



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89233** (13) **U**
(51) МПК
A61K 31/255 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2013 13834</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.11.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2014, Бюл.№ 7</p>	<p>(72) Винахідник(и): Мітасова Наталія Юріївна (UA), Мітасов Юрій Веніамінович (UA), Мацегора Ніна Анатоліївна (UA), Ігнат'єв Олександр Михайлович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ВТОРИННОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності, ускладненої вторинною легеневою гіпертензією, шляхом застосування антиішемічної і антигіпертензивної терапії. Додатково призначають артеріовенозний вазодилататор Силденафіл у дозі 10 мг тричі на добу постійно.

UA 89233 U

Корисна модель належить до медицини, а саме кардіології, і може бути використана при лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН), ускладненої вторинною легеневою гіпертензією.

У хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ), на тлі коронароспазмів, атеросклеротичного ураження судин серця, розвивається ішемічна (гіпоксична) кардіоміопатія (КМП). У серцевому циклі в період систоли частина крові виходить в аорту, в якій артеріальна гіпертензія формує високий внутрішньосудинний опір гемодинамічному потоку з лівого шлуночка, у зв'язку з чим частина потоку прямує в ліве передсердя. Циклічно повторювані регургітації в ліве передсердя обумовлюють розширення порожнини останнього і гемодинамічне перевантаження малого кола кровообігу з вторинним підвищенням тиску у легеневій артерії, розвивається ХСН. Внаслідок підвищення тиску в системі легеневої артерії формується перевантаження у правому шлуночку та передсерді. Це клінічно проявляється набряками кінцівок, збільшенням печінки та іншими ознаками правошлуночкової недостатності і прогресуванням ХСН. Своєчасна діагностика ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з АГ дозволяє провести адекватну терапію та попередити подальші ускладнення.

За протоколом МОЗ України, з метою корекції ХСН, у хворих на ІХС у поєднанні з АГ призначаються такі препарати: діуретики в комплексі з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ); у разі тахісистолическої форми фібриляції передсердь - дігоксин; після стабілізації стану додають бетаблокатори (БАБ). При недостатній ефективності призначають антагоністи альдостерону або сартани. Як венозні вазодилататори, які сприяють зменшенню обсягу приливу крові до серця, зниженню гемодинамічного навантаження на міокард, показані нітрати [1].

Однак ефективність перелічених вище препаратів, при ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з АГ із вторинною легеневою гіпертензією, часто недостатня. Також вони мають наступні особливості у застосуванні.

ІАПФ, за хімічним складом - "кислі" препарати, призначення яких обмежується у хворих з гіперацидним станом шлунка, ураженням печінки, з обережністю застосовуються у хворих з бронхолегеневою патологією, протипоказані при стенозі ниркових артерій.

Серцеві глікозиди - дігоксин - не можна використовувати при гіпертрофічній КМП і мають обмежені показання до застосування при брадикардії, групових екстрасистолах, порушеннях атріовентрикулярної провідності.

Бетаблокатори також мають свої недоліки: синдром відміни, транзиторна гіперглікемія, гіпотонія, порушення атріовентрикулярної провідності і, що більш характерно для неселективних БАБ, бронхоспазм і підвищення атерогенності крові.

Найбільш близьким до пропонованого є спосіб лікування ХСН базисною терапією в комбінації з нітратами. [1] Однак наведена комбінація має ряд недоліків:

- короткотривалий ефект нітратів короткої дії (до 60 хвилин);
- розвиток толерантності до нітратів при тривалому прийомі (що має місце при ІХС і виникає у 60-75 % хворих) [2];
- нітрогліцерин і пролонговані нітрати мають відносно протипоказання при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії і аортальних вадах з перевагою стенозу через те, що у таких хворих препарати можуть посилити обструкцію вихідного тракту лівого шлуночка і мітральну регургітацію та спровокувати переднепритомний стан або непритомність [3];

у випадку системного падіння артеріального тиску, яке може виникати у хворих на легеневу гіпертензію, призначення нітратів при ХСН сприяє прогресуванню гіпотензії, тому їх використання недоцільне [4].

Таким чином, спосіб лікування ХСН базисною терапією в комбінації з нітратами не дозволяє досягти стабільного ефекту і не впливає на патогенетичні механізми перебігу ХСН, ускладненої вторинною легеневою гіпертензією, на тлі ІХС у поєднанні з АГ.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу лікування хронічної серцевої недостатності, ускладненої вторинною легеневою гіпертензією, шляхом додаткового призначення до базисної терапії препарату Силденафіл 10 мг тричі на добу, що дозволить значно підвищити ефект лікування за рахунок:

- зниження тиску у легеневій артерії,
- розширення периферичних судин (зменшення переднавантаження),
- зниження потреби міокарда у кисні (накопичення NO-синтетази),
- відсутності позитивної інотропної активності,
- збільшення фракції викиду,
- зниження ризику виникнення повторних нападів серцевої астми,

- зменшення гемодинамічного навантаження серця та, як наслідок, зменшення його патологічно розширених камер.

Це підтверджується зменшенням вираженості симптомів, підвищенням толерантності до фізичного навантаження, сповільненням прогресування захворювання, покращенням якості життя пацієнтів.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, додатково до антишемічної і ангігіпертензивної терапії призначають артеріовенозний вазодилататор Силденафіл у дозі 10 мг тричі на добу постійно.

Спосіб виконується наступним чином

Застосування Силденафілу доведене у пацієнтів II-IV ФК з ідіопатичною легеневою гіпертензією, дифузними захворюваннями сполучної тканини, вроджених пороках серця з шунтуванням крові справа наліво. Рекомендована початкова доза складає 20 мг тричі на добу (ДД - 60 мг), з подальшим підвищенням до оптимально лікувальної дози (120-300 мг).

Однак, у хворих на вторинну легеневу гіпертензію, яка є результатом прогресування ХСН на тлі ІХС у сполученні з АГ, застосування Силденафілу не відоме.

Силденафіл - селективний інгібітор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфічної фосфодіестерази (ФДЕ) 5. Він має судинорозширюючу дію як на артерії, так і на вени. Знижує тиск в легеневій артерії. Не викликає змін рівня циклоаденозинмонофосфату (цАМФ) у коронарних артеріях і не має інотропної активності, властивої інгібіторам ФДЕ3, так як його активність щодо ФДЕ5 в 1000 разів перевищує активність щодо ФДЕ3. Це дозволяє його використовувати для "розвантаження серця", що призводить до поліпшення якості життя і зниження класу серцевої недостатності.

Тривалість дії силденафілу 6-8 годин, що дозволяє контролювати розвиток побічних ефектів (зниження артеріального тиску) і вчасно припинити прийом наступної дози.

Важливим чинником у призначенні силденафілу є клінічна ефективність низьких доз (10 мг 3 рази на день, добова доза - 30 мг).

Спосіб дозволив призначити силденафіл хворим з низьким артеріальним тиском, при цьому зберігалися нормальні цифри АТ, покращувався гемодинамічний ефект лікувального комплексу, призначеного при ХСН із вторинною легеневою гіпертензією.

Показаннями до призначення базисної терапії ХСН із Силденафілом були:

- недостатня ефективність звичного комплексу з нітратами,
- неможливість застосування нітратів через високий ризик гіпотензії у хворих з початково низьким артеріальним тиском, який розвився внаслідок прогресування легеневої гіпертензії,
- розвиток побічних ефектів від терапії нітратами. Протипоказанням до призначення була гіперчутливість до препарату. Клінічні приклади конкретного використання заявленого способу.

1. Пацієнт Т., 77 років. Діагноз: ІХС. Дифузний і постінфарктний (2004) кардіосклероз з порушенням ритму і провідності: повна блокада правої ніжки пучка Гіса, минуща блокада задньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Вторинна недостатність мітрального, трикуспідального клапанів II ст. Легенева гіпертензія III ст. (92 мм.рт.ст.). Артеріальна гіпертензія 3 стадії, I ступеня, ризик 4. СН II Б ст.

Госпіталізований до ВМКЦ ПР зі скаргами на посилення задишки при побутовому навантаженні, у спокої і в положенні сидячи, набряки нижніх кінцівок, що не долаються епізодичним прийомом торасеміду і спіронолактону, скарги наростають близько 3-4 днів. В анамнезі: інфаркт міокарда у 2004 році, тромбоемболія легеневої артерії (?) у 2011 році, артеріальна гіпертензія. Погіршення стану - протягом останніх 2-3 тижнів. Постійно приймає клопідогрель 75мг/добу, спіронолактон, торасемід 10мг. Під час огляду стан середнього ступеня тяжкості. Акроціаноз. Перкуторно над легенями - притуплення нижче Х р. з обох сторін. Там же - різке ослаблення везикулярного дихання, множинні "крепітуючі" хрипи. Межі відносної тупості серця розширені вправо на 1 см і вліво на 3 см АТ-140/90 мм. рт. ст. Пульс 95 за 1 хв, аритмічний по типу одиничної екстрасистоїї. Тони серця приглушені, систолічний шум над усіма точками аускультатції, максимум - над мітральним, аортальним клапанами. Периферичні набряки обох нижніх кінцівок до колін, більше справа.

Проведено лікування за заявленим способом, базисна терапія: Фуросемід 60 мг в/м, Бісопролол 5 мг, Еплеренон 25 мг, Клопідогрель 75 г, Аспірин 100 мг, Торасемід 20 мг і Силденафіл 10 мг * 3 р/д.

ЕКГ (до лікування) - Ритм синусовий, неправильний, 67 за 1 хв., одиничні правощлуночкові екстрасистоли. Повна блокада правої ніжки пучка Гіса. "Рубцеві поля" в задньо-базальній області. Ознаки гіпертрофії і перевантаження лівого і правого шлуночків (інверсія "Т" в V1-V6 до -0,3 mV).

ЕКГ (після лікування) - Ритм синусовий, правильний, 58 за 1 хв. У динаміці: зменшення навантаження на ліве передсердя, лівий і правий шлуночки.

ЕХО-КС (до лікування) - Кальциноз аортального та мітрального клапанів, хронічна аневризма лівого шлуночка, стеноз гирла аорти II-III ст., недостатність аортального клапана I ст., недостатність мітрального клапана I-II ст., недостатність трикуспідального клапана II ст., легенева гіпертензія II-III ст. Ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка. Сепарація листків перикарда до 12 мм. Фракція викиду (ФВ) = 28-30 %.

ЕХО-КС (після лікування) - В динаміці: сепарація листків перикарда до 8-9 мм. Легенева гіпертензія не визначається. ФВ = 42 %.

Після закінчення курсу лікування спостерігалось поліпшення самопочуття, підвищення переносимості фізичного навантаження, відсутні набряки нижніх кінцівок, на ЕКГ - зменшення навантаження на лівий і правий шлуночки, ліве передсердя, на ЕХО-КС - зменшилися кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний об'єми лівого шлуночка, скорочувальна функція лівого шлуночка підвищилася, тиск у легеневій артерії нормалізувався.

Виписаний у задовільному стані.

2. Пацієнт А., 67 років. Діагноз: ІХС. Дифузний кардіосклероз. Набута поєднана мітрально-аортальна вада серця з перевагою недостатності аортального клапана III ст. Вторинна легенева гіпертензія III-II ст. Порушення провідності: AV-блокада I-II ст. Mobitz 2. СН ПБ ст. Двосторонній гідроторакс. ФК IV-II. Симптоматична артеріальна гіпертензія 2 стадії III ступеня ризик 4. Кардіомегалія.

Госпіталізований до ВМКЦ ПР (середина травня 2013 р.) зі скаргами на задишку з утрудненим вдихом, відчуття браку повітря досягають ступеня задухи при мінімальній інтенсивності фізичного навантаження і в положенні лежачи; підвищення АТ до 220/80 мм рт.ст.; наростання набряків нижніх кінцівок, стискаючий біль в області серця під час задишки.

Вважає себе хворим з 2010 року, коли з'явилася задишка під час ходьби. За останні два роки стан прогресивно погіршувався. Неодноразово лікувався з приводу декомпенсації стану, тільки за період від кінця січня до середини травня 2013 року - три рази, ефект був нетривалим. Останнє погіршення стану - протягом 2-3 тижнів, коли, не зважаючи на амбулаторний прийом призначених препаратів, зросла інтенсивність задишки. Раніше захворювань серцево-судинної системи (зі слів хворого) не мав. Під час огляду стан середнього ступеня тяжкості. Положення в ліжку - схильність до ортопное. Шкірні покриви - бліді, іктеричні. Перкуторно над легенями - легеневий звук з притупленням нижче VII р. праворуч і нижче X р. ліворуч. Дихання ослаблене, в нижніх відділах з обох сторін - не вислуховується. Межі відносної тупості серця розширені вправо на 1,5 см, вліво на 3 см АТ=220/70 мм рт. ст. Пульс 55 за 1 хв, аритмічний. Тони серця глухі. Розміри печінки по Курлову: 14/9/6 см. Периферичні набряки обох нижніх кінцівок до рівня нижньої третини стегна.

Проведено лікування за заявленим способом, базисна терапія: Торасемід 50-100 мг, Спіронолактон 25 мг, Кардіомагніл 75 мг, Амлодипін 10 мг, Валсартан 160 мг, Розувастатин 20 мг і Силденафіл 10 мг * 3р/д.

ЕКГ (до лікування) - Ритм синусовий, неправильний, 50 за 1 хв, одиничні передсердні екстрасистоли. AV-блокада I ступеня. Горизонтальна електрична вісь серця. Порушення реполяризації в області бічної стінки лівого шлуночка - високі загострені "Т" в V2-V6 до 1,5 mV.

ЕКГ (після лікування) - У динаміці: збільшення ЧСС до 75 за 1 хв, AV-блокада I ступеня з епізодами II ступеня Mobitz 2.

ЕХО-КС (до лікування) - Аортальна недостатність III ст. Легенева гіпертензія III ст. (90 мм рт. ст.). Розширення, ущільнення кореня аорти (4,0). Розширення порожнини лівого передсердя (5,1), лівого шлуночка (5,4-4,1). ФВ = 48 %.

ЕХО-КС (після лікування) - Аортальна недостатність III ст... Легенева гіпертензія II ст. (60 мм рт. ст.). Розширення порожнини лівого передсердя (4,0), лівого шлуночка (5,1-3,3). ФВ = 64 %.

Після проведеного лікування стан хворого значно поліпшився: покращилося самопочуття, переносимість побутового фізичного навантаження (ходить у "своєму" темпі), нормалізувався колір шкірних покривів, відзначалися позитивні ЕКГ- (збільшення ЧСС до 75 за 1 хв., покращилася фаза реполяризації в області бічної стінки лівого шлуночка) і ЕХО-динаміка (зменшилися розміри порожнин лівих передсердя та шлуночка, зменшився тиск у легеневій артерії, підвищилася скорочувальна функція лівого шлуночка), АТ зберігається на рівні 150-155/70-80 мм рт.ст., зменшилася кількість рідини у правій плевральній порожнині, набряки зменшилися до рівня нижньої третини гомілок.

Виписаний у задовільному стані.

Далі пацієнт А. продовжив приймати Силденафіл по 10 мг тричі на добу амбулаторно. Повторно був госпіталізований наприкінці вересня 2013 року у плановому порядку. Ознак тяжкої декомпенсації ХСН виявлено не було.

5 За заявленою схемою проліковано 21 хворого, з яких було 18 чоловіків і 3 жінки у віці від 52 до 80 років. Це пацієнти з артеріальною гіпертензією 2 (28,6 %) - 3 (71,4 %) стадії у зв'язку з перенесеним інфарктом міокарда (57 %) та / або КМП гіпертензивного та ішемічного генезу (85,7 %) з серцевою недостатністю і вторинною легеневою гіпертензією. Легенева гіпертензія I ступеня спостерігалася у 14,4 % пацієнтів, II ступеня - у 28,6 % пацієнтів, III ступеня - у 57 %. До і після пропонованої терапії проводилося клінічне обстеження хворих, яке включало опитування, фізикальне обстеження, лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні показники) та інструментальні дослідження (ЕКГ, ЕХО-КС, оглядова рентгенографія органів грудної порожнини, проба з 6 - хвилинною ходьбою). Усім пацієнтам проведена базисна терапія в комбінації з Силденафілом 10 мг 3 рази на добу. Ефект наставав на 2-3 день, покращувалась якість життя пацієнтів (самопочуття, переносимість фізичного навантаження, яка підтверджується тестом з 6-хвилинною ходьбою), показники артеріального тиску, ЕКГ (зменшувалось навантаження на ліве передсердя, лівий і правий шлуночки), ЕХО-КС (зменшувались розміри порожнин лівого передсердя і лівого шлуночка, тиск у легеневій артерії, підвищувалася скорочувальна функція лівого шлуночка), а також були відсутні повторні епізоди задухи протягом лікування в стаціонарі.

20 У порівнянні з прототипом, заявлене технічне рішення, за рахунок поєднання різних механізмів впливу на перебіг ХСН, ускладненої вторинною легеневою гіпертензією, дозволяє зменшити вираженість симптомів, попередити їх повторну появу, підвищити толерантність до фізичного навантаження, поліпшити показники артеріального тиску, ЕКГ, ЕХО-КС, сповільнити прогресування захворювання, покращити якість життя пацієнтів.

25 Джерела інформації:

1. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування/За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. - К.: МОРІОН, 2011.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Алимova Е.В., Козырева М.П. Терапия нитратами больных ишемической болезнью сердца в условиях поликлиники (пособие для врачей). - М., 2001; 16.
- 30 3. Применение нитратов при стенокардии. Лупанов В.В. Русский медицинский журнал. - 2006-2013.
4. Современные аспекты применения нитратов в кардиологии. Медицинские новости. - 1995. - № 3. - С. 2-7.

35

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності, ускладненої вторинною легеневою гіпертензією, шляхом застосування антиішемічної і антигіпертензивної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають артеріовенозний вазодилітатор Силденафіл у дозі 10 мг тричі на добу постійно.

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