



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106554** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2013 05624**
(22) Дата подання заявки: **30.04.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.09.2014**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.09.2013, Бюл.№ 17**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.09.2014, Бюл.№ 17**
(72) Винахідник(и):
**Радченко Ганна Дмитрівна (UA),
Сіренко Юрій Миколайович (UA),
Торбас Олена Олександрівна (UA),
Доброход Ганна Сергіївна (UA),
Кушнір Світлана Миколаївна (UA)**
(73) Власник(и):
**НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР "ІНСТИТУТ
КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА"
НАМН УКРАЇНИ,
вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 03151 (UA)**

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Ефективність лікування на основі препарату Лоріста-НД - лозартан 100 мг + гідрохлортiazид 25 мг порівняно з комбінацією бісопролол 10 мг + гідрохлортiazид 25 мг у пацієнтів з помірною та тяжкою Артеріальною гіпертензією: дослідження ЕЛІЗА / Радченко Г.Д., Міхеева К.В., Сіренко Ю.М., Кушнір С.М., Пономарьова Г.В. // Журнал "Артериальная гипертензия". - 2010. - 6(14). - с. 12 [інтернет публікація] URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15364> (Знайдено 24.12.2013)
Порівняння впливу двох комбінацій (препарат Лоріста НД та бісопролол + гідрохлортiazид) на пружно-еластичні властивості артерій та центральний артеріальний тиск у пацієнтів із помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією: результати дослідження ЕЛІЗА / Радченко Г.Д., Міхеева К.В., Кушнір С.М., Сіренко Ю.М. // Журнал "Артериальная гипертензия". - 2011. - 2(16). - с. 20 [інтернет публікація] URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17143> (Знайдено 24.12.2013)
Место комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии / Кобалева Ж. Д., Котовская Ю. В. // РФК. - 2010. - №4. - с. 550-557 [інтернет публікація] URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/mesto-kombinirovannoy-terapii-s-ispolzovaniem-fiksirovannyh-kombinatsiy-v-lechenii-arterialnoy-gipertonii> (Знайдено 25.12.2013)
Костюкевич О.И. Терапия артериальной гипертензии: трудности, с которыми сталкивается практикующий врач, и пути их преодоления // РМЖ.: Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. - 29 апреля 2010 г. - № 9. - с. 4 [інтернет публікація] URL: http://rmj.ru/articles_7075.htm (Знайдено 25.12.2013)
UA 55731 U; 27.12.2010
Beilin L.I., margetts B.T. Vegetarian Diet and Blood Prefserere Bibl. cardiol/ - 1987. - №41. - P.85-109. Реферат 1 стр.
Сумароков А. В., Моисеев В.С. Клиническая кардиология. Руководство для врачей / Сумароков А. В., Моисеев В.С. - Издание 2, исправленное и дополненное. - М.: Универсум Паблишинг. - 1996. - с.145-150
Теоретические и практические аспекты изучения питания человека. - М. - 1980. - т.1. - с.397
Терапия амлодипином при артериальной гипертензии, обусловленной системными заболеваниями соединительной ткани / А.В. Курята, Т.К. Лысунец, С.И. Задунаев, И.А. Карпунин // Здоровье Украины. - 2003. - №68. - с.31
UA 62341 U; 25.08.2011

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА НЕУСКЛАДНЕНУ ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ 2-3 СТУПЕНЯ

(57) Реферат:

Спосіб корекції центрального артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу 2-3 ступеня передбачає визначення вихідної величини індексу маси тіла і при її величині 30,0 кг/м² і більше призначають комбінацію лозартану в дозі 100 мг на добу та гідрохлортiazиду в дозі 25 мг на добу, а при величині індексу маси тіла менше 30,0 кг/м² призначають комбінацію бісопрололу в дозі 10 мг на добу та гідрохлортiazиду 25 мг в дозі 25 мг на добу.

UA 106554 C2

Винахід стосується медицини, а саме кардіології, і може бути використаний для підвищення ефективності антигіпертензивних препаратів щодо зниження центрального артеріального тиску у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу 2-3 ступеня.

У роботі Beilin L.I., margetts B.T. "Vegetarian Diet and Blood Prefsera Bibl. cardiol-1987. № 41, - Р. 85-109, наводяться дані численних епідеміологічних досліджень, що свідчать про те, що рівень артеріального тиску у людей, що знаходяться на вегетаріанській дієті, нижче на 5-6 мм рт. ст., чим у осіб, що дотримуються звичайної дієти. У роботі "Оптимальна дієтична терапія при лікуванні гіпертонії" (Caggiula A. M. Optimal Nutritional Jherapy in the Freatment of Hypert. //Bibl. cardiol-1987. - № 41. - Р. 6-21) обґрунтовується, у зв'язку з наявністю побічних дій у антигіпертензивних препаратів, необхідність додаткового застосування нефармакологічних методів корекції артеріального тиску у хворих артеріальною гіпертензією. До таких методів автори відносять зниження надмірної маси тіла, зменшення споживання кухарської солі і алкоголю, збільшення споживання калію і кальцію, що затримує процес корекції артеріального тиску.

Недоліком таких способів є те, що при харчуванні малокалорійними раціонами обмін речовин в організмі змінюється у бік посилення катаболічних процесів. Як було показано в роботі Э.П. Цыганова "К оценке функционального состояния организма при исследовании малокалорийного рациона питания" в кн. "Теоретические и практические аспекты изучения питания человека". - М., 1980, - Т. 1, - С. 396, харчування малокалорійними раціонами супроводжується зміною основних функціональних систем організму: центральної і периферичної нервової системи, серцево-судинної і дихальної системи, енергетичного обміну і системи імунітету.

Найбільш ефективними з відомих способів лікування гіпертонічної хвороби є медикаментозні, що полягають у використанні численних груп лікарських препаратів, наприклад інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (каптоприл, эналаприл), антагоністів кальцію (верапаміл, нифедипін), сечогінних (арифон, гіпотіазид) і багатьох інших (Сумароков А. В., Моисеев В.С. Клиническая кардиология. Руководство для врачей. Издание второе, исправленное и дополненное. М.: Универсум Паблишинг, 1996; - С. 145-150).

Однак всі вони мають вказані вище недоліки, такі як наявність ризику виникнення алергічних реакцій, вірогідність появи побічних ефектів і різної міри їх вираженості аж до можливості переважання над терапевтичними, при тривалому прийомі - ризик виникнення медикаментозних гастритів, достатня дорожнеча ефективних препаратів (наприклад, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту), а також необхідність призначення комбінованої медикаментозної терапії при недостатньому зниженні лабільності артеріального тиску.

Таким чином, таке лікування не завжди є досить ефективним, а також безпечним в плані виникнення побічних ефектів, особливо при гіпертонічному кризі, оскільки лікарський вплив у вказаних способах по суті не є строго селективним.

Відомий спосіб корекції підвищеного артеріального тиску в хворих із системними захворюваннями полягає в використанні антагоністу кальцію (Курята А.В. Терапия амлодипином при артериальной гипертензии, обусловленной системными заболеваниями соединительной ткани /А.В. Курята, Т.К. Лысунец, С.И. Задунаев [и др.] //Здоров'я України.- 2003. -№ 68. - С. 31).

Цей спосіб у ряді випадків ефективний, однак клінічний досвід показує, що при його використанні в значній кількості випадків відмічаються прояви побічних ефектів антагоністів кальцію (головний біль, почервоніння шкіряних покривів, серцебиття, порушення випорожнень) та не забезпечується чітко вираженого антигіпертензивного ефекту у значної кількості хворих.

Відомий спосіб корекції артеріального тиску у хворих з гіпертонічною хворобою (UA55731, МПК А61К 31/00 дата публікації 27.12.2010, Бюл. № 24, 2010 р.) включає введення ІАПФ лізиноприлу та діуретика гідрохлортіазиду, та додатково бісопрололу.

Недоліком відомого способу є те, що він не є достатньо диференційованим, внаслідок чого має обмежену сферу застосування, тому, що препарати призначаються без кількісного урахування особливостей маси тіла, наявності, надмірної ваги, внаслідок чого можливе гіперпризначення комбінацій препаратів різних груп однонаправленої дії, що призводить до відомих наслідків та більш частого виникнення побічних ефектів. За таким способом неможлива індивідуалізація лікування хвороби.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу корекції центрального артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, в якому за рахунок застосування нового комплексу дій, по визначенню нових умов застосування препаратів, та диференційованого застосування препаратів в залежності від величини індексу маси тіла забезпечується індивідуалізація лікування хвороби пацієнта, що зменшує ризик виникнення побічних ефектів та

забезпечує підвищення ефективності антигіпертензивного лікування у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу 2-3 ступеня.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі корекції центрального артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу 2-3 ступеню застосовують комбінацію лікарських засобів, що включають бісопролол.

Новим у способі є те, що визначають вихідну величину індексу маси тіла і при її величині $30,0 \text{ кг/м}^2$ і більше призначають комбінацію лозартану в дозі 100 мг на добу та гідрохлортіазиду в дозі 25 мг на добу, а при величині індексу маси тіла менше $30,0 \text{ кг/м}^2$ призначають комбінацію бісопрололу в дозі 10 мг на добу та гідрохлортіазиду 25 мг в дозі 25 мг на добу.

Внаслідок застосування ознак способу, за рахунок визначення вихідного індексу маси тіла та диференційного призначення препаратів в залежності від величини індексу маси тіла, забезпечується індивідуалізація лікування хвороби пацієнта, що зменшує ризик виникнення побічних ефектів та забезпечує підвищення ефективності антигіпертензивного лікування у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу 2-3 ступеня.

Для визначення емпіричним шляхом умов призначення більш ефективного для конкретного випадку антигіпертензивного препарату для корекції центрального артеріального тиску нами було обстежено 59 хворих на гіпертонічну хворобу з рівнем артеріального тиску 160/100 і більше, які не мали цукрового діабету та ускладнень в анамнезі. Середній вік склав $53,8 \pm 2,4$ року. В залежності від препарату, що призначався, хворі були розподілені на дві групи: група хворих ($n=32$), які приймали комбінацію лозартану у добовій дозі 100 мг та гідрохлортіазиду 25 мг на добу і група хворих ($n=27$), яким призначалася комбінація бісопрололу у дозі 10 мг на добу і гідрохлортіазиду 25 мг на добу. Строк спостереження склав 6 місяців. Емпіричним шляхом встановлено, що комбінація лозартан і гідрохлортіазид призводила до зменшення центрального артеріального тиску у всіх хворих, тоді як комбінація бісопролол і гідрохлортіазид була ефективною щодо зниження центрального систолічного артеріального тиску тільки у хворих, у яких вихідна величина індексу маси тіла не перевищувала 30 кг/м^2 .

Спосіб, що заявляється, ілюструється прикладами.

При здійсненні прикладів застосування способу використовували прилад Sphygmocor-PVx компанії AtCor Medical Pty Ltd (Австралія). П'єзодатчики встановлювали на сонній, стегновій та радіальній артеріях під візуальним контролем на моніторі персонального комп'ютера. Якість зображення визначалася автоматично за допомогою програмного забезпечення, що додається до приладу. Калібровка кривої зміни артеріального тиску на сонній артерії (центрального артеріального тиску) проводилася автоматично на основі даних кривої артеріального тиску на радіальній артерії. Систолічний та діастолічний артеріальний тиск на радіальній артерії визначали за допомогою рутинної сфігмоманометрії на плечовій артерії (сфігмоманометром ACCOSON, Великобританія). Дані вводилися до комп'ютера та центрального систолічного артеріального тиску вираховувався автоматично за допомогою програми, що додається до приладу.

Приклад 1

Хвора К. госпіталізована у відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій ДУ "ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМНУ із скаргами на головний біль, запаморочення, що пов'язувала з підвищеним артеріальним тиском. Про підвищений артеріальний тиск хвора знала протягом 5 років. Максимальні цифри були 200/110 мм рт. ст., частіше 160/100 мм рт. ст. Періодично хвора приймала бета-адреноблокатори та діуретики, але нормалізації артеріального тиску не спостерігалось. Анамнез життя - мати хворіла на артеріальну гіпертензію. Шкідливих звичок не має. Алергологічний анамнез не обтяжений. Маса тіла 68 кг, зріст 158 см, індекс маси тіла $27,24 \text{ кг/м}^2$. Об'єктивно спостерігалися такі зміни: артеріальний тиск на правій руці 160/100 мм рт. ст., на лівій руці 155/95 мм рт. ст., пульс 56 ударів за хвилину. При пальпації верхівковий поштовх визначався на 2 см лівіше середньоключичної лінії. Аускультативно - тони серця звучні, акцент 2 тону на аорті. Частота дихання 18 за хв. Дихання везикулярне, хрипів немає. По даним електрокардіограми - ритм синусів правильний помірно дифузні зміни в міокарді. За даними ехокардіографії - порожнини серця не збільшені, відмічається збільшення маси міокарду - індекс маси міокарду 156 г/м^2 . На очному дні - ангіоспазм, Салюс I-II. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини - ознаки хронічного холециститу. Зі сторони інших органів та систем важливої патології не виявлено. Поставлено діагноз - гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеню, гіпертензивне серце, гіпертензивна ангіопатія сітківки. Додатково шляхом використання непрямого тонометричного методу було визначено центрального систолічного артеріального тиску. Центрального систолічного артеріального тиску на початку дослідження склав 154 мм рт. ст., що значно перевищувало нормальні показники. Через 8 місяців лікування лозартаном у добовій

дозі 100 мг та гідрохлортіазидом 25 мг на добу спостерігалось значне зменшення центрального систолічного артеріального тиску до 136 мм рт. ст., що свідчило про ефективність призначеної терапії і в подальшому, про можливе зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

Приклад 2

5 Хвора S. госпіталізована у відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска із скаргами на виражений головний біль, інтенсивне запаморочення, що пов'язувала з підвищеним артеріальним тиском. Про підвищення в себе артеріального тиску хвора знає близько 9 років. Максимальні цифри були 220/120 мм рт. ст., частіше 160/100 мм рт. ст. Хвора періодично приймала інгібітори АПФ, на фоні прийому яких
10 відмітила появу непродуктивного кашлю, антагоністи кальцію та діуретики, але нормалізації артеріального тиску не спостерігалось. Анамнез життя - мати та брат хворіли на гіпертонію. Маса тіла 117 кг, зріст 182 см, індекс маси тіла 35,32 кг/м². Шкідливих звичок не має. Алергологічний анамнез не обтяжений. Об'єктивно спостерігалися такі зміни: артеріальний тиск на правій руці 170/110 мм рт. ст., пульс 61 удари за хвилину. Різниця між правою та лівою
15 руками не було. При пальпації верхівковий поштовх визначається на 2 см лівіше середньоключичної лінії. Аускультативно - тони серця звучні, акцент 2 тону на аорті. Частота дихання 18 за хв. Дихання везикулярне, додаткові дихальні шуми не вислуховуються. На електрокардіограмі - ритм синусів, регулярний, не виражені дифузні зміни в міокарді, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. За даними ехокардіографії - порожнини не збільшені, відмічається збільшення маси міокарду - індекс маси міокарду 144 г/м². Очне дно - ангіоспазм, Салюс I-I I. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини - ознаки хронічного панкреатиту, хронічного холециститу. Зі сторони інших органів та систем важливої патології не виявлено. Поставлено діагноз - гіпертонічна хвороба II стадії, гіпертензивне серце, гіпертензивна ангіопатія сітківки. Додатково шляхом використання непрямого тонометричного
20 методу було визначено центральний систолічний артеріальний тиск. Центральний систолічний артеріальний тиск на початку дослідження склав 165 мм рт. ст., що значно перевищувало нормальні показники. Через 8 місяців лікування лозартаном у добовій дозі 100 мг та гідрохлортіазидом 25 мг на добу спостерігалось значне зменшення центрального систолічного артеріального тиску до 127 мм рт. ст., що свідчило про ефективність призначеної терапії і в подальшому, про можливе зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

Приклад 3

Хворий Y. госпіталізований у відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска із скаргами на задишку, відчуття "нестачі повітря", що відмічає на тлі значного підвищення артеріального тиску. Про наявність у себе високого артеріального тиску знає близько 5 років. Максимальні цифри були 190/110 мм рт. ст., частіше 140-160/90-100 мм рт. ст. Періодично хворий приймав бета-адреноблокатори, верошпірон, але нормалізації артеріального тиску не спостерігалось. Анамнез життя - про наявність артеріальної гіпертензії у родичів не знає. Маса тіла 70 кг, зріст 173 см, індекс маси тіла 23,39 кг/м². Із шкідливих звичок - паління протягом 12 років. Алергологічний анамнез не обтяжений. Об'єктивно спостерігалися такі зміни: артеріальний тиск на правій руці 170/110 мм рт. ст., на лівій руці 160/100 мм рт. ст., пульс 69 удари за хвилину. При пальпації верхівковий поштовх визначається на 2 см латеральніше середньоключичної лінії. Аускультативно - тони серця ослабленої звучності, акцент 2 тону на аорті. Частота дихання 16 за хв. Дихання везикулярне, невелика кількість розсіяних сухих хрипів. На електрокардіограмі - ритм синусів, регулярний, не виражені дифузні зміни в міокарді. За даними ехокардіографії - збільшення лівого передсердя до 41 мм, відмічається збільшення маси міокарду - індекс маси міокарду 154 г/м². На очномі дні - ангіоспазм, Салюс I-II. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини - ознаки хронічного холециститу, хронічного панкреатиту, жирового гепатозу. Зі сторони інших органів та систем важливої патології не виявлено. Поставлено діагноз - гіпертонічна хвороба II стадії, гіпертензивне серце, гіпертензивна ангіопатія сітківки. Додатково шляхом використання непрямого тонометричного методу було визначено центральний систолічний артеріальний тиск. Центральний систолічний артеріальний тиск на початку дослідження склав 157 мм рт. ст., що значно перевищувало нормальні показники. Через 8 місяців лікування бісопрололу у дозі 10 мг на добу і гідрохлортіазиду 25 мг на добу спостерігалось значне зменшення центрального систолічного артеріального тиску до 92 мм рт. ст., що свідчило про ефективність призначеної терапії і в подальшому, про можливе зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

Приклад 4

Хвора R. госпіталізована у відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска зі скаргами на задишку, відчуття "дискомfortу" в ділянці серця, що відмічає на тлі підвищення артеріального тиску. Про підвищення артеріального тиску знає
60

близько 4 років, коли вперше почала відмічати появу вищезгаданих скарг. Максимальні цифри були 180/100 мм рт. ст., частіше 150-160/100-110 мм рт. ст. Періодично хвора приймала клофелін та діуретики, але повної нормалізації артеріального тиску не спостерігалось. Анамнез життя - гіпертонічна хвороба, інфаркт у матері. Шкідливих звичок немає. Алергологічний анамнез не обтяжений. Маса тіла 80 кг, зріст 155 см, індекс маси тіла $33,3 \text{ кг/м}^2$. Об'єктивно спостерігалися такі зміни: артеріальний тиск на правій руці 190/110 мм рт. ст., на лівій руці 175/95 мм рт. ст., пульс 76 удари за хвилину. При пальпації верхівковий поштовх високий, резистентний, визначається по передньоосердяній лінії. Аускультативно - тони серця ослаблені над всіма точками аускультатії, акцент 2 тону на аорті. Частота дихання 18 за хв. Дихання везикулярне, додаткові дихальні шуми не вислуховуються. На електрокардіограмі - ритм синусів, регулярний, помірні дифузні зміни в міокарді, ознаки гіпертрофії лівого шлуночку. За даними ехокардіографії - збільшення лівого передсердя до 46 мм, відмічається збільшення маси міокарду - індекс маси міокарду 171 г/м^2 . На очному дні - ангіоспазм, Салюс I-II. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини - ознаки хронічного холециститу, жирового гепатозу, хронічного панкреатиту, сечосольового діатезу. Зі сторони інших органів та систем важливої патології не виявлено. Поставлено діагноз - гіпертонічна хвороба II стадії, гіпертензивне серце, гіпертензивна ангіопатія сітківки. Додатково шляхом використання непрямого тонометричного методу було визначено центральний систолічний артеріальний тиск. Центральний систолічний артеріальний тиск на початку дослідження склав 174 мм рт. ст., що значно перевищувало нормальні показники. Через 6 місяців лікування бісопрололом у дозі 10 мг на добу і гідрохлортіазидом 25 мг на добу спостерігалось відповідне зменшення центрального систолічного артеріального тиску до 163 мм рт. ст., що свідчило про відсутність впливу бісопрололу на зниження початково дуже високого (174 мм рт. ст.) центрального аортального тиску, не дивлячись на достатню антигіпертензивну ефективність, зниження центрального аортального тиску відповідало зниженню артеріального тиску на плечовій артерії.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб корекції центрального артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу 2-3 ступеня, який передбачає застосування комбінації лікарських засобів, що включають бісопролол, який **відрізняється** тим, що визначають вихідний індекс маси тіла і при його величині 30 кг/м^2 і більше призначають комбінацію лозартану в дозі 100 мг на добу та гідрохлортіазиду в дозі 25 мг на добу, а при величині індексу маси тіла менше 30 кг/м^2 призначають комбінацію бісопрололу в дозі 10 мг на добу та гідрохлортіазиду 25 мг на добу.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601