



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **25489** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61P 9/00
A61P 1/16 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ДИСФУНКЦІЇ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ КАРДАЗИН-ЗДОРОВ'Я

1

(21) u200703630
(22) 02.04.2007
(24) 10.08.2007
(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.
(72) Вакалюк Ігор Петрович, Їжицька Наталія Віталіївна
(73) Їжицька Наталія Віталіївна

2

(57) Спосіб корекції дисфункції міокарда у хворих на алкогольний цироз печінки, при якому застосовують стандартне лікування, який **відрізняється** тим, що додатково призначають препарат Кардазин-Здоров'я (діюча речовина триметазидин) у дозі 60 мг у 3 прийоми всередину протягом 3-х тижнів.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема терапії, кардіології, гастроентерології, і може використовуватись для лікування дисфункції міокарда при алкогольному цирозі печінки (АЦП).

При захворюваннях печінки алкогольного ґенезу відбуваються такі зміни серцево-судинної системи, як порушення гемодинаміки, які мають суттєвий вплив на важкість стану хворих. Діяльність серця у хворих цирозом печінки характеризується гіперкінетичним типом кровообігу, зміною електричної активності міокарда та зниженням скоротливої функції лівого шлуночка [1].

Відомо, що при хронічних дифузних захворюваннях печінки залучення серцево-судинної системи в патологічний процес є закономірним. Функціональні та дистрофічні зміни міокарда, які розвиваються у таких пацієнтів, а також розлади гемодинаміки, обумовлюють зміни показників фазової структури серцевого циклу і скоротливої здатності міокарда.

Відомий спосіб, при якому призначають медикаментну терапію для корекції гемодинамічних порушень при цирозі печінки препаратами, які знижують артеріальний тиск. В якості таких засобів пропонують комбіновану терапію бета-адреноблокатором та нітратом. Як бета-блокатор використовують надолол 1 раз на добу по 80мг всередину. 3 нітратів застосовують ізосорбіда-5-мононітрат по 40мг 2 рази на добу всередину. Саме ці препарати вибрані у зв'язку з тим, що вони не метаболізуються в печінці. Тривалість такої комбінованої терапії - 18 місяців і більше [2]. Недоліком цього способу-аналога є те, що комбіноване застосування таких препаратів значно знижує

загальний артеріальний тиск, вартість його значна, лікування тривале, а також недостатня корекція метаболічних змін і мінімальна цитопротекторна дія.

Відомі способи корекції гемодинамічних порушень при алкогольному цирозі печінки включають призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (інгібітор АПФ), які використовують для лікування латентної дисфункції лівого шлуночка, попереджують її прогресування та дилатацію лівого шлуночка. Гемодинамічне розвантаження лівого шлуночка під дією інгібіторів АПФ відіграє основну роль в механізмі його сприятливого впливу на прогноз життя хворих. Окрім того, регресія гіпертрофії лівого шлуночка, зменшення негативного впливу нейрогормонів на серцево-судинну систему при застосуванні препаратів цієї групи покращує баланс між потребою міокарда в кисні і його транспортуванням, що перешкоджає розвитку структурних змін міокарда, які відіграють важливу роль в прогресуванні серцевої недостатності. Подібним способом корекції гемодинамічних розладів при алкогольному цирозі печінки є призначення інгібітора АПФ - лізиноприлу протягом 1 місяця у дозі 2,5мг на добу з наступною корекцією дози в залежності від клініко-лабораторних показників та стану хворого. Цей препарат не метаболізується в печінці, для корекції показників гемодинаміки достатньо мінімальної дози даного препарату. Існує можливість корекції початкової дози в залежності від загального стану хворого та клініко-лабораторних показників. Курс лікування триває до 1 місяця [3]. Однак є ряд недоліків використання цього способу, зокрема те, що він не забезпе-

(13) **U**(11) **25489**(19) **UA**

чує цитопротекторної дії, не має протиішемичної та антигіпоксичної дії на міокард.

Найбільш близьким по суті до запропонованого є стандартний спосіб лікування стану кардіогемодинаміки і метаболічних порушень при хронічних захворюваннях печінки алкогольного ґенезу. В якості засобу, який покращує обмінні процеси в міокарді, застосовують аденозинтрифосфат (АТФ). АТФ впливає на метаболізм в міокарді, однак не має впливу на функцію печінки та нирок. Застосовують даний препарат в дозі 1мл 1% розчину дом'язево протягом 3-х тижнів [4]. Недоліком даного способу лікування є недостатня цитопротекторна дія препарату та те, що він не має позитивного впливу на клітини печінки.

Широкий арсенал медикаментних середників, які коригують зміни гемодинаміки у хворих із патологією печінки, має багато недоліків (різке зниження артеріального тиску, що є недоцільним у таких хворих, недостатня цитопротекторна дія, висока ціна, що робить їх недоступним для більшості хворих), які обмежують сферу його застосування. Це визначає пошук нових лікарських середників для впливу на серцево-судинну систему хворих із захворюванням печінки.

В основу корисної моделі поставлено завдання досягнути ефекту в усуненні проявів дисфункції міокарда при алкогольному цирозі печінки за допомогою застосування засобів метаболічної дії.

Поставлене завдання досягається тим, що у способі лікування дисфункції міокарда у хворих на алкогольний цироз печінки, при якому застосовують стандартне лікування, згідно з корисною моделлю, додатково призначають препарат Кардазин-Здоров'я (діюча речовина триметазидин) у дозі 60мг на добу, у 3 прийоми, всередину, протягом 3-х тижнів.

Виявлена інтенсифікація кровообігу у хворих хронічними захворюваннями печінки, яка супроводжується вираженими дистрофічними змінами в міокарді, визначає доцільність застосування засобів, які покращують метаболізм серцевого м'яза.

Триметазидин, який являє собою похідне піперазину-1-[(2,3,4-триметоксифеніл)метил] піперазин, нівелює порушення метаболізму в ішемізованих кардіоміоцитах. Він має виражену цитопротекторну, протиішемичну і антигіпоксичну дію на серцевий м'яз, посилюючи синтез АТФ в ішемізованому міокарді за рахунок переключання енергетичного метаболізму з окислення жирних кислот на окислення глюкози. Цитопротекція досягається забезпеченням достатньої кількості енергії, яка дозволяє зберегти нормальну скоротливу функцію міокарда. Триметазидин покращує скоротливу функцію міокарда. Оскільки прямого впливу на гемодинаміку та скоротливу функцію серця цей препарат не має, можна вважати, що його ефективність пов'язана із зміною морфофункціонального стану ішемізованих кардіоміоцитів. З одного боку,

цей препарат, блокуючи окислення вільних жирних кислот, має протекторну дію на кардіоміоцити (зменшує пошкодження клітинної мембрани, утворення вільних радикалів та внутріклітинний ацидоз), з іншого - активізуючи аеробний гліколіз, сприяє підтриманню синтезу АТФ на рівні, який забезпечує нормальне скорочення міофібрил, тобто оптимізує процес використання кисню. Позитивний ефект цього препарату виникає внаслідок збереження внутрішньоклітинних рівнів фосфокреатину і АТФ, зменшення клітинного ацидозу, перевантаження клітин кальцієм, а також вільно радикального пошкодження клітин, викликаного ішемією. Дія триметазидину не пов'язана з впливом на постачання кисню до міокарда чи на потреби міокарда в кисні, оскільки він діє безпосередньо на ішемізовану клітину, не призводячи до будь-яких суттєвих гемодинамічних змін. Разом з тим, виявлена здатність триметазидину збільшувати скоротливість міокарда лівого шлуночка. Після тривалого застосування триметазидину в дозі 60мг на добу відмічають покращання діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) з підвищенням локальної скоротливості міокарда.

Спосіб здійснюють таким чином. Хворим із встановленим діагнозом алкогольного цирозу печінки додатково до стандартного лікування призначають препарат Кардазин-Здоров'я в дозі 60мг на добу у 3 прийоми, всередину, протягом 3 тижнів.

Аналіз клінічних ознак захворювання проводили на основі спостережень за двома групами хворих. Одна група хворих отримувала стандартне лікування АЦП, а друга група - лікування з додаванням до стандартного лікування препарату Кардазин-Здоров'я. Відмічено, що лікування з включенням препарату Кардазин-Здоров'я супроводжувалось позитивною динамікою та зменшенням проявів ряду клінічних симптомів захворювання. Динаміка проявів клінічних симптомів захворювання наведена в таблиці №1, де вказані абсолютні числа, а в дужках - відсоток від загальної кількості.

Так, як і у хворих, що отримували стандартну терапію, лікування препаратом Кардазину-Здоров'я дозволило зменшити прояви задишки, загальної слабості, покращити апетит, зменшити нудоту. Якщо до лікування задишка була констатована у 85,0% і 92,0% хворих, то після курсу терапії лише, відповідно у 55,0% і 75,0% обстежених. В процесі лікування відмічено зменшення набряків, болю в правому підребер'ї. Відмічено зменшення кількості осіб з асцитом з 80,0% до 20,0% (в контрольній групі з 60,0% до 35,0%). Поряд з цим спостерігали зменшення відсотка осіб з ортопноєю та субфебрилітетом. Лікування препаратом Кардазин-Здоров'я сприяло зменшенню клінічних ознак жовтяниці з 36,0% до 4,0% хворих основної і з 60,0% і 15,0% хворих контрольної групи.

Таблиця 1

Клінічні ознаки цирозу печінки та дисфункції міокарда у хворих на АЦП в процесі лікування препаратом Кардазин-Здоров'я

Ознака	Стандартне лікування (n=20)		Стандартне лікування + Кардазин-Здоров'я (n=25)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Задишка	17 (85,0%)	11 (55,0%) p<0,05	23 (92,0%)	15 (75,0%) p<0,05
Втрата апетиту	17 (85,0%)	11 (55,0%) p<0,05	21 (84,0%)	7 (28,0%) p<0,05
Нудота	17 (85,0%)	2 (10,0%) p<0,05	16 (64,0%)	3 (12,0%) p<0,05
Болі в правому підребер'ї	14 (70,0%)	4 (20,0%) p<0,05	22 (88,0%)	4 (16,0%) p<0,05
Набряки нижніх кінцівок	14 (70,0%)	4 (20,0%) p<0,05	16 (64,0%)	3 (12,0%) p<0,05
Слабкість	17 (85,0%)	11 (55,0%) p<0,05	24 (96,0%)	10 (40,0%) p<0,05
Ортопное	9 (45,0%)	5 (25,0%) p>0,05	12 (48,0%)	3 (12,0%) p<0,05
Асцит	12 (60,0%)	7 (35,0%) p>0,05	20 (80,0%)	5 (20,0%) p<0,05
Пожовтіння шкіри і слизових	12 (60,0%)	6 (30,0%) p>0,05	10 (40,0%)	3 (12,0%) p<0,05
Субфібрилітет	9 (45,0%)	3 (15,0%) p>0,05	10 (40,0%)	2 (8,0%) p>0,05

Примітка: p - достовірність різниці показників у порівнянні до та після лікування.

Аналіз клінічних, інструментальних та лабораторних ознак захворювання проводили на основі спостережень за двома групами хворих та групою здорових осіб. Результати дослідження відображені в таблиці №2.

В процесі лікування хворих на АЦП відмічено зниження частоти дихань (ЧД) та зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) на фоні стабільного як систолічного (САТ), так і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Така динаміка була наявна в обох групах хворих, однак в групі хворих, до лікувального комплексу яких було включено препарат Кардазин-Здоров'я, сприятлива динаміка вказаних клінічних ознак була більш значимою.

Описані вище клінічні ознаки АЦП дозволили констатувати суттєве зменшення інтегрального показника шкали оцінки клінічного стану хворих при хронічній серцевій недостатності за Мареевим В.Ю. (ШОКС). Так, якщо за умов стандартної терапії даний показник зменшився на 48,1% то в групі хворих, що ліковані з використанням препарату Кардазин-Здоров'я, на 70,7% (p<0,05).

За даними ехокардіографії (Ехо-КГ) в групі хворих з лікуванням препаратом Кардазин-Здоров'я мало місце зменшення діаметру аорти, товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та його кінцево-сistolічного розміру (КСР) (p<0,05). В той же час, об'ємні показники Ехо-КГ вказували на тенденцію до позитивних змін серцевої гемодинаміки. Зокрема, на відміну від осіб, які отримували лише стандартну терапію, застосу-

вання препарату Кардазин-Здоров'я дозволило стримати процес дилатації порожнини ЛШ. Показник кінцевого діастолічного об'єму (КДО) мав тенденцію до зменшення, а величина кінцевого систолічного об'єму (КСО) зменшувалась вірогідно, відповідно з 46,23±1,22мл до 40,23±1,22мл. При цьому відмічено тенденцію (за динамікою показника хвилинного об'єму крові) до зменшення ознак гіпердинамічного синдрому, які характерні для АЦП (p>0,05). Величина фракції викиду (ФВ) в процесі лікування хворих даних груп не змінювалась.

Найбільш значимою була динаміка характеристик трансмітрального потоку. Зокрема, в групі хворих, які отримували стандартне лікування, підвищена на початку лікування величина трансмітрального потоку (Е/А) не лише не зменшувалась, а, навпаки, зростала (p<0,05). Поряд з цим у хворих, лікованих препаратом Кардазин-Здоров'я, вдалось отримати вірогідне зменшення трансмітрального потоку на 18,2%, однак в кінці курсу лікування препаратом Кардазин-Здоров'я він все ж таки залишався значно вищим від нормальних значень (p<0,05).

Характеризуючи показники ультразвукового дослідження (УЗД) печінки в процесі лікування препаратом Кардазин-Здоров'я спостерігали вірогідно зменшення її розмірів з 162,60±4,34см до 152,76±3,90см у хворих основної групи (p<0,05) і лише тенденцію до зменшення печінки з 170,75±5,50см до 163,65±5,18см у осіб контроль-

ної групи ($p>0,05$). Лікування супроводжувалось вірогідним зменшенням діаметра воротної вени та величини селезінки ($p<0,05$).

В процесі лікування хворих на АЦП отримано вірогідне збільшення рівня гемоглобіну (Hb) в обох групах хворих (відповідно на 14,5% і 12,4 %). В той же час, лікування із використанням препарату Кардазин-Здоров'я, на відміну від стандартної терапії, дало можливість вірогідно зменшити ознаки лейкоцитозу та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) ($p<0,05$). В цьому випадку мали місце і інші позитивні ефекти лікування препаратом Кардазин-Здоров'я: вірогідне зменшення рівня в сироватці крові бета-ліпопротеїдів (β -ЛП), білірубину і особливо активності тимолової проби. Останній показник в процесі лікування зменшився більш, ніж на

половину (56,5 %) у осіб основної групи і лише на третину (27,2 %) в контрольній групі хворих. При цьому рівень білірубину в сироватці крові зменшився відповідно на 31,5% і 20,6%. Інші біохімічні параметри залишались відносно стійкими, хоча під впливом лікування препаратом Кардазин-Здоров'я мала місце тенденція до їх покращання. Зокрема зменшилась активність ферментів аспартатаміно-трансферази (АСТ) і аланін-амінотрансферази (АЛТ).

В групі хворих стандартного лікування вказані позитивні зміни були мінімальними. Таким чином, результати дослідження показали покращання функціонального стану печінки при використанні у лікуванні хворих на АЦП препарату Кардазин-Здоров'я.

Таблиця 2

Клінічні, інструментальні та лабораторні ознаки цирозу печінки та дисфункції міокарда у хворих на АЦП в процесі лікування препаратом Кардазин-Здоров'я ($M\pm m$)

Показник, одиниці виміру	Здорові (n=20)	Стандартне лікування (n=20)		Стандартне лікування + Кардазин-Здоров'я (n=25)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Частота дихань, вхв.	17,61 \pm 0,21	20,32 \pm 0,30	19,01 \pm 0,25 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	21,82 \pm 0,58	17,87 \pm 0,34 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$
ЧСС, уд. Хв.	73,72 \pm 1,04	91,47 \pm 2,39	80,12 \pm 1,45 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	97,01 \pm 2,46	79,81 \pm 1,03 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$
САТ, мм. рт. ст.	121,01 \pm 1,65	119,12 \pm 4,63	118,3 \pm 12,47 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	116,19 \pm 5,04	118,82 \pm 1,94 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
ДАТ, мм. рт. ст.	66,31 \pm 1,40	69,12 \pm 2,28	64,48 \pm 1,49 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	71,21 \pm 2,33	70,20 \pm 0,88 $p_1<0,05$ $p_2>0,05$
ШОКС, бали	-	5,20 \pm 0,60	2,70 \pm 0,40 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	9,80 \pm 0,80	2,90 \pm 0,30 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$
Діаметр аорти, см	2,90 \pm 0,1	3,60 \pm 0,10	3,60 \pm 0,10 $p_1>0,050$	3,40 \pm 0,10	3,10 \pm 0,10 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$
ТЗСЛШ, см	0,90 \pm 0,20	1,00 \pm 0,10	1,00 \pm 0,10 $p_1>0,050$	1,10 \pm 0,10	1,10 \pm 0,10 $p_1>0,050$
КДРЛШ, см	5,10 \pm 0,10	4,90 \pm 0,10	5,00 \pm 0,10 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	4,90 \pm 0,10	4,80 \pm 0,10 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
КСР ЛШ, см	3,30 \pm 0,10	3,40 \pm 0,10	3,40 \pm 0,10 $p_1>0,050$	3,60 \pm 0,20	3,20 \pm 0,10 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$
КДО, мл	122,59 \pm 3,05	113,43 \pm 4,41	113,43 \pm 4,41 $p_1<0,050$	115,34 \pm 4,23	107,69 \pm 5,51 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
ФВ, %	62,70 \pm 0,90	65,00 \pm 1,00	65,10 \pm 1,00 $p_1<0,050$	60,80 \pm 1,60	61,00 \pm 1,50 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Е/А, м/с	0,30 \pm 0,10	0,80 \pm 0,10	0,90 \pm 0,10 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	1,10 \pm 0,10	0,90 \pm 0,10 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$

Продовження таблиці 2

Показник, одиниці виміру	Здорові (n=20)	Стандартне лікування (n=20)		Стандартне лікування + Кардазин-Здоров'я (n=25)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Розмір печінки, см	137,35±1,47	170,75±5,50	163,65±5,18 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	162,60±4,34	152,76±3,90 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Діаметр воротної вени, мм	11,10±0,34	13,15±0,99	12,99±0,99 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	12,33±0,72	10,73±0,64 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Діаметр селезінкової вени, мм	8,20±0,21	10,39±0,54	9,79±0,70 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	9,16±0,42	7,85±0,41 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Hb, г/л	131,89±1,74	100,42±3,77	115,01±2,69 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	98,42±5,07	110,59±4,78 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Лейкоцити, г/л	5,81±0,20	7,71±0,51	6,87±0,22 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	8,87±0,83	7,39±0,53 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
ШОЕ, мм за год.	4,87±0,32	24,42±3,04	19,57±2,65 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	29,78±3,88	18,47±3,64 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
β-ЛП	37,62±1,46	32,48±2,55	27,01±1,99 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	33,21±2,33	25,02±1,89 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
АСТ, ммоль/л	0,32±0,02	1,62±0,21	1,12±0,14 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	1,22±0,18	0,91±0,12 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
АЛТ, ммоль/л	0,43±0,03	1,23±0,15	0,89±0,08 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	1,01±0,18	0,92±0,14 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Білірубін мкмоль/л	7,81±0,60	36,01±5,12	28,59±3,81 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	54,79±15,50	37,51±9,53 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Тимолова проба Од. SH	3,42±0,26	12,52±0,62	9,87±0,61 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	13,12±0,67	5,71±0,63 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05

Примітка: достовірність різниці показників у порівнянні: p₁ - зі здоровими; p₂ - до лікування.

Таким чином, комплексне лікування хворих на АЦП з використанням препарату Кардазин-Здоров'я сприяє підвищенню ефективності лікування хворих та покращує клінічний перебіг захворювання.

Джерела інформації:

1. Гарбузенко Д.В. Гемодинамические нарушения, обусловленные циррозом печени // Клиническая медицина. - 1996. - №2. - С. 5-6.

2. Пат. Україна №49631, МПК А61К31/00;

Опубл. 16.09.2002, Бюл. №9, 2002 р.

3. Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В. Хронические заболевания печени. - СПб.: Издательство "Лань", 2000. - 192 с.

4. Цивенко О.И. Состояние кардиогемодинамики и метаболические нарушения при хронических заболеваниях печени алкогольного генеза в динамике лечения: Дис... канд. мед. наук: 14.01.02 / Харк. Держ. мед. ун-т. - Харків, 2002. - 167 с.