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів досліджують через 2-3, а надалі через 10-15 днів, і, якщо їх значення сягають 19-75 ум од, дози метопрололу у ці дні збільшують, відповідно, до 12,5 і 50-100 мг на добу

Ефективність запропонованого рішення задачі, випливає, перш за все, з забезпечення контролю початкового рівня β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів у індивідуалізованому порядку, по-друге, з призначення метопрололу, як β -блокатора, відповідно до нормативної можливості його сприйняття, еквівалентно до вікового та патологічного факторів і, по-третє, з тривалого контролю рівня β -адренорецепторів клітинних мембран, сприяючого виявленню найоптимальнішого дозового режиму для подальшої підтримки серцевої діяльності

Сукупність вищезазначених заходів достовірно поліпшує прогноз, якість життя, результати виживання, знижує ризик виникнення побічних ускладнень, частоту госпіталізації з приводу серцевої недостатності тощо, а також дозволяє коригувати нормативні параметри β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів у подальшому, з урахуванням нових клінічних даних

Диференційно-індивідуалізоване нарощування дози метопрололу, у початковій кількості 6,25 мг, і збільшення через 2-3 дні до 12,5 мг, а потім до 50-100 мг на добу, корелює між поточним станом β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів і його нормою у хворих похилого та старечого віку, наприклад від 60 до 89 років, виключає ризик виникнення побічних ускладнень, результати виживання тощо. Причому нормативні значення β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів, початкові кількості метопрололу, що призначаються на різних етапах лікування, які використані у винаході, витікають з результатів клінічного обстеження значного контингенту хворих на серцеву недостатність цієї вікової категорії, визнані достовірними та оптимальними

Це зумовлене змінами β -адренорецепції клітинних мембран еритроцитів під впливом метопрололу, як β -блокатора, а також функціонального

стану еритроцитів в присутності адренореактивних агентів. Індивідуальні величини β -

адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів характеризуються високою стабільністю на протязі багатьох місяців (років), за умов дотримання звичних режимів фізичних навантажень та відпочинку. Заявником було встановлено, що, у осіб старечого віку з серцево-судинною патологією, β -адренорецепція клітинних мембран еритроцитів знаходиться частіше в діапазоні 19-40 ум од, тому етапне дослідження їх рівня має зв'язок з визначенням і оптимізацією підтримуючого дозового режиму, бо при підвищенні активності симпатично-адреналової системи набуває розвитку захисна десенситизація адренорецепторів клітинних мембран, що викликає збільшення β -адренорецепції до 75 ум од. Тому остаточна доза метопрололу, що з 10-15 дня становить 50-100 мг на добу, також встановлюється після досліджень рівня β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів.

Нормативні значення рівня β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів, що дорівнюють 19-75 ум од, є вирішальними як у оптимізації дозового режиму, так і обґрунтуванні доцільності обраної лікувальної тактики. Цей критерій набуває ваги також у визначенні індивідуальної чутливості до β -адреноблокатора, наприклад у разі, коли рівень β -адренорецепторів лежить поза межами норми, що запобігає розвитку брадикардії або зниженню АТ.

Від того, сукупність ознак винаходу є суттєвою, бо має причинно-слідчий зв'язок з очікуваним технічним результатом, а саме, з підвищенням ефективності лікування.

Крім того, з рівня техніки, який був встановлений заявником, витікає наявність умови «новизна», оскільки сукупність ознак способу явним чином не впливає з технічного рівня об'єктів аналогічного призначення.

При виявленні еквівалентних засобів впливу на досягнення технічного результату з боку інших об'єктів, був встановлений спосіб лікування перетонічної хвороби, що передбачає використання досліджень рівня β -адренорецепції клітинних мембран еритроцитів під час β -блокаторної терапії, наприклад, бетаксололом. У відповідності з відомим рішенням задачі, бетаксололом використовували у початковій кількості 10,0 мг на добу, з її збільшенням через 10 днів до 20,0 мг на добу. Рівень β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів контролювали через 10 і 30 днів і визначали наявність фармакологічного ефекту, наприклад, коли рівень β -адренорецепторів в еритроцитах становив 20-40 ум од. Також виявляли резистентність і занадто чутливість організму до β -блокатора, якщо рівень його вищезазначеної норми становив понад 40 і менше 20 ум од, відповідно [3].

Зіставлення заявленого і виявленого способів терапії дозволяє визначити наступне.

По-перше, виявлений спосіб лікування перетонічної хвороби не належить до об'єктів аналогічного функціонального призначення, а від того, не

може бути використаним як об'єкт-аналог. По-друге, відоме рішення задачі у наданому вигляді не може бути використаним за новим призначенням, оскільки характеризується використанням β -блокатора, призначеного для лікування гіпертонічної хвороби. По-третє, функція визначення стану β -адренорецепції полягає лише у визначенні ефективності та побічності антигіпертензивної терапії, переважно для хворих віком від 26 до 62 років.

Заявник вважає, що відомий прийом при проведеному β -блокаторної терапії у наданому вигляді не є еквівалентом підвищення ефективності лікування серцевої недостатності. Принципова відміна запропонованої та визначеної ознак, полягає у використанні різних критеріїв нормативних станів β -адренорецепції серед хворих різних вікових груп і відмінних патологій, відносно фармакологічних механізмів застосованих β -блокаторів. У відомому способі лікування гіпертонічної хвороби при визначенні ефективності та обмежень терапії також не спостерігається спромога її подальшої оптимізації, встановлення підтримуючої дози препарату на основі розширення патогенетичних уявлень і подальшого диференціювання відповідних станів у досліджуваних хворих. За принципового відрізнєння технічних умов відтворення відомого прийому, занадто складно розробити індивідуалізовані терапевтичні заходи, що набувають значення серед хворих старших вікових груп з серцевою недостатністю, як схильних до розвитку побічних ускладнень, наприклад гіпотензії чи брадикардії. Дослідження β -адренорецепції, у відповідності з винаходом, функціонально відрізняється не лише диференційованою інтерпретацією змін відповідних реакцій організму під час нарощування фармакологічного впливу, але й пошуком найоптимальнішої кінцевої підтримуючої дози, що належить до факторів підвищення ефективності, індивідуалізації терапевтичних заходів та виключення розвитку побічних ускладнень. Властивості ж відомого проведення β -адренорецепції у наданому вигляді при лікуванні гіпертонічної хвороби у хворих віком від 26 до 62 років, разом з оточуючими критеріями, не спроможні підвищити ефективність лікування серцевої недостатності, а від того, не мають еквівалентного зв'язку з досягненням очікуваного технічного результату.

Тож, зіставлення заявленого способу лікування серцевої недостатності, переважно для хворих похилого та старечого віку, зі способом лікування гіпертонічної хвороби дозволяє визнати його відокремлюючи ознаки істотними, а разом із цим, дійти висновку про відповідність заявленого рішення задачі критерію «винахідницький рівень».

Спосіб лікування серцевої недостатності, переважно для хворих похилого та старечого віку, виконується у наступній послідовності.

Для здійснення заявленого способу лікування серцевої недостатності залучають як β -блокатор метопролол, що дозволений до використання Фармакологічним Комітетом України, концентрат буферної суміші, розчин адренореактивної речовини, антикоагулянт, промивні фізичні розчини, спект-

рофотометр з довжиною хвилі 540нм (або фотоелектроколориметр, з довжиною хвилі 500-560нм з зеленим світлофільтром), лабораторну кювету, з товщиною поглинання світла 10 або 5мм, центрифугу лабораторну, з горизонтальним ротором, мірну колбу, місткістю 250мл, пробірки пластикові, місткістю 1,5-5,0мл, центрифужні, місткістю 5-10мл, секундомір, воду дистильовану.

Спосіб лікування серцевої недостатності ґрунтується на зміні β -адренорецепції клітинних мембран під впливом β -блокатора, а техніка визначення β -адренорецепції клітинних мембран - на зміні функціонального стану еритроцитів в присутності адренореактивних агентів.

Перед призначенням метопрололу визначають рівень β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів в крові. У хворого на серцеву недостатність, віком 60-89 років відбирають пробу периферичної крові, у кількості 0,2мл. Дослідження β -адренорецепції ґрунтується на гальмуванні гемолізу еритроцитів в гіпоосмотичному середовищі, в присутності β -блокатора. Еритроцити людини, що оточені цим середовищем, підлягають гемолізу, ступінь якого визначають по величині оптичної щільності надосадочної рідини при 540нм. До досліджуваної пробки додають розчин β -адреноблокатора, що зв'язується з β -рецепторами клітинної мембрани та знижують ступінь гемолізу. Величину оптичної щільності надосадочної рідини досліджуваної при 540нм пробки надалі обчислюють за умов математичної тотожності.

$$\beta_{\text{АРМ}} = (E_{01} + E_{02}) (E_{K1} + E_{K2}) \cdot 100\%$$

де $\beta_{\text{АРМ}}$ - показник адренореактивності, ум од,
 E_{01} , E_{02} - оптичні щільності досліджуваних проб, од оптичної щільності,

E_{K1} , E_{K2} - оптичні щільності контрольних проб, од оптичної щільності.

Аналізують результат дослідження. Якщо показник β -адренорецепції лежить в області значень 19-75 ум од, то призначають лікування метопрололом, наприклад з 6,25мг на добу. Застосована початкова доза є ощадливою і призначається з метою усунення небажаних початкових реакцій. Надалі, за умов винаходу, на 2-3 день лікування проводять дослідження рівня β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів вдруге. Якщо стан β -адренорецепції знаходиться в межах визнаної норми, дозу β -блокатора збільшують до 12,5мг на добу та підтримують цей режим протягом 10-15 днів. Надалі контролюють рівень β -адренорецепції втретє і, якщо він становить 19-75 ум од, дозу метопрололу поступово збільшують від 50 до 100мг на добу, у залежності від характеру відповідних реакцій. Ефективність лікування складається зі стабілізації основних показників серцевої діяльності, виключення побічних ускладнень, покращення якості життя та виживання хворих. Індивідуальні величини β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів характеризуються високою стабільністю на протязі багатьох місяців (років), за умов дотримання режиму фізичних на-

вантажень та відпочинку. Нормативні значення β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів (19-75 ум од), які використані у винаході, впливають з результатів клінічного обстеження значного контингенту хворих на серцеву недостатність вищезазначеної вікової категорії, є достовірними та оптимальними. Збільшення дози метопрололу зупиняють, коли рівень β -адренорецепторів клітинних мембран еритроцитів на 10-15 день зменшується на 35% й більше від норми, що запобігає виникненню побічних ускладнень. Підвищення активності симпатоадреналової системи викликало захисну десенситизацію адренорецепторів клітинних мембран, що підвищувало β -адренорецепцію клітинних мембран еритроцитів до 75 ум од, бо у осіб похилого віку на серцево-судинну патологію значення β -адренорецепції знаходяться в межах 19-40 ум од. Для хворих, яким було притаманне відхилення показника β -адренорецепції від норми (19-75 ум од), навіть при мінімальній дозі β -блокатора, використання способу визначалось протипоказаним, у зв'язку з появою симптомів брадикардії та різким зниженням АТ.

Приклад 1. Хворий Ч, 74 роки (історія хвороби №2260) знаходився протягом 24 днів у стаціонарному відділенні з приводу ішемічної хвороби серця: стабільна стенокардія напруження III ф/к, кардіосклероз атеросклеротичний, з порушенням серцевого ритму по типу передсердної екстрасистолії, гіпертонічна хвороба II ст. Потрапив у зв'язку з погіршенням самопочуття для підбору терапії, зі скаргами на стискаючі болі у серці при помірному фізичному навантаженні, задишку, підвищення АТ до 240/120 мм рт.ст., ЧСС до 84 уд/хв.

Після дослідження стану β -адренорецепції клітинних мембран еритроцитів його периферичної крові та обчислення показника по вищезазначеній формулі, з'ясували, що його значення (55,4 ум од) дозволяє призначити початкову дозу метопрололу, у кількості 6,25 мг/добу. Під контролем стану β -адренорецепції, через 2 дні доза препарату була підвищена до 12,5 мг/добу. Через 10 днів величина показника β -адренорецепції снизилась на 20% і дійшла до 45 ум од, при цьому спостерігалась стабілізація клінічного стану хворого, зменшення функціонального класу стенокардії з III до II ф/к. Шляхом титрування і контролю за нормою β -адренорецепції доза метопрололу у подальшому була доведена до 100 мг/добу. Під час титрування симптоми гіпотензії чи брадикардії не спостерігались. При виписці зменшились АТ до 150/80 мм рт.ст. і ЧСС до 76 уд/хв.

Приклад 2. Хворий Б, 76 років (історія хвороби №2266) знаходився протягом 22 днів у стаціо-

нарному відділенні з приводу ІХС: стабільна стенокардія напруження III ф/к, кардіосклероз атеросклеротичний, персистуюча миготлива аритмія, гіпертонічна хвороба II ст. Потрапив у зв'язку з погіршенням самопочуття для підбору терапії, зі скаргами на стискаючий біль за грудниною та задишку при помірному навантаженні, набряки нижніх кінцівок, що збільшуються на вечір. При потрапленні АТ дорівнював 160/95 мм рт.ст., а ЧСС - 70 уд/хв. Після дослідження стану β -адренорецепції клітинних мембран еритроцитів його периферичної крові та обчислення показника по вищезазначеній формулі, з'ясували, що його значення (76,5 ум од) мало сумнівний характер, бо дещо перевищувало норму. Разова мінімальна доза метопрололу, у кількості 6,25 мг викликала головокружіння, слабкість, різке зниження АТ, наприклад до 100/60 мм рт.ст., що дозволило відмінити проведення терапії за вищезазначеним курсом.

Таким чином, після проведення клінічної апробації заявленого способу лікування серцевої недостатності, переважно у осіб похилого та старечого віку доведена можливість його використання в терапевтичних і кардіологічних відділеннях. Заявлене рішення задачі у тому вигляді, що наданий у незалежному пункті формули винаходу, підтверджує можливість досягнення технічного результату за допомогою вказаних в заявці чи відомих на дату пріоритету засобів. Його використання допоможе підвищити ефективність лікування завдяки індивідуалізації впливу на β -адренорецептори клітинних мембран еритроцитів, оптимізувати підтримуючу дозу β -блокатора та запобігти розвитку різноманітних ускладнень у хворих похилого та старечого віку.

Отже, розроблене рішення задачі відповідає умові «промислова придатність», що дозволяє кваліфікувати його винаходом України.

Джерела інформації

1. Гарбусенко С.А., Наумов В.Г., Красникова Т.Л. и др. β_2 -Адренорецепторный комплекс клеток у больных с сердечной недостаточностью и его изменения при терапии дигоксином // Кардиология — 1990 — №30 — С. 67-62.

2. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet — 1999 — 353, 2001-7.

3. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности β -блокаторов у больных гипертонической болезнью // Кардиология — 1997 — №8 — С. 10-13.