



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 117909

(13) U

(51) МПК

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2017 01360	(72) Винахідник(и):	Скрипник Ігор Миколайович (UA), Маслова Ганна Сергіївна (UA), Лиманець Тетяна Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	13.02.2017	(73) Власник(и):	ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНЬСКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.07.2017		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2017, Бюл.№ 13		

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ РАННЬОЇ АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця включає призначення антрациклінів у кумулятивній дозі від 100 до 200 мг/м² у складі базисної поліхіміотерапії. Додатково призначають введення лікарського засобу 4,2 % розчину L-аргініну гідрохлориду 100 мл внутрішньовенно крапельно (зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 15 хв, потім до 30 крапель за хвилину) 1 раз на добу за один день до початку введення антрациклінів, у дні введення антрациклінів та в наступний день після завершення їх введення з подальшим пероральним прийомом L-аргініну аспартату 5 мл розчину (1 г препарату) 3 рази на добу впродовж місяця.

UA 117909 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії, гематології та кардіології, і може бути застосована для оптимізації способу профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця.

Гострі лейкемії - це гетерогенна група пухлинних захворювань гемопоетичної системи з первинним ураженням кісткового мозку, морфологічним субстратом яких є бластні клітини. Сучасний підхід до терапії гострих лейкемій спрямований на повну ерадикацію пухлинного клону з метою відновлення нормального поліклонового кровотворення, що можна досягти шляхом проведення поліхіміотерапії із включенням протипухлинних антибіотиків антрациклінового ряду.

Антрациклінові антибіотики (доксорубіцин, даунорубіцин, ідарубіцин та ін.) - клас протипухлинних препаратів, що мають виражену антимітотичну дію і широко використовуються в онкогематології. Механізм їх цитотоксичної дії зумовлений інтеркаляцією в структуру ДНК клітин з пригніченням синтезу нуклеїнових кислот, порушенням функції ядерних білків, а саме топоізомерази II та ферментів геліказ, що призводить до порушення процесів реплікації клітин. Включення антрациклінів до стандартних схем лікування гострих лейкемій дозволило досягти значного покращення результатів лікування, збільшити частоту досягнення повних клініко-гематологічних ремісій, збільшити п'ятирічну безрецидивну виживаність майже в 2 рази [Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под редакцией М.А. Волковой. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ОАО "Издательство "Медицина". - 2007. - 1120 с.]. Проте, застосування останніх призводить до розвитку ряду ускладнень, провідним з яких залишається кардіотоксичність.

Значну питому вагу серед хворих на гострі лейкемії займають особи середнього та похилого віку, в яких має місце супутня ішемічна хвороба серця. Наявність останньої значно обмежує можливості проведення повнодозової протокової терапії хворих на гострі лейкемії, що призводить до зростання смертності, збільшення термінів госпіталізації, а інколи унеможливає проведення програмного лікування лейкемії, що зумовлює необхідність розробки нових стратегій профілактики ранньої кардіотоксичності у пацієнтів за наявності даного виду синтропії.

Відомі способи профілактики антрациклінової кардіотоксичності у пацієнтів з лейкеміями із застосуванням дексразоксану внутрішньовенно перед кожним введенням антрациклінів (за 45-60 хв.) в середній дозі, що в 20 разів перевищує дозу антрациклінового антибіотика [Ганцев Ш.Х. и соавт. Амбулаторно-поликлиническая онкология: руководство для врачей // М.: ГЕОТАР-Медиа. - 2012. - 448 с.], що суттєво зменшує антрациклін-індуковане ураження міокарда у дорослих з солідними пухлинами, а також у дітей, хворих на гострий лімфобластний лейкоз [Фисенко Л.Н. и соавт. Использование дексразоксана в профилактике ранней антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у детей с острым лимфобластным лейкозом // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2004. - Т.3, № 2. - С. 86-92; Curigliano G. Et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines // Annals of oncology. - 2012. - Vol. 23, Suppl.7. - P.155-166].

Проте, дексразоксан відтворює несприятливий вплив на протипухлинну активність антрациклінів та потенціює гематологічну токсичність у вигляді міелосупресії, підвищення частоти вторинних інфекцій та лихоманки [Langer S.W. Dexrazoxane for anthracycline extravasation // Expert Rev. Anticancer Ther. - 2007. - Vol.7, № 8. - P. 1081-1088]. Це значно обмежує його використання в клінічній практиці як кардіопротектора, за виключенням осіб з метастатичним раком молочної залози, які отримали понад 300 мг/м² доксорубіцину. У зв'язку із високим ризиком розвитку вторинних злоякісних новоутворень та властивістю знижувати протипухлинну ефективність антрациклінів, дексразоксан протипоказаний у педіатричній практиці [Curigliano G. Et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines // Annals of Oncology. - 2012. - Vol. 23, Suppl.7. - P. 155-166].

Відомо, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину та β-адреноблокатори застосовуються з метою запобігання антрацикліновій кардіотоксичності у онкогематологічних хворих. Їх використання попереджає розвиток патологічних змін біоелектричної активності міокарда, не викликаючи подовження інтервалу Q-T та дисперсії QTc. Так, застосування інгібітора АПФ периндоприлу у хворих на лімфопроліферативні захворювання на фоні комплексної терапії із застосуванням доксорубіцину (сумарна доза 34,65±12,85 мг/м²) має протекторний ефект щодо діастолічної функції ЛШ та серцевої гемодинаміки [Правдивцева Е.В. и соавт. Профилактика кардиотоксического действия антрациклинового антибиотика доксорубицина: роль ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла // Клиницист. - 2011. - № 3. - С. 55-60].

Застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину та β -адреноблокаторів у хворих онкогематологічного профілю суттєво лімітує високий очікуваний ризик артеріальної гіпотензії на фоні терапії антрацикліновими антибіотиками, які посилюють її шляхом прямої дії на судинний тонус [Самура Б.Б. Сердечно-сосудистые осложнения химиотерапии онкогематологических заболеваний: современные подходы к профилактике и лечению // Запорожский медицинский журнал. - 2013. - №3(78). - С. 84-89].

Найбільш близьким до запропонованого за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутий, є спосіб профілактики гострої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на лейкемії, що включає застосування водорозчинної форми біофлавоноїду кверцетину внутрішньовенно одноразово у дозі 500 мг перед введенням антрациклінів при застосуванні їх середніх кумулятивних доз ($475 \pm 121,4$ мг/м²) (Століка О.І. Роль кверцетину в профілактиці гострої кардіотоксичної дії антрациклінових антибіотиків: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.11 - кардіологія / О.І. Століка // Донецьк. - 2010. - 20 с.), який виявляється у зменшенні ступеня активації перекисного окислення ліпідів, вираженості ішемії міокарда, діастолічної та систолічної дисфункції лівого шлуночка. Ефективність водорозчинної форми кверцетину зумовлена зв'язуванням вільних радикалів та зниженням вмісту в міокарді іонів Fe^{2+} , сприяючи запобіганню подовження інтервалу Q-T та гальмуванню розвитку дисфункції міокарда. На відміну від дексразоксану, кверцетин не впливає на протипухлинну активність доксорубіцину, крім того, не спостерігалось жодних мієлотоксичних ефектів флавоноїдів [Guzy J. Effect of quercetin on daunorubicin-induced heart mitochondria changes in rats / J. Guzy, J. Kusnir, M. Marekova et al. // Physiol. Res. - 2003. - Vol. 52, № 6. - P. 772-780].

Однак, відомий спосіб профілактики гострої антрациклінової кардіотоксичності в онкогематологічних хворих має недостатній ступінь доказовості у зв'язку з обмеженою кількістю експериментальних та клінічних досліджень, що не дозволяє стверджувати про високий ступінь забезпечення профілактики кардіотоксичності за умов його застосування на фоні терапії антрациклінами.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні прийому низьких кумулятивних доз антрациклінів, який сприяв би підвищенню ефективності цитостатичного лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця, що включає призначення антрациклінових антибіотиків у кумулятивних дозах від 100 до 200 мг/м² у складі базисної поліхіміотерапії, який згідно з корисною моделлю, відрізняється тим, що за один день до початку введення антрациклінів, у дні введення антрациклінів та в наступний день після завершення їх введення призначають лікарський засіб 4,2 % розчин L-аргініну гідрохлорид 100 мл внутрішньовенно крапельно (зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 15 хв, потім до 30 крапель за хвилину) 1 раз на добу з подальшим пероральним прийомом L-аргініну аспартату 5 мл розчину (1 г препарату) 3 рази на добу впродовж місяця.

Загальна характеристика препаратів, що використовуються у запропонованій корисній моделі:

Аргінін - умовно незамінна амінокислота, яка є активним і різнобічним клітинним регулятором багаточисельних життєво важливих функцій організму, чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну, дезінтоксикаційну дії. L-аргінін в організмі людини виступає субстратом для NO-синтаз у реакції синтезу оксиду азоту (NO), який є ключовою молекулою в підтримці нормального функціонування ендотелію. Це забезпечує високу ефективність препарату в лікуванні цілого ряду серцево-судинних захворювань, в тому числі ішемічної хвороби серця. Для внутрішньовенного введення використовується 4,2 % розчин L-аргініну гідрохлориду для інфузій. Розчин для перорального прийому містить L-аргініну аспартат (L-аргінін та аспарагінову кислоту, яка покращує його всмоктування в кишечнику).

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином.

Після проведення всебічного обстеження (оцінки загального хворого, вивчення даних анамнезу, проведення загального аналізу крові, підрахунку мієлограми з цитохімічним дослідженням бластних клітин, біохімічного аналізу крові, визначення рівню тропоніну I, вивчення даних електрокардіограми (ЕКГ), ехокардіоскопії (ЕхоКС), хворим встановлюють діагноз гострої лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця та призначають на фоні базисної поліхіміотерапії із включенням антрациклінових антибіотиків L-аргініну гідрохлорид 4,2 % розчин 100 мл внутрішньовенно крапельно (зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 15 хв, потім до 30 крапель за хвилину) 1 раз на добу за один день до початку введення антрациклінів, у дні введення антрациклінів та в наступний день після завершення їх введення з

подальшим пероральним прийомом L-аргініну аспартату 5 мл розчину (1г препарату) 3 рази на добу впродовж місяця.

Приклад конкретного виконання.

Хворий Г., 63 роки, був госпіталізований у гематологічне відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського зі скаргами на виражену загальну слабкість, значне зниження працездатності, підвищення температури тіла до 37,5 °С протягом останніх двох тижнів, пітливість, задишку при незначному фізичному навантаженні, перебої в роботі серця.

Із анамнезу хвороби: вважає себе хворим два тижні, коли з'явилась невмотивована виражена слабкість, почала підвищуватись температура тіла до субфебрильних цифр. Хворий звернувся до сімейного лікаря за місцем проживання. Після отримання результатів загальноклінічного аналізу крові, у якому були виявлені: помірний лейкоцитоз за рахунок бластних клітин 41 %, тромбоцитопенія, він був направлений до гематологічного відділення ПОКЛ з діагнозом гострої лейкемії.

Із анамнезу життя відомо, що пацієнт має супутню ІХС, яку було встановлено у 1995 році. На момент госпіталізації ІХС перебігала стабільно, медикаментозної корекції не потребувала.

Діагноз при госпіталізації: Гостра лейкемія, неуточненого клітинного типу. ІХС: дифузний кардіосклероз.

Результати обстеження: загальний аналіз крові: еритроцити - $2,14 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 69 г/л, тромбоцити - $56 \times 10^9/л$, лейкоцити - $16,5 \times 10^9/л$, базофіли - 2 %, бластні клітини 41 %, юні - 1 %, паличкоядерні нейтрофіли - 8 %, сегментоядерні - 29 %, лімфоцити - 18 %, моноцити - 1 %, ШОЕ - 55 мм/год.; мієлограма: бластні клітини - 58 %; за даними цитохімічного дослідження бластних клітин встановлено варіант лейкемії: гостра монобластна лейкемія (M_5 за FAB-класифікацією).

ЕКГ - синусова тахікардія, ЧСС 104 уд/хв., нормальне положення електричної осі серця, знижений вольтаж QRS, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса; ЕхоКС - фракція викиду 52 %, ознаки атеросклерозу аорти, незначна регургітація на мітральному клапані; тропоніни I - негативні. Пацієнт консультований кардіологом, встановлено діагноз: ІХС: дифузний кардіосклероз. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. СН ІІА, ФК ІІІ.

Активация процесів перекисного окислення ліпідів в дебюті гострої лейкемії була підтверджена підвищенням рівнем ТБК - реактивів у сироватці крові - 15,6 мкмоль/л, за одночасного виснаження системи антиоксидантного захисту (активність ферменту супероксиддисмутази становила 0,36 УО/мл) на фоні тривалого перебігу супутньої ІХС.

Клінічний діагноз: Гостра монобластна лейкемія (M_5 за FAB-класифікацією), 1-й гострий період. ІХС: дифузний кардіосклероз. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. СН ІІА, ФК ІІІ.

Призначене лікування: курс поліхіміотерапії згідно з режимом індукції ремісії "5+2" з етопозидом: доксорубіцин 60 мг/добу в/в 30-хвилинною інфузією в 1-2 день; цитарабін 100 мг/добу в/в крапельно в 1-5 дні, етопозид 100 мг/добу в/в крапельно в 1-5 дні.

На фоні поліхіміотерапії хворому було призначено лікування запропонованим способом профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінів від 100 до 200 мг/м² L-аргініну гідрохлориду 4,2 % 100 мл внутрішньовенно крапельно (зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 15 хв, потім до 30 крапель за хвилину) 1 раз на добу за один день до початку введення антрациклінів, у дні введення антрациклінів та в наступний день після завершення їх введення з подальшим пероральним прийомом L-аргініну аспартату 5 мл розчину (1 г препарату) 3 рази на добу впродовж місяця.

При повторному обстеженні в динаміці лікування після 2-х курсів індукції ремісії (кумулятивна доза антрациклінів склала 125 мг/м²) у хворого діагностовано досягнення клініко-гематологічної ремісії: у мієлограмі - 2 % бластних клітин, у гемограмі - еритроцити - $3,54 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 109 г/л, тромбоцити - $156 \times 10^9/л$, лейкоцити - $3,5 \times 10^9/л$, базофіли - 2 %, паличкоядерні нейтрофіли - 6 %, сегментоядерні - 59 %, лімфоцити - 26 %, моноцити - 7 %, ШОЕ - 9 мм/год. Скарг з боку серцево-судинної системи хворий не пред'являв. За даними ЕКГ, спостерігалась позитивна динаміка: нормалізувалась частота серцевих скорочень, збільшився вольтаж QRS, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса без динаміки. За даними ЕхоКС, фракція викиду лівого шлуночка не знизилась і склала 53 %. Рівень ТБК-реактивів у сироватці хворого знизився до 14,2 мкмоль/л за одночасної тенденції до відновлення активності супероксиддисмутази (0,49 УО/л).

Запропонованим способом профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінів від 100 до 200 мг/м² на базі спеціалізованого гематологічного відділення

Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського було проліковано 30 пацієнтів з вперше виявленою гострою лейкемією у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

При лікуванні запропонованим способом профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні низьких кумулятивних доз антрациклінів від 100 до 200 мг/м² було досягнуто зменшення частоти розвитку антрациклінової кардіотоксичності, що підтверджується зниженням частоти порушень біоелектричної активності міокарда, а також тенденцією до усунення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу за рахунок збільшення активності ферменту супероксиддисмутази, що приводить до більш адекватної інактивації вільних радикалів.

Таким чином, запропонований спосіб профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності дозволяє ефективно знизити ризик очікуваних серцево-судинних ускладнень шляхом запобігання розвитку патологічних порушень біоелектричної активності міокарда, пригнічення процесів перекисного окислення ліпідів за одночасного підвищення активності системи антиоксидантного захисту.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб профілактики ранньої антрациклінової кардіотоксичності у хворих на гострі лейкемії із супутньою ішемічною хворобою серця, що включає призначення антрациклінів у кумулятивній дозі від 100 до 200 мг/м² у складі базисної поліхіміотерапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають введення лікарського засобу 4,2 % розчину L-аргініну гідрохлориду 100 мл внутрішньовенно крапельно (зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 15 хв, потім до 30 крапель за хвилину) 1 раз на добу за один день до початку введення антрациклінів, у дні введення антрациклінів та в наступний день після завершення їх введення з подальшим пероральним прийомом L-аргініну аспартату 5 мл розчину (1 г препарату) 3 рази на добу впродовж місяця.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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