



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60572 (13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

1

2

(21) 2003010080

(22) 03 01 2003

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Яковлева Ольга Олександрівна, Савченко
Наталія Петрівна(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ПИРОГОВА**(57)** Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з ішемічною хворобою серця, що передбачає прийом хворими препарату метапрололу, який відрізняється тим, що додатково вводять тіотриазолін 2,5% 2,0 по два рази на добу внутрішньом'язово протягом 10 днів, потім переводять на таблетовану форму препарату 0,3г/добу протягом 20 днів

Винахід відноситься до медицини, а саме до кардіології, і може бути використаний при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) на фоні порушення ендотеліальної дисфункції (ЕД) з нормальним чи підвищеним рівнем ліпідів крові

Як показало багато клінічних досліджень, β -блокатори (карведилол, метапролол, небілет та інші) здатні попередити ускладнення і знизити смертність у хворих з ішемічною хворобою серця [А. А. Чернобривенко, Метапролол - средство лечения и вторичной профилактики ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии // Здоров'я України - 2002 - №10а(59) - С 20-21]. Доведено, що відкритий 10 років тому ендотеліальний фактор з високою вазомоторною активністю є маркером і предиктором розвитку та важкості перебігу ішемічної хвороби серця [Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология - 2001 - №2 - С 50-56], та один з найважливіших патогенетичних механізмів зменшення синтезу оксиду азоту, який синтезується ендотелієм судин і являється ендотеліозалежним розслаблюючим фактором, внаслідок активації цитозольної гуанілатциклази гладком'язових клітин судин та подальшої її дії на циклічний гуанілатмонофосфат [Radomski M W, Palmer R M. Endogeous nitric oxide inhibits platelet adhesion to vascular endothelium. Lancet 1987; 2: 1057-1058].

Прототипом винаходу являється високоселективний β -блокатор - небіволол (аналог метапро-

лолу), має моделюючу дію у відношенні вивільнення оксиду азоту ендотелієм судин з послідуною фізіологічною вазодилатацією. Але в той же час існують дані про відсутність такого ефекту на фоні терапії атенололом, тому на теперішній час існують досить протирічливі дані про вплив β -блокаторів на ендотеліальну функцію, а також немає однозначної думки про вплив метапрололу на ендотеліальну функцію як при монотерапії, так і при комбінованій терапії [Соболева Г. Н., Рогоза А. Н. Влияние β -селективного блокатора небивалола на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии и суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью. Кардиология - 2001 - №11 - С 27-30].

Недоліком даного способу при лікуванні ендотеліальної дисфункції метапрололом при довготривалому застосуванні є ризик розвитку та прогресування побічних дій препарату, зниження ефективності антиішемічного і антиангінального ефектів, а також відсутність антиоксидантного ефекту.

В основу винаходу "Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з ішемічною хворобою серця" поставлене завдання шляхом застосування комбінованої терапії досягти оптимального лікування порушення ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця. Це здійснюється способом, що включає прийом хворими метапрололу, в якому згідно з винаходом додатково вводять препарат з групи антиоксидантів - тіотриаз-

(19) UA (11) 60572 (13) A

золін 2,5% 2,0 по два рази на добу внутрішньом'язево на протязі 10 днів, потім переводять на таблетовану форму препарату 0,3г/добу на протязі 20 днів

Спосіб здійснюється наступним чином

Проводять клінічне обстеження хворих з ознаками атеросклерозу для підтвердження діагнозу ішемічна хвороба серця, використовують загальні методи дослідження (ЕКГ, ЕхоКГ, холтеровське моніторування, психологічні анкети) У хворих з підтвердженим діагнозом поглиблюють дослідження за рахунок визначення продуктів метаболізму оксиду азоту — нитратів і нітритів в сироватці крові кожні 10 днів на протязі місяця, обстеження здійснюється на базі біохімічної лабораторії науково-дослідного інституту Хворим призначають комбіновану терапію за схемою

Метапролол - в дозі 25-100мг /добу

Тіотриазолін - 2,5% 2,0 по два рази на добу внутрішньом'язево на протязі 10 днів, потім 0,3г/добу на протязі 20 днів

Терапія проводиться 4 тижні з контролем нитратів і нітритів крові в динаміці для визначення ефективності метаболічної комплексної корекції

На базі міської клінічної лікарні №1 м. Вінниці обстежено та проліковано 35 хворих, що отримували метапролол, що заявляється з наступними результатами

клінічна динаміка самопочуття хворих свідчала на користь лікування значно зменшилась частота нападів стенокардії, нормалізувались ЧСС та АТ, покращення судинних функцій

β-блокатори складають одну з основних груп антиангінальних та антиішемічних ліків,

комбінована терапія метапрололом та тіотриазоліном має моделюючий вплив у відношенні вивільнення оксиду азоту ендотелієм судин з послідуною фізіологічною вазорелаксацією,

можливість використання препаратів вітчизняного виробництва (Метапролол-КМП та Тіотриазолін-КМП), що мають реальну економічну перевагу і доступність та не поступаються якістю перед зарубіжними аналогами

Винахідницький рівень заявленого способу полягає в тому, що в якості фармакологічних коректорів ЕД застосовуються два препарати з різним механізмом дії

Метапролол - як кардіоселективний β-

блокатор, що впливає на динаміку нитросполук і має негативні метаболічні ефекти

тіотриазолін - антиоксидант, що сприяє покращенню ендотеліязалежної релаксації

Переваги комбінованої терапії

завдяки комбінації метапрололу та тіотриазоліну немає такого різкого падіння концентрації нитросполук,

за рахунок сумарні ефектів метапрололу та тіотриазоліну досягається можливість зниження дози кожного з цих препаратів, чим усувається ризик побічних дій

Приклад 1

Хвора С, 52 років, лікувалася в кардіологічному відділенні МКЛ №1 м. Вінниці, при обстеженні встановлено діагноз ІХС, стабільна стенокардія ІІ ф. Кл., атеросклеротичний міокардіосклероз Гіпертонічна хвороба ІІ ст., гіпертензивне серце СН ІА по лівовшлуночковому типу

Проведено повне біохімічне обстеження хворої, а також досліджено вміст нитратів і нітритів в сироватці крові до лікування, які становили відповідно 1,8мкг/мл та 2,0мкг/мл Так як ці показники перевищують максимально допустимий рівень хворій було призначено метапролол в дозі 100мг/добу, тіотриазолін 2,5% - 2,0в/м 2р/д Через 10 днів нитрати становили - 0,6мкг/мл, нітрити - 1,3мкг/мл В подальшому хвора була переведена на таблетований прийом тіотриазоліну - 0,3г/д на фоні подальшого прийому метапрололу При повторному обстеженні сироватки крові на вміст нитратів та нітритів на 20 день нитрати становили - 0,18мкг/мл, на 30 день - 0,02мкг/мл, нітрити на 20 день - 0,6мкг/мл, на 30 день - 0,4мкг/мл

Після лікування протягом 4 тижнів у хворі покращився перебіг стенокардії, а саме зменшилась частота нападів протягом доби, на 5 день хвора відмовилась від прийому нитратів, нормалізувався артеріальний тиск, зникли головні болі

Отже, лікування ендотеліальної дисфункції шляхом подвійної терапії за способом, що заявляється, дозволяє оптимізувати фармакотерапію за рахунок підвищення ефективності антиангінального, антиішемічного та антиоксидантного захисту, сприяє покращенню ендотеліязалежної релаксації, зменшенню побічних ефектів, зниженню вартості лікування при тривалому використанні препаратів

Динаміка нитратів-нітритів крові при лікуванні Метапрололом-КМП (через 10, 20, 30 днів)

Групи обстежених	Нитрати крові (мкг/мл)				Нітрити крові (мкг/мл)			
	Д-0	Д-10	Д-20	Д-30	Д-0	Д-10	Д-20	Д-30
Хворі	1,786	0,506	0,363	0,223	0,837	+0,048	0,066	0,036
ІХС	+0,179	+0,069	+0,089	+0,069	+0,101	+0,048	+0,016	+0,013
Δв%	100%	28,34%	20,32%	12,48%	100%	24,61%	7,88%	4,30%
P		<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
Здорові	0,329 +0,051				0,0687 +0,011			

Примітка Д-0 - до лікування, Д-10 - через 10 днів після лікування, Д-20 - через 20 днів після лікування, Д-30 - через 30 днів після лікування

Динаміка нітратів-нітритів крові при лікуванні
Метапролопом-КМП і Тіотриазоліном-КМП (через 10, 20, 30 днів)

Нітрати (мкг/мл)			Нітрити (мкг/мл)		
До лікування	В/м введення тіотриазоліну че- рез 10 днів	Прийом тіотриа- золіну (20 днів)	До лікування	В/м введення тіотриазоліну че- рез 10 днів	Прийом тіотриа- золіну (20 днів)
1,14	0,47	0,13	1,12	0,45	0,12
+0,28	+0,04	+0,05	+0,21	+0,03	+0,02
100%	41,23%	11,40%	100%	40,18%	10,71 %