



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70009** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61K 31/00
A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2011 12860	(72) Винахідник(и): Хомазюк Інна Миколаївна (UA), Габулавічене Жанна Михайлівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	02.11.2011	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Мельникова, 53, м. Київ-50, 04050 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.05.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2012, Бюл.№ 10	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ПАРОКСИЗМІВ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ГІПЕРТРОФІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб лікування і профілактики пароксизмів фібриляції передсердь у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка серця включає використання Кордарону та Лозартану.

UA 70009 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і може бути використана для лікування і профілактики пароксизмів фібриляції передсердь (ПФП) у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка серця.

Фібриляція передсердь (ФП) є одним з найбільш поширених і загрозливих порушень ритму серця (ПРС), яка часто ускладнює перебіг серцево-судинних захворювань і може призводити до виникнення тахікардитичних кардіоміопатій, цереброваскулярних ускладнень, серцевої і ниркової недостатності. Летальність при ФП в 2-2,5 разів перевищує таку у хворих з синусовим ритмом. У теперішній час однією з провідних причин розвитку ФП є артеріальна гіпертензія (АГ), особливо у поєднанні з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), коли порушується його наповнення в діастолу і підвищується тиск в лівому передсерді. Встановлено, що ГЛШ, яка розвивається при прогресуванні АГ, асоціюється із чотирикратним ростом серцево-судинних ускладнень - інфарктом міокарда, серцевою недостатністю і раптовою серцевою смертністю внаслідок розвитку життєво небезпечних ПРС. Гіпертонічне ремоделювання міокарда, що включає ГЛШ, являє собою ланцюг структурно-функціональних змін, які виникають під впливом гемодинамічних і нейрогуморальних факторів, серед яких важливу роль грає активація локальної ренін-ангіотензинової системи (РАС).

Під впливом РАС стимулюється експресія генів, що відповідають за розвиток ГЛШ, посилюється колагеноутворення, яке призводить до розвитку ФП і апоптозу кардіоміоцитів. При АГ формуються умови для структурного ремоделювання за рахунок збільшення ригідності всіх камер серця, що в свою чергу веде до електричного ремоделювання, яке пов'язане з перевантаженням кардіоміоцитів кальцієм, підвищенням мембранного потенціалу і розвитком нерівномірної рефрактерності - виникненням "аритмогенного субстрату" в міокарді передсердь та шлуночків. Таким чином, ГЛШ при АГ асоціюється не тільки з шлуночковими і суправентрикулярними ПРС, а перш за все з ФП.

При ПФП закономірна перебудова діяльності серця з порушенням гемодинаміки, погіршенням кровообігу у життєво важливих органах, виникненням цереброваскулярних ускладнень, серцевої та ниркової недостатності і далі декомпенсації. Тому застосування засобів на етапі, коли відсутні або мінімальні ознаки серцевої недостатності, є перспективним.

На теперішній час основним способом лікування і попередження пароксизмів ФП та профілактики розвитку хронічної серцевої недостатності є застосування Кордарону (Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.-2010. - Vol. 31.(19).- P. 2369-2429) [1].

За даними дослідження (CHF-STAT, 1996) встановлено підвищення виживуваності хворих після відновлення синусового ритму, особливо, які перенесли гострий інфаркт міокарда, при співставленні з хворими, у яких залишалася ФП.

Відомий "Спосіб підвищення ефективності превентивної антиаритмічної терапії частих рецидивів миготливої аритмії" (Патент № 45017 А, Україна, Бюл. "Промислова власність", № 3, 2002, МПК А61К31/00), який включає призначення Кордарону та бета-адреноблокаторів [2]. Цей спосіб не враховує, що в розвитку пароксизмів ФП важлива роль, поряд з активацією симпатико-адреналової системи, належить активації РАС. Також, цей спосіб спрямований саме на лікування пароксизмів ФП і не передбачає профілактики її розвитку в осіб, у яких пароксизми трапляються рідше 1 на 3 місяці і які не потребують постійного прийому антиаритмічних препаратів.

З огляду на це прототипом запропонованого нами способу можна вважати "Спосіб профілактики розвитку пароксизмів фібриляції передсердь у осіб похилого віку, хворих на ішемічну хворобу серця", в якому пропонується додавання до стандартної антиаритмічної терапії інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) еналаприлу [3]. Але він не забезпечує: нейропротекторного, нефропротекторного та антисклеротичного ефектів. До того ж еналаприл може сприяти появі побічних ефектів: кашель, висипка, ангіоневротичний набряк, підвищена вазодилатація та різке зниження АТ.

Таким чином, в основу корисної моделі поставлено задачу створення більш досконалого способу лікування і профілактики пароксизмів ФП у хворих на ГХ з ГЛШ серця, який має враховувати необхідність впливу на регрес ГЛШ, розмір лівого передсердя, ризик розвитку пароксизмів ФП, впливу натрійуретичного пептиду, пружно-еластичних властивостей судин, формування тромбу і агрегацію тромбоцитів, сечової кислоти, альбумінурию, без негативного впливу на глікемію та обмін глюкози. Основою дійсного способу є включення до базисної терапії захворювання, яке обумовлює ФП, блокатора рецепторів ангіотензину II.

При обстеженні хворих з ПФП було встановлено, що Лозартан є раціональним вибором для лікування хворих на ГХ з ГЛШ серця. Його застосування - це сучасний підхід до лікування ПФП з високим ризиком виникнення цереброваскулярних ускладнень, серцевої і ниркової

недостатності. Перевагою Лозартану є можливість застосування при непереносимості іАПФ, цукровому діабеті, хронічній нирковій недостатності, дисциркуляторній енцефалопатії та у хворих похилого віку.

Технічною задачею заявлюваного способу є створення ефективного способу лікування пароксизмальної форми фібриляції передсердь. Цей спосіб придатний при лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу серця з ГЛШ і ПФП в поєднанні з цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю, дисциркуляторною енцефалопатією, у хворих похилого віку та при непереносимості іАПФ.

Поставлена технічна задача вирішується за рахунок того, що використовують Кордарон в поєднанні з Лозартаном.

Переваги заявлюваного способу полягають в тому, що при використанні Кордарону в комбінації з Лозартаном, який усуває біологічні ефекти АТІІ в тканинах, що опосередковувані блокадою АТ₁-рецепторів і забезпечують більш повне блокування несприятливих ефектів АТІІ. На відміну від іАПФ Лозартан посилює вплив АТІІ на АТ₂-рецептори, що таким чином доповнює вазодилатуючий і антипроліферативний ефекти; забезпечує м'який вплив на ниркову гемодинаміку; усуває небажані ефекти, які пов'язані з активацією кінінової системи. За рахунок блокади АТ₁-рецепторів ангіотензину ІІ Лозартан забезпечує нейропротекцію і нейрорегенерацію, а також грає важливу роль у підтримці процесів ауторегуляції церебрального кровотоку і попередження ішемії, сприяє утворенню колатералей і підвищує стійкість нейронів при ішемії мозку. Таким чином, Лозартан знижує ризик розвитку пароксизмів ПФП, не має побічних ефектів та добре переноситься при цукровому діабеті, хронічній нирковій недостатності, дисциркуляторній енцефалопатії, непереносимості іАПФ, а також у хворих похилого віку, підвищує ефективність лікування хворих з ПФП.

Спосіб ілюструють клінічні приклади:

Приклад 1. Хворий П., 59 років, іст. хвороби № 351, 2007 р., госпіталізований зі скаргами на епізоди перебоїв в роботі серця, тривалістю 1-2 години, які виникали 2-3 рази на тиждень, задишку при фізичному навантаженні (підйомі на 1-2 поверх). Фібриляція передсердь у вигляді пароксизмальної форми з 2006 року. До госпіталізації в клініку приймав: антиаритмічний препарат: Кордарон 200 мг/добу, егілок 200 мг/добу, антигіпертензивне лікування (нормодипін 10 мг/добу, квінаприл 30 мг/добу), антитромбоцитарне (аспекард 100 мг/добу), сечогінне (фуросемід 40 мг 1 раз на 4 дні). Діагноз: Гіпертонічна хвороба ІІ ст. Систолічне перевантаження лівого шлуночка. ІХС: стенокардія стабільна ФК ІІІ. Кардіосклероз. Фібриляція передсердь, персистуюча форма. Екстрасистолічна аритмія. Атеросклероз аорти. СН ІІ А. Дисциркуляторна енцефалопатія ІІ ст. Цукровий діабет, ІІ тип, середньої важкості. При обстеженні АТ 220/140 мм рт. ст., пульс 100 за 1 хв. Клінічний аналіз крові - еритроцити $4,47 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін 143 г/л, лейкоцити $7,0 \cdot 10^9/л$, тромбоцити $260 \cdot 10^9/л$, ШОЕ 10 мм/год. Біохімічний аналіз крові - глюкоза 8,9 ммоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л, білірубін загальний 13,2 мкмоль/л, АСТ 21 од/л, АЛТ 18 од/л. На електрокардіограмі - синусова тахікардія 109 уд./хв., блокада передньо-верхньої гілки лівої ніжки п. Гіса. Гіпертрофія лівого шлуночка серця. При добовому моніторингу електркардіограми зареєстровано 2 епізоди з пароксизмом фібриляції передсердь, тривалістю 2 хв. та 1 хв., 980 шлуночкових та 126 суправентрикулярних екстрасистол, з них 2 парних, епізодів з депресією сегменту ST не виявлено. Дані доплерехокардіографії - гіпертрофія міжшлуночкової перегородки 14 мм, задньої стінки - 13 мм, індекс маси міокарду - $176,6 \text{ г/м}^2$, кінцевий діастолічний об'єм 201 мл, ліве передсердя - 56 мм, фракція викиду - 49 %. Хворому змінена модель лікування: збільшення дози антигіпертензивного лікування сприяло стабілізації артеріального тиску на рівні 140/90-160/100 мм рт. ст., зменшенню частоти і тривалості перебоїв в роботі серця, але не завжди проходили самостійно. В зв'язку з чим до лікування додано Лозартан 100 мг на день. Через 1 рік лікування спостерігалось поліпшення загального стану хворого, епізоди перебоїв в роботі серця турбували значно рідше та у більшості проходили самостійно, біль в ділянці серця виникав при більшому навантаженні (зменшився функціональний клас стенокардії напруги з ІІІ на ІІ, зменшилася задишка при фізичному навантаженні. На електрокардіограмі - синусовий ритм 66-68 уд./хв., поліпшення процесів реполяризації в боковій стінці лівого шлуночка. При добовому моніторингу електркардіограми - зменшилася кількість екстрасистол за добу одиночних шлуночкових до 2, та 14 суправентрикулярних екстрасистол. Епізоди з ПФП, парні екстрасистолі не зареєстровані, епізодів з депресією сегменту ST не виявлено. При подальшій тривалій антиаритмічній терапії в комбінації з Лозартаном протягом 2 років епізоди перебоїв в роботі серця стали ще більш рідкими, короткочасними, проходили самостійно без допомоги лікарів та додаткового застосування антиаритмічних препаратів. При добовому моніторингу електркардіограми - значимих порушень ритму серця і депресії сегменту ST не зареєстровано.

При ехокардіографії не спостерігалось збільшення рівня гіпертрофії лівого шлуночка серця, індекс маси міокарда склав $181,5 \text{ г/м}^2$, кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка зменшився до 187 мл, ліве передсердя - до 51 мм, відбулося збільшення фракції викиду до 51 %. Не спостерігалось негативного впливу на вміст глюкози, холестерину, інших показників крові.

5 Приклад 2. Хворий Г., 67 років, іст. хвороби № 5146, 2007 р., госпіталізований зі скаргами на епізоди перебоїв в роботі серця, тривалістю 1-2 години, які виникали 1-2 рази на 3 місяці, задишку при фізичному навантаженні (підйоми на 3-4 поверх). Фібриляція передсердь пароксизмальна форма встановлена у 2006 року. В амбулаторних умовах приймає постійно антиаритмічні препарати: Кордарон 200 мг/добу, антигіпертензивне лікування (лізіноприл 10 40 мг/добу, амлодіпін 10 мг/добу), антитромбоцитарне (аспекард 100 мг/добу), сечогінне (верошпірон 25 мг/добу). Діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. Кардіосклероз. Фібриляція передсердь, пароксизмальна форма. Екстрасистолічна аритмія суправентрикулярна. Атеросклероз аорти. СН I. Церебральний атеросклероз. Дисциркуляторна енцефалопатія II ст. При обстеженні артеріальний тиск 170/100 мм рт. ст., пульс 66 за 1 хв. Клінічний аналіз крові - 15 еритроцити $4,98 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін 157 г/л, лейкоцити $5,1 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцити $250 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ 8 мм/год. Біохімічний аналіз крові - глюкоза 4,0 ммоль/л, холестерин 4,3 ммоль/л, білірубін загальний 8,6 мкмоль/л, АСТ 40 од/л, АЛТ 30 од/л. На електрокардіограмі - блокада передньо- 20 верхньої гілки лівої ніжки п. Гіса, гіпертрофія лівого шлуночка серця. При добовому моніторингу електрокардіограми - частота серцевих скорочень середня за добу 58 за хвилину, ніч 48 за хвилину, зареєстровано епізод з пароксизмом фібриляції передсердь з 8 комплексів, 26 шлуночкових та 3854 суправентрикулярних екстрасистол. Епізодів із депресією сегмента ST не виявлено. Дані доплерокардіографії - гіпертрофія лівого шлуночка, індекс маси міокарду - $225,2 \text{ г/м}^2$, ліве передсердя - 43 мм, кінцевий діастолічний об'єм 194 мл, фракція викиду - 57 %. Хворому скоректовано антигіпертензивне лікування: призведена заміна іАПФ на блокатор 25 рецепторів ангіотензину II Лозартан 50 мг/добу в комбінації з гідрохлортиазидом 12,5 мг/добу. В кінці госпітального лікування стабілізувався артеріальний тиск на рівні 120/80-135/85 мм рт. ст., покращилося самопочуття, проте зберігалися скарги на перебої в роботі серця, задишка при фізичному навантаженні. Протягом спостереження в динаміці пароксизмів ФП не було зареєстровано, в зв'язку з чим було відмінено антиаритмічне лікування. За даними добового 30 моніторингу електрокардіограми значимих порушень ритму та ішемічних змін не встановлено. За даними ехокардіограми встановлено зменшення лівого передсердя до 39 мм, регрес ГЛШ, зменшення індексу маси міокарда до $181,3 \text{ кг/м}^2$ (19,4 %), кінцевого діастолічного об'єму до 167 мл. При цьому не спостерігалось негативного впливу на вміст глюкози, холестерину, інших показників крові.

35 Запропонований спосіб застосований у 12 хворих на ГХ з ГЛШ та ПФП.

Приведені дані підтверджують доцільність застосування Лозартану у хворих з ПФП в поєднанні з цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю, дисциркуляторною енцефалопатією, у хворих похилого віку та при непереносимості іАПФ.

Застосування Лозартану в комбінації з антиаритмічними препаратами у хворих з ПФП 40 необхідно для забезпечення регресу ГЛШ серця, розмір лівого передсердя, ризик розвитку пароксизмів ФП, впливу натрійуретичного пептиду, пружно-еластичних властивостей судин, формування тромбу і агрегацію тромбоцитів, сечової кислоти, альбумінурію, без негативного впливу на глікемію та обмін глюкози. При цьому його можливо призначати одночасно з іншими серцево-судинними засобами. Лозартан не погіршує контроль глікемії, сечової кислоти, не викликає погіршення ліпідного обміну. Завдяки нейропротекції і нейрорегенерації та попередженні ішемії мозку його можливо використовувати у пацієнтів похилого віку. Отримані 45 результати свідчать, що Лозартан безпечний при довгостроковому прийомі. При тривалому лікуванні позитивний ефект зберігається, а в ряді випадків стає більш вираженим, що підтверджує ефективність заявлюваного способу при комплексному лікуванні і профілактиці 50 пароксизмів фібриляції передсердь.

Спосіб може бути використаний в лікувально-профілактичних установах і лікарнях для госпітального і підтримуючого амбулаторного лікування.

Джерела інформації:

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of 55 Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.-2010. - Vol. 31.(19).- P. 2369-2429.)

2. Спосіб підвищення ефективності превентивної антиаритмічної терапії частих рецидивів миготливої аритмії / Пат. 45017 Україна, МПК (2002) А61К31/00 // О.В. Гаврилова, О.О. Яковлева, В.П. Іванов (Україна); Вінницький державний медичний університет ім. Пирогова. 60 № U 2001020793; заявл.05.02.2001; Надр. 15.03.2002, Бюл. № 3-6 с.

3. Спосіб профілактики розвитку пароксизмів фібриляції передсердь у осіб похилого віку, хворих на ішемічну хворобу серця / Пат. 70535 Україна, МПК (2006) А61К31/00. // О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, Л.А. Бодрецька (Україна); Інститут геронтології АМН України № U 20031210986; заявл.04.12.2003; Надр. 15.10.2004, Бюл. № 10-6 с.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування і профілактики пароксизмів фібриляції передсердь у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка серця, який включає використання Кордарону, який відрізняється тим, що додатково до нього призначають Лозартан.

10

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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