



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77439** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 38/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2012 10292	(72) Винахідник(и):	Загородний Максим Іванович (UA), Свінціцький Анатолій Станиславович (UA)
(22) Дата подання заявки:	31.08.2012	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	11.02.2013		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.02.2013, Бюл.№ 3		

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ КАРВЕДИЛОЛУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ГІПЕРТРОФІЮ МІОКАРДА У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб визначення впливу карведилолу та тіотриазоліну на гіпертрофію міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією передбачає визначення біохімічних показників. Додатково визначають показники кардіогемодинаміки до і після лікування карведилолом та його комбінацією з тіотриазолом, отримані результати порівнюють з контролем і при нормалізації показників визначають вплив карведилолу та тіотриазоліну на гіпертрофію міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією

UA 77439 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до фармакотерапії серцево-судинних захворювань, і може використовуватись для покращення результатів лікування артеріальної гіпертензії.

За останні роки кардіологи світу проводять дослідження, направлені на розробку ефективних методів лікування артеріальної гіпертензії (АГ) та її ускладнень. Фармакотерапію артеріальної гіпертензії Європейське товариство кардіологів та Європейське товариства з гіпертензії, а також Українське кардіологічне товариство рекомендують проводити з застосуванням 5 класів препаратів: діуретиків, бета-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, блокаторів ангіотензинових рецепторів та блокаторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) [1, 3, 7, 15, 16]. Застосування даних медикаментів покращили ефективність лікування артеріальної гіпертензії, але не сприяли суттєвим змінам, які мають місце в міокарді (гіпертрофія) хворих з даною патологією. Тому доцільно проводити дослідження, направлені на розробку комбінованих схем лікування артеріальної гіпертензії з метою позитивного впливу на морфологічну структуру серцевого м'яза шляхом нормалізації обмінних процесів в міокарді. Такий вплив можуть проявляти метаболітні лікарські засоби. До метаболітних засобів належать тіотриазолін, кверцетин, триметазидин, аргінін та ін. [12].

Серед ефективних антигіпертензивних засобів є карведилол - неселективний β - (блокує β_1 , β_2) і селективний α_1 -адреноблокатор, який застосовують для лікування АГ та серцевої недостатності [7, 10].

Ефективність сумісного застосування карведилолу з тіотриазоліном на гіпертрофію міокарда та показники систолічної функції серця в науковій літературі відсутня.

Найбільш близьким за технічним вирішенням до способу, що заявляється, є спосіб оцінки впливу тіотриазоліну в комплексній терапії хворих ішемічною хворобою серця (ІХС), який виступає як прототип, цей спосіб передбачає дослідження крові (біохімічних показників).

Однак, цей спосіб має недоліки: він має низьку інформативність і малу чутливість, потребує тривалого виконання та незручний у використанні.

Задача корисної моделі - вивчити клінічну ефективність та безпечність застосування карведилолу при сумісному застосуванні з тіотриазоліном у хворих на артеріальну гіпертензію, а також дослідити вплив досліджуваних медикаментів на гіпертрофію міокарда та показники систолічної функції серця.

Технічний результат полягає у підвищенні ефективності лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який передбачає визначення біохімічних показників, згідно з корисною моделлю, додатково визначають показники кардіогемодинаміки до і після лікування карведилолом та його комбінацією з тіотриазолом, отримані результати порівнюють з контролем і при нормалізації показників визначають вплив карведилолу та тіотриазоліну на гіпертрофію міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією

Спосіб здійснюється наступним чином:

Клінічні дослідження проведені на базах кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та кафедри внутрішньої медицини № 3, Харківського національного медичного університету.

У даній роботі обстежено 197 хворих з артеріальною гіпертензією II стадії, яких розподілили на три групи. У першу групу включено 109 хворих, які отримували препарати базової антигіпертензивної терапії. Застосовували α - та β -блокатор карведилол (Корвазан) у дозі 25-50 мг на добу та індапамід (Індопрес). Крім цього хворим цієї групи призначали метаболітотропний препарат тіотриазолін в дозі 10 мг 3 рази в день протягом першого, третього та шостого місяців. Другу групу склали 42 хворих, які отримували базовий препарат карведилол (Корвазан) та при необхідності до лікування додавали діуретик індапамід (Індопрес). Дозу карведилолу підбирали індивідуально в залежності від вихідних показників артеріального тиску. У третій (контрольній) групі було 40 хворих, які отримували стандартну антигіпертензивну терапію.

Обстежені хворі за віком, статтю, тривалістю захворювання в усіх трьох групах були приблизно однаковими. При госпіталізації в стаціонар, перед випискою із стаціонару, а в подальшому через шість місяців, хворим проводили клінічне обстеження, яке включало ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження.

У пацієнтів визначали наступні показники кардіогемодинаміки: кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка (КСР), кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР), кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка (КСО), кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО), фракція викиду (ФВ), ударний об'єм (УО), ударний індекс (УІ), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ЛШ МШПд), товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ЛШ ЗСЛШд), відносна товщина стінок лівого шлуночка (ВТСЛШ), маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ).

Діагноз артеріальна гіпертензія встановлювали у відповідності до вимог ВООЗ (1996) і рекомендацій Української асоціації кардіологів (2004-2008 рр.). Критерієм включення в обстеження і лікування були хворі на артеріальну гіпертензію II стадії. Критерієм виключення із дослідження були хворі із симптоматичною артеріальною гіпертензією, порушенням ритму серця, хронічною серцевою недостатністю, стабільною та нестабільною стенокардією, бронхолегеневим синдромом, аортальним стенозом, фракцією викиду <45 %, проявами різних алергічних реакцій в анамнезі.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики (для кількісних даних - n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум), інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів), однофакторного дисперсійного аналізу з наступним застосуванням критерію множинних порівнянь Тьюки. Для порівняння значень до лікування і після лікування було застосовано парний критерій Стюдента або критерій знакових рангів Уїлкоксона в залежності від нормальності розподілу різниць (після лікування - до лікування). У випадках, коли розподіл залишків дисперсійного аналізу (ДА) не узгоджувався з нормальним, згідно з [13, 14] дані перетворювали на ранги і виконували ДА рангів вихідних даних.

Перевірку нормальності розподілу даних здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка при рівні значущості 0,01.

При застосуванні усіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро-Уїлка, рівень значущості було взято рівним 0,05.

Для аналізу вихідної однорідності груп було застосовано однофакторний дисперсійний аналіз з подальшим застосуванням критерію множинних порівнянь Тьюки. Перевірку нормальності розподілу залишків дисперсійного аналізу (основної передумови ДА) було виконано за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Ті показники, залишки дисперсійного аналізу яких не були розподілені нормально, були перетворені у ранги і для них було виконано дисперсійний аналіз на рангах з подальшим застосуванням критерію Тьюки.

Аналіз ефективності в кожній групі було виконано за допомогою порівняння значень показників артеріального тиску після лікування зі значенням до лікування за допомогою парного критерію Стюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в залежності від нормальності розподілу різниць (після лікування - до лікування) [2, 8]. Для розрахунків використовували програми MS Excel та SPSS 13.0.

Результати попередніх проведених досліджень на щурах зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) показали, що у міокарді тварин мають місце порушення електронно-мікроскопічної структури міокарда, зокрема мітохондрій, саркоплазматичного ретикулуму та ін. Також характерною особливістю порушень є набряк, що поширюється на всі структурні компоненти: кардіоміоцити, ендотеліальні клітини, мікросудини, інтерстиційний простір. Карведилол знижував артеріальний тиск у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією та проявляв нормалізуючий вплив на морфологічну структуру міокарда [5].

Тіотриазолін проявляє також позитивний вплив на досліджувані показники ультраструктури міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. При сумісному застосуванні цих медикаментів відмічали значно більш виражений нормалізуючий вплив на ультраструктуру міокарда щурів з даною патологією [6].

Із даних таблиці видно, що у досліджуваних хворих на ГХ II стадії мають місце зміни артеріального тиску протягом всієї доби. Величини підвищення артеріального тиску до початку лікування в усіх групах суттєво не відрізнялись.

На підставі результатів статистичного аналізу можна констатувати, що терапія є ефективною в кожній групі, тому що зниження показників артеріального тиску, що аналізуються, в процесі лікування є статистично істотним в порівнянні з вихідними значеннями в усіх трьох групах.

Як видно із даних таблиці є статистично істотні відмінності по САТ середньодобовому між групою 1 та групою 2 на користь групи 1 та між групою 1 та групою 3. Між групою 2 і групою 3 статистично істотних відмінностей за цим параметром не виявлено.

Відмічається також статистично істотні відмінності за показником ДАТ середньодобовий між групою 1 та групою 2 на користь групи 1 та між групою 1 та групою 3. Між групою 2 і групою 3 статистично істотних відмінностей за цим параметром не виявлено.

Одночасно з цим мають місце статистично істотні відмінності по ДІ САТ між усіма групами.

Механізм більш вираженої нормалізуючої дії тіотриазоліну у хворих з артеріальною гіпертензією може бути зумовлений регулюючим впливом на цього препарату на енергетичний та пластичний обміни речовин в серцевому м'язі та судинній стінці. Нормалізуюча дія тіотриазоліну може бути зумовлена також антиоксидантною активністю даного медикаменту [9].

Подібну дію метаболічної терапії (триметазидин) встановлено іншими дослідниками. Так застосування триметазидину супроводжується поліпшенням діастолічної та систолічної функції серцевого м'яза, а також показників ДМАТ [4,11].

Карведилол знижує артеріальний тиск у хворих з артеріальною гіпертензією з нормалізацією основних показників добового моніторингу системної гемодинаміки.

Сумісне застосування карведилолу з тіотриазоліном проявляє більш виражений вплив на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією.

На базі кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Отримані дані про вплив карведилолу одночасно з тіотриазолом вказують на доцільність застосування їх у хворих з артеріальною гіпертензією.

Джерела інформації:

1. Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии - 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии // Серце і судини.-2010. -№3.-С. 5-16.
2. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Український медичний часопис.-2005. - № 2. - С. 113-119.
1. Горбась І. М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії // Український кардіологічний журнал.-2010. - Додаток 1. -С 16-21.
4. Єна Л. М., Грушовська В. М. Гіпертонічна хвороба та діастолічна дисфункція в старечому віці: вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії // Серце і судини.-2010. - № 2. - С. 90-96.
5. Загородний М.І., Куфтирева Т.П., Стеченко Л.О., Свінціцький А.С. Вплив карведилолу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Український кардіологічний журнал.-2008 -№6. С.79-83.
6. Загородний М.І., Стеченко Л.О., Куфтирева Т.П., Свінціцький А.С. Зміни ультраструктури міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом тіотриазоліну // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. - № 1.-2009. - С. 25-28.
7. Коваленко В. М, Сіренко Ю. М., Дорогой А. П. Реалізації Програми профілактика та лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Український кардіологічний журнал.-2010. - Додаток 1. - С. 6-12
8. Лапач С Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. - К.: МОРИОН, 2002.-160 с.
9. Мазур И.А... Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин. Фармакологические аспекты и клиническое применение. - Львов, Запорожье: НАУТИЛУС, 2005-156 с.
10. Сиренко Ю. Н., Радченко А. Д., Полищук С. А., Сидоренко П. И. Антигипертензивная эффективность карведилола (кардиолола) // Мистецтво лікування.-2004. - №.7(13) - С. 84-87.
11. Хомазюк И. Н., Златогорская Ж. М., Хомазюк В. А. Результаты длительного применения триметазидина у больных с гипертонической болезнью и гипертоническим сердцем // Український кардіологічний журнал.-2004. - № 2. - С. 32-35.
12. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова СБ. и др. Кардиопротекторы. -К.: 2005.-204 с.
13. Conover W. J., Iman R. L. Analysis of covariance using the rank transformation // Biometrics.-1982. -Vol. 38. - P. 715-724.
14. Conover, W. J., Iman, R. L. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics // American Statistician.-1981. - Vol. 35. -P. 124-129.
15. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J.-2007. - Vol. 28(12). - P. 1462-1536.
16. Mancia G., Grassi G. What changes we may expect in 2010 hypertension diagnosis and management: Insights from European update document // Curr Vase Pharmacol.-2010. - Vol. 8(6). - P. 788-791.

Таблиця

Показники добового профілю АТ у хворих на АГ до та після курсу лікування

	Група 1				Група 2				Група 3			
	до		після		до		після		до		після	
	Серед. арифм.	Станд. Відхил.	Серед. арифм.	Станд. Відхил.	Серед. арифм.	Станд. Відхил.	Серед. арифм.	Станд. Відхил.	Серед. арифм.	Станд. Відхил.	Серед. арифм.	Станд. Відхил.
САТ середньо-добовий	144.17	12.68	124.16	10.96	142.64	9.07	126.15	8.02	144.53	5.66	130.07	5.20
САТ день	152.20	13.27	130.09	11.43	151.38	11.14	133.01	9.80	152.73	8.32	137.25	7.39
САТ ніч	135.37	13.84	119.86	12.26	134.02	11.82	120.54	10.72	137.68	7.85	125.81	6.83
ДАТ середньо-добовий	87.81	7.84	75.22	6.72	85.60	6.49	74.27	5.56	85.75	4.80	74.51	4.03
ДАТ день	93.36	7.99	78.71	6.79	91.19	7.60	77.06	6.51	90.98	5.54	78.99	4.85
ДАТ ніч	82.75	9.55	73.19	8.50	79.62	8.63	71.31	7.80	80.23	6.45	72.96	6.06
ІЧ САТ середньодобовий	56.03	24.43	29.45	12.81	53.19	14.69	29.67	8.00	59.32	12.28	34.35	7.26
ІЧ САТ день	62.45	21.19	30.49	10.37	58.04	15.66	31.45	8.61	60.25	14.65	32.95	7.90
ІЧ САТ ніч	60.34	25.71	29.83	12.68	54.66	19.06	30.08	10.42	57.51	13.65	32.38	7.64
ІЧ ДАТ середньодобовий	46.55	16.83	25.50	9.19	41.18	12.76	24.00	7.28	40.33	9.77	23.39	5.63
ІЧ ДАТ день	57.08	16.38	30.39	8.70	53.08	15.72	30.31	8.97	52.20	11.32	30.81	6.62
ІЧ ДАТ ніч	46.39	17.85	25.77	9.87	39.69	13.92	22.86	8.14	40.63	12.77	23.68	7.64
ДІСАТ	10.93	6.97	7.72	7.26	11.10	9.29	9.00	9.53	9.54	7.90	7.94	8.21
ДІДАТ	11.27	8.14	6.90	8.67	12.35	10.03	7.10	10.70	11.56	8.55	7.37	8.98

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб визначення впливу карведилолу та тіотриазоліну на гіпертрофію міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією, що передбачає визначення біохімічних показників, який **відрізняється** тим, що додатково визначають показники кардіогемодинаміки до і після лікування карведилолом та його комбінацією з тіотриазолом, отримані результати порівнюють з контролем і при нормалізації показників визначають вплив карведилолу та тіотриазоліну на гіпертрофію міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією.
- 10

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