



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96698 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СОБАК, ХВОРИХ НА НЕДОСТАТНІСТЬ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНУ

1

(21) a201011808

(22) 05.10.2010

(24) 25.11.2011

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) РУДЕНКО АНДРІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, ЦВІЛІ-
ХОВСЬКИЙ МИКОЛА ІВАНОВИЧ, БЕРЕЗА ВОЛО-
ДИМИР ІЛЛІЧ, ШЕСТОПАЛКА РОМАН ІВАНОВИЧ,
ДУЛЬНІСВ ПЕТРО ГЕОРГІЙОВИЧ

(73) ДУЛЬНІСВ ПЕТРО ГЕОРГІЙОВИЧ

(56) JP 62242626 A, 23.10.1987

US 20090082282 A1, 26.03.2009

RU 2004137105 A, 16.05.2003

RU 2008133215 A, 15.01.2007

Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по
диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр).
Журнал Сердечная Недостаточность. Том 11, №1
(57), 2010.Hennig L. Clinical studies on the therapy of heart
failure using ACE-inhibitors and AT1-receptor
blockers - does combination treatment make sense?:

2

Докл. [International Symposium "Cardio-Nephrology",
Berlin, Oct. 27, 2001] Clin. Nephrol.. 2002. 58, N 1,
прил. 1, с. S7-S11[2003-06 MD00 БД ВИНТИ].Yoshiyama Minoru, Takeuchi Kazuhide, Omura
Takashi, Kim Shokei, Yamagishi Hiroyuki, Toda Iku,
Teragaki Masakazu, Akioka Kaname, Iwao Hiroshi,
Yoshikawa Junichi. Effects of candesartan and
cilazapril on rats with myocardial infarction assessed
by echocardiography Hypertension. 1999. 33, N 4, с.
961-968 [2001-07 MD00 БД ВИНТИ].(57) Спосіб лікування собак, хворих на недостат-
ність мітрального клапану, шляхом використання
патогенетичних засобів терапії, який **відрізняєть-
ся** тим, що призначають постійну терапію канде-
сартаном циклекситилом в дозі 0,2-0,5 мг/кг 1 раз
на добу, фуросемідом у дозі 2-4 мг/кг маси тіла 2-3
рази на добу, спіронолактоном у дозі 2 мг/кг 2 рази
на добу та кардіплантом в дозі 3-6 мг/кг 2 рази на
добу.

Винахід належить до ветеринарної медицини,
а саме, до терапії внутрішніх хвороб тварин і може
бути використаний для лікування собак, хворих на
недостатність мітрального клапану.

Мітральна недостатність у собак це генетично
детермінована хвороба, що обумовлена хронічним
ендокардіозом та дегенерацією стулок мітрально-
го клапану. У процесі деформації мітральний кла-
пан стає функціонально неспроможним щодо пов-
ного змикання своїх стулок, що призводить до
регургітації крові в ліве передсердя під час систо-
ли шлуночків. Хворіють переважно собаки карли-
кових порід звичайно старше семирічного віку.

Патогенетичним субстратом хвороби є гіперт-
рофія та дилатація лівого передсердя і лівого
шлуночка, активізація симпат-адреналової, рені-
нангіотензін-альдостеронової системи, підвищен-
ня швидкості кровотоку та артеріального тиску в
великому та малому колах кровообігу.

На початкових стадіях розвитку мітральної не-
достатності вказані вище патофізіологічні механі-
зми забезпечують компенсацію розвитку значних
порушень системної гемодинаміки та довгий лате-
нтний період перебігу хвороби. За прогресування
захворювання ці компенсаторні механізми швидко
виснажуються та виявляються малоефективними.
До того ж при розвитку прогресуючої серцево-
судинної недостатності значуща активізація калік-
реїнікінінової, ренін-ангіотензін-альдостеронової,
симпат-адреналової систем призводить до діас-
толічної серцевої дисфункції, більш суттєвого по-
рушення системної гемодинаміки, значного ремо-
делювання лівих та правих відділів серця, що в
свою чергу погіршує перебіг основного захворю-
вання.

Порушення діастолічної функції серця спричи-
нює підвищення кров'яного тиску в легневих су-
динах, аж до розвитку набряку легень. В терміна-

(13) C2

(11) 96698

(19) UA

льній стадії захворювання порушується також й систолічна функція серця, що проявляється розвитком застійної серцево-судинної недостатності за правошлуночковим типом.

У такий спосіб значна гіпертрофія та дилатація лівих відділів серця, гіпертензія малого кола кровообігу є предиктором розвитку у собак хронічної серцево-судинної декомпенсації, а також індукції небезпечних для життя патологічних станів, зокрема гострого альвеолярного набряку легень, раптової смерті тощо.

Виходячи з вищевикладеного, терапія хворих на недостатність мітрального клапану собак, повинна бути спрямованою на поліпшення якості життя і покращення прогнозу, тобто зниження ризику виникнення набряку легень та раптової кардіальної смерті.

Відомий спосіб лікування хворих собак, прийнятий як аналог, базується на комбінованому використанні дігосину, фуросеміду та верошпірону, виявляє іонотропну і кардіопротекторну дію та зменшує симптоми хронічної серцево-судинної недостатності, зокрема кашель [Мартин М.В.С. Кардиореспираторные заболевания собак и кошек / М.В.С. Мартин, Б.М. Коркорен (пер. с англ. С.Л. Черятников). - М.: "Аквариум-Принт", 2004. - С 200-211].

Недоліком цього способу лікування є те, що тривалий прийом дігосину через накопичення його у тканинах організму може викликати глікозидну інтоксикацію та передчасну загибель тварини. До того ж зазначена терапія достовірно не збільшує тривалість життя хворих тварин.

За найближчий аналог взятий спосіб лікування тварин, хворих на хронічну серцево-судинну недостатність, за використання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту [Patent Japan № JP62242626. Date of patent 23.10.1987. Angiotensin converting enzyme inhibitor useful for prolonging life of mammal of congestive cardiac dysfunction]. Зазначений спосіб дозволяє не тільки знизити симптоми хронічної серцево-судинної недостатності, а також достовірно збільшити тривалість життя хворих тварин.

Проте, запропонований спосіб лікування хворих на недостатність мітрального клапану собак, є недостатньо ефективним, оскільки основні представники препаратів класу інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл, еналаприл, периндоприл, лізіноприл, раміприл, квінаприл) у деяких тварин спричиняють розвиток важкого сухого кашлю, що обумовлений ангіоневротичним набряком гортані, трахеї та бронхів. До того ж тривале застосування зазначених препаратів як монотерапії може викликати тяжку гіперкаліємію та порушення азотвидільної функції нирок.

Найбільш близьким та вибраним за прототип є спосіб патогенетичного лікування хронічної серцево-судинної недостатності у собак, яка спричинена дисфункцією мітрального клапану [Patent USA № US20090082282A1. Date of patent 26.03.2009. Use of PDE III inhibitors for the reduction of heart size in mammals suffering from heart failure].

Зазначений спосіб полягає у застосуванні інгібіторів фосфодіестерази III-го типу, які підвищують

силу серцевих скорочень, серцевий індекс і швидкість коронарного кровотоку, знижують легенево-капілярний тиск і кров'яний тиск у правому передсерді. Також зазначені препарати зменшують потребу міокарду у кисні. Проте, тривале застосування цих препаратів у деяких випадках може підсилити дисфункцію лівого шлуночка, збільшити частоту виникнення шлуночкових аритмій та викликати раптову смерть. Треба також зауважити, що застосування препаратів даної групи на ранніх стадіях розвитку хвороби не є ефективним через те, що позитивна іонотропна дія останніх може прискорити виникнення діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Відомо, що маніфестація і клінічний перебіг мітральної недостатності у собак істотно залежить від ступеня активності симпатичної, адренореактивної, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Підвищення активності ангіотензинперетворюючого ферменту викликає гіперпродукцію ангіотензину II. Останній стимулює ріст міоцитів і фібробластів, що сприяє гіпертрофії міокарда, порушує функцію ендотелію судин. Крім того, ангіотензин II впливає на симпато-адреналову систему і підтримує процеси проліферації та фіброеластозу в міокарді і стулках клапанів серця.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу лікування хворих на недостатність мітрального клапану собак, у якому за рахунок сумісного застосування кандесартану, фуросеміду, верошпірону та кардіпланту досягається вплив на діастолічну функцію, відбувається покращення розслаблення та наповнення лівого шлуночка, пригнічення симпато-адреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та "ніжна" іонотропна дія.

Поставлена задача вирішується в способі лікування хворих на мітральну недостатність собак, шляхом комплексного перорального призначення таких лікарських засобів:

- кандесартану цилекситилу в початковій дозі 0,2 мг/кг маси тіла, яку поступово (кожні 14 діб) збільшують до 0,5 мг/кг, 1 раз на добу постійно;

- фуросеміду у дозі 2-4 мг/кг маси тіла 2-3 рази на добу до зниження симптомів застійної серцево-судинної недостатності з подальшим підтримуючим його застосуванням у зазначеній вище дозі два рази на тиждень (кожний понеділок та четвер);

- спіронолактону у дозі 2 мг/кг 2 рази на добу постійно;

- кардіпланту в дозі 3-6 мг/кг 2 рази на добу впродовж 2 місяців з відновленням курсу терапії цим препаратом у періоди загострення хвороби.

Кандесартану цилекситилу (Кандесар табл. 4 мг № 10. "Ranbaxy", Індія) - блокатора ангіотензинових рецепторів 1-го типу, який пригнічує фактори росту і стимулює синтез ангіотензинових рецепторів II типу, тим самим сповільнює гіперплазію гладких м'язів судин і ендотеліальних клітин, пригнічує синтез колагену. При тривалому застосуванні зменшується діастолічний перфузійний тиск, знижується кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку, тим самим покращується його діастолічна функція.

Фуросемід (Фуросемід табл. 40 мг № 50. "Галічфарм", Україна) - це сильнодіючий діуретик з групи салуретиків, який спричиняє виражену діуретичну, натрійуретичну та хлоруретичну дію. Він знижує тиск наповнення лівого шлуночка, тиск у легеневій артерії, поліпшує роботу серця при серцево-судинній недостатності; знижує системний артеріальний тиск.

Спіронолактон (Верошпірон табл. 25 мг № 20 "Gedeon Richter", Німеччина) - конкурентний антагоніст альдостерону, який перешкоджає затримці в організмі води й натрію, а також виведенню калію. Антагонізм відносно альдостерону проявляється не тільки у посиленні екскреції іонів натрію і хлору та зниженні виведення іонів калію, але й у блокуванні виведення іонів водню із сечею. В результаті діуретичної дії спіронолактон чинить гіпотензивний ефект.

Кардіплант (Кардіплант табл. 80 мг № 50 "Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co", Німеччина) - кардіотонічний засіб, який має позитивну іотропну та дромотропну дії, зменшує збудливість міокарда, посилює кровообіг у коронарних судинах і у незначній мірі зменшує опір периферичних судин, проявляє заспокійливий вплив на центральну нервову систему, підвищує опір організму до несприятливих факторів.

Комплексне застосування кандесартану цилекситилу, фуросеміду, верошпірону та кардіпланту хворим на недостатність мітрального клапана собакам, дає змогу не тільки зменшити симптоми хронічної серцево-судинної недостатності, але й суттєво збільшити тривалість життя тварин. Приводимо приклад власного клінічного спостереження.

Приклад. Хворий пес породи пекінес, 9 років, маса тіла 5 кг, надійшов у приватну клініку ветеринарної медицини ТОВ "Мауглі" м. Луганська 17.03.2009 зі скаргами власників на задишку, приступоподібний сухий кашель, ортопноє, ціаноз слизових оболонок, зниження толерантності до фізичних навантажень, підвищену спрагу, знижений апетит та діурез.

З анамнезу відомо, що тварина хворіє 2 роки, захворювання починалося ознаками сухого кашлю на тлі значних фізичних та емоційних навантажень. Тварина проходила лікування щодо хронічного бронхіту на базі інших клінік ветеринарної медицини м. Луганська. Останній тиждень загальний стан собаки суттєво погіршився, що проявлялось переходом приступоподібного кашлю у постійний, неспроможністю тварини виконувати звичайні фізичні навантаження та диспноє у спокійному стані.

При фізичному обстеженні виявлено грубий систолічний шум у проекції двостулкового клапану, наявність підсиленого жорсткого везикулярного дихання та застійних дрібнопухирчастих хрипів у задніх відділах легень. Ректальна температура тіла - 38,7 °C, частота дихальних рухів - 53 дихальних рухів за 1 хвилину, частота серцевих скорочень - 153 ударів за 1 хвилину. Видимі слизові оболонки чисті, але сухі та ціанотичні. Швидкість кровонаповнення капілярів дорівнює 4 секунди.

Результати електрокардіографічного обстеження. Ритм кардіограми синусовий регулярний. Частота серцевих скорочень 150 уд/хв. Синусова нормокардія. Тривалість зубця Р - 0,06 с, інтервалу PQ - 0,11 с, комплексу QRS-0,06 с, інтервалу QT-0,20 с. Вольтаж зубця Р у II-му відведенні сягав 0,35 мВ. Амплітуда зубця R у відведеннях II, III, aVF дорівнювала 2,5; 2,4 та 2,0 мВ, відповідно. Депресія сегменту у зазначених вище електрокардіографічних відведеннях становила -0,25; -0,20 та -0,15 мВ, відповідно. Електрична вісь серця займала вертикальне положення. Виявлено ознаки збільшення електричної активності лівого передсердя та шлуночка.

Результати ехокардіографічного обстеження. Кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка - 3,3 см, кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка - 2,8 см, кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка - 44,1 см³, кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка - 29,6 см³, ударний об'єм лівого шлуночка - 14,5 см³, фракція викиду - 32,9 %. Встановлені ознаки дилатації лівого передсердя, потовщення та деформацію стулок мітрального клапана, гіпертрофії і розширення лівого шлуночка, зниження систолічної функції серця.

Результати рентгенографічного обстеження. У прямій та лівій боковій проекціях встановлено гіпертрофію лівих відділів серця. Коефіцієнт Бюкенана - 14,5 умов. од., кардіоторакальний індекс - 0,67 умов. од., кут нахилу трахеї відносно хребетного стовпа - 25°. Відмічені ознаки інтерстиціального набряку легень.

Морфологічна картина крові. Гемоглобін - 108 г/л, кількість еритроцитів - 4,6 Т/л, кольоровий показник - 0,98 ум. од., вміст гемоглобіну в одному еритроциті - 23,5 пг, швидкість осідання еритроцитів - 1 мм/год., кількість лейкоцитів - 8,2 Г/л, зокрема паличкоядерні нейтрофіли - 12 %, сегментоядерні нейтрофіли - 44 %, еозинофіли - 11 %, моноцити - 5 %, лімфоцити - 28 %.

Дослідження периферичної крові на мікрофілярії дало негативний результат. Копрологічними дослідженнями виключили наявність гельмінтів у шлунково-кишковому тракті.

Таким чином, тварині був поставлений діагноз - недостатність мітрального клапану, хронічна серцево-судинна недостатність III-го функціонального класу за NYHA (New York Heart Association).

В подальшому було призначено комплексну терапію:

- кандесартан цилекситил по $\frac{1}{4}$ табл. 1 раз на добу, через 14 діб дозу збільшили до $\frac{1}{2}$ табл., 1 раз на добу постійно;

- фуросемід по $\frac{1}{3}$ табл. 2-3 рази на добу впродовж 5 діб з подальшим підтримуючим його застосуванням у зазначеній вище дозі два рази на тиждень (кожний понеділок та четвер);

- спіронолактон по $\frac{1}{3}$ табл. 2 рази на добу постійно;

- кардіоплант по $\frac{1}{4}$ табл. 2 рази на добу впродовж 2 місяців. Впродовж 5-ти діб у тварин значно зменшились ознаки диспноє.

Впродовж 14 діб симптоми хронічної серцево-судинної недостатності зменшились до II-го функціонального класу за NYHA. Значно покращились психоемоційні реакції, покращився апетит та діурез, зменшилась спрага. Покращилась толерантність тварини до фізичних навантажень.

Зазначеним вище способом на базі приватної лікарні ветеринарної медицини ТОВ "Мауглі" було проведено лікування 12-ти собак, хворих на недостатність мітрального клапану. Комбінація фармакологічних препаратів гарно переносилась хворими тваринами і в жодному випадку не було встановлено побічних реакцій. Клінічними дослідженнями було встановлено значну ефективність заявленого способу лікування собак, хворих на недостатність мітрального клапану.

Джерела інформації:

1. Мартин М.В.С. Кардиореспираторные заболевания собак и кошек / М.В.С Мартин, Б.М. Коркорен (пер. с англ. С.Л. Черятников). - М.: "Аквариум-Принт", 2004. - С. 200-211

2. Patent Japan № JP62242626. A61K38/00; A61K38/55; A61P9/00; A61K38/00; A61K38/55; A61P9/00. Angiotensin converting enzyme inhibitor useful for prolonging life of mammal of congestive cardiac dysfunction. Chiyaaruzu Esu Suuuito. - MERCK & CO INC. - № JP1987008393819870407. - Date of patent 23.10.1987.

3. Patent USA № US20090082282A1. A61K31/4166; A61K31/4412; A61K31/4427; A61K31/444; A61K31/501; A61K31/60; A61K38/05; A61K31/4164; A61K31/4412; A61K31/4427; A61K31/501; A61K31/60; A61K38/05. Use of PDE III inhibitors for the reduction of heart size in mammals suffering from heart failure. Daemmgen Juergen; Joens Olaf; Kleemann Rainer. - BOEHRINGER INGELHEIM VETMED. -- №US2005008746520050323. - Date of patent 26.03.2009