



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **69802**

(13) **U**

(51) МПК

A61P 9/12 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 13533**

(22) Дата подання заявки: **17.11.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.05.2012**

(46) Публікація відомостей **10.05.2012, Бюл.№ 9**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

Середюк Нестор Миколайович (UA),

Вакалюк Ігор Петрович (UA),

Середюк Віталій Несторович (UA)

(73) Власник(и):

Середюк Нестор Миколайович,

вул. Грушевського, 14, кв. 47, м. Івано-
Франківськ, 76018 (UA),

Вакалюк Ігор Петрович,

вул. Галицька, 2, ДВНЗ "Івано-Франківський
національний медичний університет" м.
Івано-Франківськ, 76000 (UA),

Середюк Віталій Несторович,

вул. Грушевського, 14, кв. 47, м. Івано-
Франківськ, 76018 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОМПЕНСОВАНЕ ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ З ВИКОРИСТАННЯМ БРА-II КАНДЕСАРТАНУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на компенсоване хронічне легеневе серце (ХЛС) з використанням базової терапії полягає в тому, що призначається блокатор рецепторів до ангіотензину-П (БРА-II) кандесартан в таблетках методом титрування залежно від гемодинамічних показників.

UA 69802 U

Корисна модель належить до внутрішньої медицини, може бути використана для лікування хворих на компенсоване хронічне легеневе серце (ХЛС) за допомогою блокатора рецепторів ангіотензину-II (БРА-II) кандесартану.

Існує достатня доказова база щодо впливу активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) на розвиток ремоделювання і прогресування та дисфункції серця, патологічного апоптозу й формування легеневої гіпертензії (ЛГ) та хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ХОЗЛ [1, 10].

В огляді Ю.М. Сіренка (2009) [3] підкреслюється, що ключовим моментом розвитку ЛГ є дисфункція ендотелію (ДЕ) легених судин. ДЕ може виникати внаслідок спадкових механізмів або ж під впливом факторів зовнішнього середовища, які змінюють баланс між метаболізмом оксиду азоту і ендогенних вазоконстрикторів ендотеліну-1 та тромбоксану. Внаслідок такого дисбалансу активуються внутрішньоклітинні механізми, які запускають гіперплазію, гіпертрофію гладком'язових клітин, апоптоз, проліферацію фібробластів, запалення і неоангіогенез [3, 7]. Взаємодія систем нейрогуморальної регуляції запускає певні механізми, які призводять до додаткового розладу регуляції судинного тону в системі легеневої артерії. Наслідком каскаду зазначених реакцій є формування стійкої ЛГ з ремоделюванням легених судин, гіпертрофією і ремоделюванням правого шлуночка (ПШ) та формуванням правошлуночкової ХСН [4].

Відомо, що васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF) не лише стимулює неоангіогенез та проникність артеріальної стінки, а й індукує синтез ендотеліну-1 [9].

Окремі дані свідчать про безпосередню роль ангіотензину-II у процесах ремоделювання і росту судин, активації VEGF та оксидативному стресі при захворюваннях серцево-судинної системи [6].

Доведена залежність між надмірною продукцією сироваткового FGFb та інтерстиціального фіброзу міокарда [5], що в свою чергу веде до прогресування серцевої недостатності [8].

Проте, остаточно нез'ясованим залишається питання сповільнення прогресування компенсованого ХЛС шляхом покращення структурно-функціонального стану правих відділів серця, ендотеліальної вазорегуляції та стабілізації нейрогуморальної активації, патологічного апоптозу ендотеліоцитів і кардіоміоцитів та синтезу натрій-уретичних пептидів. Не доведена в цьому плані ефективність БРА-II кандесартану.

Найближчим за суттю до корисної моделі, яка заявляється, є дослідження впливу БРА-II телмісартану на структурно-функціональне ремоделювання правих і лівих відділів серця у хворих з легенево-серцевою недостатністю [Роль блокаторов АТ-II рецепторов в структурно-функциональном ремоделировании правых и левых отделов сердца у больных с легочно-сердечной недостаточностью / С. Н. Поливода, А. В. Хмелева // Запорожский медицинский журнал.-2003. - Т. 1, №6 (21). - С. 130-132] [2]. Проте в даній праці не досліджувалась динаміка клінічних ознак ХЛС, рівня легеневої гіпертензії, структурно-функціонального стану правих відділів серця, діастолічної та систолічної дисфункції правого шлуночка, активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, експресії натрій-уретичного пептиду, туморнекротичного фактора альфа, ендотеліну-1, васкулоендотеліального фактора росту та індуктора патологічного апоптозу у хворих на компенсоване ХЛС без ознак серцевої недостатності.

Спосіб, що заявляється, застосовується з метою покращення ефективності лікування та якості життя хворих на компенсоване хронічне легеневе серце.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлена задача посилити лікувальний ефект базової терапії у хворих на компенсоване ХЛС шляхом використання додаткових позитивних ефектів БРА-II кандесартану. Додаткові ефекти забезпечуються здатністю БРА-II кандесартану інгібувати надмірну активність РААС, гальмувати експресію натрій-уретичного пептиду, туморнекротичного фактора альфа, ендотеліну-1, васкулоендотеліального фактора росту та індуктора патологічного апоптозу.

Поставлена задача вирішується тим, що поряд з комплексом засобів базової терапії компенсованого ХЛС [бронхолітична терапія: інгаляційні β_2 -агоністи пролонгованої дії (сальметерол), інгаляційні холінолітики короткої дії (іпратропію бромід), інгаляційні холінолітики довготривалої дії (тіотропію бромід), інгаляційні кортикостероїди (беклометазон, будесонід, флутиказон), в окремих випадках ксантини (теофілін), мукорегулятори (амброксол), протизапальні засоби (в окремих випадках - фенспірид)] призначають БРА-II кандесартан (Кандесар, виробництва "Ранбаксі Лабораторіс Лімітед, Індія") в таблетках методом титрування від 4 до 32 мг/добу в залежності від гемодинамічних показників, курсом лікування 6 місяців.

Кандесартан є селективним блокатором рецепторів першого типу (AT_1) до ангіотензину-II. Внаслідок блокади AT_1 -рецепторів запобігають ефектам ангіотензину II, що приводить до зниження артеріального тиску та систолічного тиску в легеневій артерії, загального периферійного судинного опору, підвищення ниркового кровоплину, швидкості клубочкової

фільтрації, зниження рівня альдостерону. Він не впливає на метаболізм брадикініну та інших пептидів.

Прийом препарату один раз на добу забезпечує ефективне зниження артеріального тиску протягом 24 год., при цьому "кінцевий/піковий" коефіцієнт Т/Р для кандесартану становить 80 %.

Доза кандесартану встановлюється лікарем індивідуально - від 2 до 32 мг на добу, причому початкова доза становить 4-8 мг один раз на добу, ефективна підтримувальна доза становить 8-16-32 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Хворим, які приймають сечогінні засоби у великих дозах, а також із значними порушеннями функції нирок препарат призначається в дозі 4 мг 1 раз на добу.

Суттєвими відмінними ознаками корисної моделі є те, що призначається блокатор рецепторів до ангіотензину-II (БРА-II) кандесартан в таблетках методом титрування від 4 до 32 мг/добу залежно від гемодинамічних показників, курсом лікування 6 місяців, який забезпечує додаткові позитивні ефекти лікування.

Так те, що використовують додаткові позитивні ефекти лікування, дозволяє одержати технічний результат, який забезпечує прискорення регресії клінічних ознак ХЛС, зниження рівня легеневої гіпертензії, надмірної експресії натрій-уретичного пептиду, туморнекротичного фактора альфа, ендотеліну-1, васкулоендотеліального фактора росту та індуктора патологічного апоптозу.

Спосіб здійснюється таким чином. Хворому на компенсоване ХЛС, який отримує базову терапію ХЛС [бронхолітична терапія: інгаляційні β_2 -агоністи пролонгованої дії (сальметерол), інгаляційні холінолітики короткої дії (іпратропію бромід), інгаляційні холінолітики довготривалої дії (тіотропію бромід), інгаляційні кортикостероїди (беклометазон, будесонід, флутиказон), в окремих випадках ксантини (теофілін), мукорегулятори (амброксол), протизапальні засоби (в окремих випадках - фенспірид)] призначають БРА-II кандесартан у стартовій дозі 4 мг/добу. В подальшому кожні 2 тижні дозу подвоюють до досягнення 32 мг 1 раз на добу або до максимально переносимої дози під контролем гемодинамічних показників, яку застосовують упродовж 6 місяців.

Застосування способу, що заявляється, базується на дослідженні 55 хворих (43 чоловіків, 12 жінок) на ХЛС в стадії компенсації, віком ($43,7 \pm 3,4$) років, а також 27 здорових осіб для контролю норм досліджуваних показників. Хворі обстежувались на клінічних базах кафедр внутрішньої медицини № 2 та внутрішньої медицини № 3 з курсом професійних хвороб. Отримані результати дослідження показали, що під впливом БРА II кандесартану відбувались позитивні зміни структурно-функціонального стану правих відділів серця за даними ехокардіографії (табл.). Так, діаметр правого передсердя (1111) у хворих основної групи зменшився в середньому на 12,9 % ($p < 0,05$), тоді як у контрольній групі - лише на 8,7 % ($p < 0,05$). Кінцевий діастолічний об'єм правого шлуночка (ПІД) у основній групі зменшився в середньому на 22,7 % ($p < 0,001$), а у контрольній - на 9,2 % ($p < 0,05$). У хворих основної групи товщина міокарда ПШ в діастолу (ТМПШД) зменшилась в середньому на 27,9 % ($p < 0,001$), тоді як в контролі, навпаки, відмічалась тенденція до збільшення ТМПШД - на 3,6 % ($p > 0,1$).

Таблиця

Показники функціонального стану і кардіогемодинаміки правих відділів у хворих на компенсоване хронічне легеневе серце при лікуванні засобами базової терапії з додаванням БРА-II кандесартану упродовж 6 місяців

Показники	у здорових, n=27	Хворі на стабільну стенокардію із артеріальною гіпертензією II ступеня та толерантністю до нітратів			
		Контрольна група БТ, n=26		Основна група БТ+К, n=29	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Діаметр ГШ, см	2,28 \pm 0,11	2,97 \pm 0,11	2,71 \pm 0,10 $p < 0,05$	3,16 \pm 0,13	2,75 \pm 0,09 $p < 0,05$
КДОпш, мл	21,45 \pm 1,58	52,71 \pm 2,07	47,86 \pm 1,53 $p < 0,05$	55,29 \pm 2,46	42,17 \pm 1,95 $p < 0,001$
ТМПШД, см	0,35 \pm 0,04	0,56 \pm 0,05	0,58 \pm 0,06 $p > 0,05$	0,61 \pm 0,08	0,44 \pm 0,07 $p < 0,001$
ФВпш, %	67,23 \pm 1,89	57,83 \pm 2,16	58,43 \pm 1,58 $p > 0,05$	58,27 \pm 2,35	62,63 \pm 1,74 $p < 0,05$
Vmax, м/с	0,92 \pm 0,09	0,76 \pm 0,07	0,79 \pm 0,05 $p > 0,1$	0,78 \pm 0,05	0,90 \pm 0,06 $p < 0,01$
E/A, ум.од	1,62 \pm 0,06	1,12 \pm 0,11	0,97 \pm 0,08 $p > 0,05$	0,93 \pm 0,09	1,39 \pm 0,07 $p < 0,001$

Примітка: ПП - праве передсердя; КДОпш - кінцевий діастолічний об'єм правого шлуночка; ТМШПд - товщина міокарда правого шлуночка в діастолу; ФВпш - фракція викиду правого шлуночка; Vmax - максимальна швидкість кровоплину у вихідному тракті правого шлуночка; Е/А - відношення швидкості раннього до пізнього діастолічного наповнення ПНІ; БТ - базова терапія, БТ+К (Кандесар).

Тривале застосування кандесартану на тлі базової терапії ХЛС сприяло покращенню систолічної функції ПШ у хворих на компенсоване ХЛС, що проявляється зростанням фракції викиду (ФВпш) в середньому на $(4,59 \pm 1,48) \%$ відносно вихідного значення ($p < 0,05$). У хворих, які отримували лише базову терапію ХЛС скоротлива функція ПШ в динаміці суттєво не змінилась ($p > 0,05$). Максимальна швидкість кровоплину (Vmax) у вихідному тракті ПШ у хворих основної групи підвищилася в середньому на $15,3 \%$ ($p < 0,01$), а у контрольній групі Vmax суттєво не змінилась ($p > 0,1$).

Показник діастолічної дисфункції - відношення швидкості раннього (Е) до пізнього (А) діастолічного наповнення (Е/А) правого шлуночка також підтвердив тезу про кращий ефект лікування хворих основної групи. Зокрема, показник Е/А у хворих основної групи збільшився в середньому на $49,5 \%$ ($p < 0,001$), а в контрольній групі, навпаки, спостерігалась тенденція до його зменшення ($p > 0,05$). Це означає, що БРА II кандесартан покращує діастолічне розслаблення і наповнення ПШ. Наведене вище свідчить про позитивний вплив БРА II кандесартану на структурно-функціональний стан міокарда ПШ та гемодинаміку правих відділів серця.

Важливі результати дало дослідження ЕЗВД. Зокрема, у 14 ($48,3 \%$) хворих основної групи з нормальною або недостатньою вазодилатацією отримано зростання ЕЗВД з $(6,54 \pm 1,36)$ до $(10,16 \pm 1,12) \%$ ($p < 0,05$), тоді як у 15 ($57,7 \%$) пацієнтів контрольної групи - з $(7,65 \pm 0,93)$ до $(9,87 \pm 1,08) \%$ ($p < 0,05$).

У частини хворих основної групи з вихідною вазоконстрикцією теж відмічали позитивну динаміку. Так, через 6 місяців лікування у 15 ($51,7 \%$) пацієнтів основної групи ЕЗВД зросла з $(-5,95 \pm 1,73)$ до $(2,64 \pm 1,34) \%$ ($p < 0,05$), що вказує на істотне покращення вазомоторної відповіді.

Для з'ясування можливих патогенетичних механізмів позитивного впливу БРА II кандесартану проаналізовані зміни рівнів альдостерону, N-термінального фрагмента передсердного натрій-уретичного пептиду (NT-proBNP), ендотеліну-1 (ЕТ-1), васкулоендотеліального фактора росту (VEGF), фактора трансформації фібробластів (FGFb), туморнекротичного фактора альфа (TNF α) та індуктора апоптозу (Fas-Ligand). При цьому, рівень альдостерону у хворих основної групи зменшився з $(124,5 \pm 10,8)$ пг/мл до $(82,5 \pm 8,9)$ пг/мл, в середньому на $33,7 \%$ ($p < 0,01$). У хворих контрольної групи рівень альдостерону після лікування зменшився з $(109,6 \pm 8,5)$ пг/мл до $(78,5 \pm 7,4)$ пг/мл, в середньому на $28,3 \%$ ($p < 0,05$).

Після 6 місяців лікування кандесартаном на тлі базової терапії ХЛС у основній групі констатовано зниження концентрації у крові NT-proBNP з $(236,5 \pm 11,3)$ фмоль/мл до $(158,5 \pm 9,8)$ фмоль/мл, в середньому на $33,0 \%$ ($p < 0,001$). У контрольній групі відзначалась лише тенденція до зниження вмісту NT-proBNP у крові з $(215,8 \pm 9,4)$ фмоль/мл до $(183,2 \pm 8,6)$ фмоль/мл, тобто на $15,1 \%$ ($p > 0,05$).

Рівень ЕТ-1 у хворих основної групи знизився з $(2,49 \pm 0,27)$ пг/мл до $(1,65 \pm 0,19)$ пг/мл, в середньому на $33,7 \%$ ($p < 0,01$), проти недостовірної динаміки у контрольній групі з $(2,24 \pm 0,31)$ пг/мл до $(1,93 \pm 0,24)$ пг/мл ($p > 0,05$), що вказує на суттєву різницю в лікуванні хворих з компенсованим ХЛС при застосуванні БРА II кандесартану. У основній групі рівень VEGF знизився з $(21,4 \pm 3,2)$ пг/мл до $(13,5 \pm 1,9)$ пг/мл, в середньому на $36,9 \%$ ($p < 0,001$), а в контрольній відмічалась лише тенденція до зменшення рівня VEGF з $(18,5 \pm 2,8)$ пг/мл до $(16,7 \pm 1,6)$ пг/мл, на $9,7 \%$ ($p > 0,05$).

Покращення ендотеліальної вазорегуляції за динамікою ЕТ-1 та VEGF призводило до зниження систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА). Підтвердженням такого висновку є те, що у хворих основної групи СТЛА через 6 місяців лікування знизився з $(68,45 \pm 3,27)$ мм рт. ст. до $(42,71 \pm 3,46)$ мм рт. ст., що склало в середньому $37,6 \%$ ($p < 0,001$), а у контрольній групі - з $(63,92 \pm 4,08)$ мм рт. ст. до $(51,67 \pm 3,74)$, в середньому на $19,1 \%$ ($p < 0,05$), тобто майже у 2 рази менше.

Аналіз динаміки рівнів FGFb під впливом різних варіантів фармакотерапії дозволив виявити, що у хворих на компенсоване ХЛС застосування кандесартану на тлі базової терапії упродовж 6 місяців сприяло значному зниженню концентрації FGFb - з $(37,62 \pm 4,36)$ пг/мл до $(22,81 \pm 3,92)$ пг/мл, що склало в середньому $39,36 \%$ ($p < 0,001$). В той же час, у контрольній підгрупі рівень FGFb суттєво не змінився - $(32,54 \pm 5,01)$ пг/мл у вихідному стані і $(39,72 \pm 4,63)$ пг/мл через 6 місяців ($p > 0,05$). Показник імунзапалення TNF α у хворих основної групи зменшився з $(11,7 \pm 4,2)$ пг/мл до $(7,2 \pm 3,1)$ пг/мл, тобто на $38,5 \%$ ($p < 0,001$), в контрольній групі - динаміка недостовірною

(-4,8 %, $p > 0,1$). Показник патологічного апоптозу Fas-Ligand у хворих основної групи зменшився з $(283,1 \pm 17,4)$ пг/мл до $(176,9 \pm 15,4)$ пг/мл, що склало 37,8 % ($p < 0,001$), а контрольної - з $(247,6 \pm 13,8)$ пг/мл до $(194,3 \pm 12,9)$ пг/мл, на 21,5 % ($p < 0,01$).

Таким чином, застосування БРА II кандесартану упродовж 6 місяців на тлі базової терапії сприяє покращенню структурно-функціонального стану серця та ендотелію судин, що є наслідком інгібування нейрогуморальної та імунізапальної активації (альдостерон, NT-pro BNP, TNF α), покращення ендотеліальної вазорегуляції і неоангіогенезу (ET-1, VEGF, FGFb) та зменшення патологічного апоптозу (Fas-Ligand).

Спосіб не вимагає якогось попереднього докладного дослідження, за винятком оцінки показників ЕхоКГ та доплер-ЕхоКГ, встановлення рівнів альдостерону, N-термінального фрагмента передсердного натрій-уретичного пептиду, ендотеліну-1, васкулоендотеліального фактора росту, фактора трансформації фібробластів, туморнекротичного фактора альфа та індуктора апоптозу в крові. Препарат Кандесар сумісний із лікарськими препаратами різних груп, отже може включатись в склад комплексного лікування. Серйозних побічних ефектів у хворих на компенсоване хронічне легеневе серце Кандесар не викликає. Застосування заявленого способу дає можливість потенціювати ефект базової терапії та домогтись позитивного впливу на структурно-функціональний стан правих відділів серця, зниження систолічного тиску в легеневій артерії та темпів прогресування серцевої недостатності у хворих на компенсоване хронічне легеневе серце.

Джерела інформації:

1. Малая Л.Т. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы // Л.Т. Малая, Ю.Г. Горб. - Х.: Торсинг, 2002.-768 с., 15.

2. Поливода С. Н. Роль блокаторов АТ-П рецепторов в структурно-функциональном ремоделировании правых и левых отделов сердца у больных с легочно-сердечной недостаточностью / С. Н. Поливода, А. В. Хмелева // Запорожский медицинский журнал.-2003. - Т. 1, № 6 (21). - С. 130-132.

3. Сиренко Ю.Н. Легочная гипертензия. Часть 1. Классификация, патогенез, клиника, диагностика // Ю. Н. Сиренко. - Артериальная гипертензия.-2009. - № 2. - С. 7-13.

4. Barst R. J. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension (World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension in Venice, 2003) / R. J. Barst, M. McGoon, A. Torbicki et al. // J. Am. Coll. Cardiol.-2004.-43, Suppl. S.-40S-47S.

5. Booz G. W. Molecular signalling mechanisms controlling growth and function of cardiac fibroblasts / G. W. Booz, K. M. Baker // Cardiovasc. Res.-1995. - Vol. 30. - P. 537-543.

6. Gibbons G. N. The emerging concept of vascular remodeling / G. N. Gibbons, V. J. Dzau // New Engl. J. Med.-1994. - Vol. 330. - P. 1431-1438.

7. Macchina A. Meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology / A. Macchina, K. Marchiozi, R. Marfisi et al. // Am. Heart J.-2007. - Vol. 153.- P. 1037-1047.

8. Sabbah H. N. Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis / H. N. Sabbah, V. G. Sharov, M. Lesch // Mol. Cell. Biochem.-1995. - Vol. 147. - P. 29-34.

9. Taddei S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // Clin. Exp. Hypertension.-1996. - Vol. 18. - P. 32335-32344.

10. Wright J. L. What is new in chronic obstructive pulmonary disease? / J. L. Wright, H. A. Kerstjens, W. P. Timens // Eur. Resp. Mon.-2007. - Vol. 39.- P. 153-169.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на компенсоване хронічне легеневе серце (ХЛС) з використанням базової терапії, який **відрізняється** тим, що призначається блокатор рецепторів до ангіотензину-II (БРА-II) кандесартан в таблетках методом титрування від 4 до 32 мг/добу залежно від гемодинамічних показників, курсом лікування 6 місяців, який забезпечує додаткові позитивні ефекти лікування.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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