



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131439** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 08480</p> <p>(22) Дата подання заявки: 06.08.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2019</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2019, Бюл.№ 1</p>	<p>(72) Винахідник(и): Іванов Валерій Павлович (UA), Данілевич Тетяна Дмитрівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЧАСТИМИ НАПАДАМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

(57) Реферат:

Спосіб оптимізації лікування пацієнтів на гіпертонічну хворобу з частими нападами фібриляції передсердь, що передбачає стандартну антиаритмічну терапію препаратами 1С класу (пропафенон, етацизин), причому додатково призначають фіксовану комбінацію блокатора рецепторів ангіотензину II - лозартану в дозі 50-100 мг/добу з тіазидним діуретиком - гідрохлортіазидом в дозі 12,5 мг/добу.

UA 131439 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і може бути використаний для оптимізації лікування частих нападів фібриляції передсердь (ФП) неклапанної етіології у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

Відомий спосіб лікування і профілактики пароксизмів фібриляції передсердь у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка серця, який включає використання кордарону, відрізняється тим, що додатково до нього призначають лозартан [Спосіб лікування і профілактики пароксизмів фібриляції передсердь у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка серця / Пат. 70009 Україна, МПК (2012) А61К 31/00 //Хомазюк І.М., Габулавичене Ж.М. (Україна); Науковий центр радіаційної медицини національної академії медичних наук України. № U 70009; зявл. 02.11.2011; Надр. 25.05.2012, Бюл. № 10 – 6 с.]. Проте, недоліком цього способу є те, що застосування кордарону не є препаратом 1 лінії у пацієнтів без важкої органічної патології міокарда, а також, має обмеження до застосування в деяких категорій пацієнтів (захворювання щитовидної залози, інтерстиційні захворювання легень). А також, в пацієнтів з ГХ II-III ступеня як базова антигіпертензивна терапія має використовуватися комбінація антигіпертензивних препаратів, одним з яких є діуретик.

В основу дійсної корисної моделі "Спосіб оптимізації лікування пацієнтів на гіпертонічну хворобу з частими нападами фібриляції передсердь" поставлена задача створення більш досконалого способу лікування частих нападів ФП у хворих на ГХ, який має враховувати необхідність застосування антиаритмічних препаратів 1С класу та фіксовану комбінацію блокатора рецепторів ангіотензину II та тіазидного діуретика.

Поставлена задача вирішується тим, що при лікуванні хворих на ГХ з частими нападами ФП як базова антиаритмічна терапія застосовуються препарати 1С класу (пропафенон, етацизин), а як базова антигіпертензивна терапія використовується фіксована комбінація блокатора рецепторів ангіотензину II - лозартану в дозі 50-100 мг/добу з тіазидним діуретиком - гідрохлортіазидом (ГХТ) 12,5 мг/добу.

Після клінічного обстеження (загальноклінічне, ЕКГ, холтер-ЕКГ, Ехо-КГ, плазмовий рівень альдостерону), хворому призначалася базова антиаритмічна та антигіпертензивна терапія.

Принцип призначення антиаритмічної терапії здійснювався згідно з наказом МОЗ України № 597 від 15.06.2016. Це передбачало послідовне призначення антиаритмічних препаратів з наступною оцінкою їх клінічної ефективності і фармакологічної безпеки.

Антиаритмічна ефективність препаратів оцінювалась за суб'єктивним відчуттям пацієнтів (ведення щоденників) - самооцінка пацієнтом частоти нападів ФП та їх перебігу. Вона розглядалась як повна у разі повного зникнення нападів аритмії та їх відсутності впродовж 6-и місяців і як часткова - у разі суб'єктивно відчутного хворим зменшення частоти нападів аритмії, зменшення тривалості нападів і/або поліпшення умов їх припинення (відсутність необхідності госпіталізації і застосування інших антиаритмічних препаратів або електроімпульсної терапії). У разі відсутності динаміки частоти нападів ФП антиаритмічний ефект розцінювали як відсутній. У цьому випадку, згідно з наведеним алгоритмом, проводилась заміна на інший антиаритмічний препарат. У разі неможливості збереження синусового ритму і переходу в постійну форму пацієнт виключався з дослідження.

При цьому в 134 (91,8 %) пацієнтів виявилися ефективними препарати 1С класу. Так, пропафенон в дозі від 300 до 750, в середньому 498 ± 14 мг/доб був ефективним у 72 (62,6 %) пацієнтів, а етацизин у дозі від 100 до 200, в середньому 124 ± 6 мг/доб - у 46 (62,2 %) пацієнтів. Лише в 12 (8,2 %) хворих для ефективного утримання синусового ритму приходилось застосовувати препарати III класу соталол і аміодарон.

Як стартова антигіпертензивна терапія були використані фіксовані комбінації периндоприлу з індапамідом (Інд) і лозартану з ГХТ. Клінічна антигіпертензивна ефективність препаратів оцінювалась за досягненням цільового рівня артеріального тиску (АТ), який розглядали як < 140/90 мм рт. ст. Так, комбінація периндоприл + Інд у дозі 5/1,25-10/2,5 мг/доб виявилась ефективною у 41,2 %, а лосартан + ГХТ в дозі 50/12,5- 100/25 мг/доб у 52,5 % пацієнтів. У 31,5 % хворих для утримання цільового рівня АТ додатково були використані блокатори кальцієвих каналів (амлодипін у дозі 5-10 мг/доб чи лерканідипін у дозі 10-20 мг/доб) і у 13,7 % пацієнтів - доксазозин у дозі 1-4 мг.

Після підбору ефективної антигіпертензивної та антиаритмічної терапії проводилося динамічне спостереження за хворими. Офіційні візити (для оцінки ефективності лікування та проведення корекції терапії) через 3, 6, 9 і 18 тижнів. Через 24 тижні (6 місяців від моменту включення пацієнта в дослідження) - повторне комплексне інструментально-біохімічне дослідження.

Запропонований спосіб був застосований у 81 пацієнта з ГХ та частими нападами ФП. Динамічне спостереження за хворими впродовж 6 місяців від моменту включення їх у

дослідження показало, що додавання фіксованої комбінації лозартан+ГХТ до базової антиаритмічної терапії призводить до суттєвого підвищення антиаритмічної ефективності 1С класу антиаритмічних препаратів при співставному антигіпертензивному ефекті порівняно з комбінацією периндоприл+Інд.

5 Аналіз результатів дослідження свідчив, що безпосередньо в групі лозартану (n=81) антиаритмічна ефективність була достовірно вищою, ніж в групі периндоприлу (n=65). Так, повний антиаритмічний ефект реєстрували в 60,8 % і 39,2 % пацієнтів відповідно (p = 0,03).

10 У пацієнтів з частковим антиаритмічним ефектом при застосуванні лозартану порівняно з периндоприлом, спостерігали зменшення частоти нападів ФП, що визначалось у зростанні часу до наступного нападу ФП у 7,1 разу (2,6 разу проти 7,1 разу, p = 0,004). А також достовірне зменшення тривалості пароксизмів ФП у групі лозартану порівняно з групою периндоприлу (5,8 разу проти 3,2 разу, p = 0,02).

15 При аналізі динаміки даних ХМ ЕКГ на фоні 6-місячного прийому периндоприлу і лозартану було встановлено статистично значиме зниження ЧССден, ЧССніч, ЧССдоб, циркадного індексу (ЦІ), зменшення кількості суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол (СЕ, ШЕ), епізодів суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії/тріпотіння передсердь (СВТ/ТП) в обох групах. А також, в ході дослідження встановлено, що відсоток пацієнтів, в яких спостерігалось повне зникнення епізодів ФП у групі периндоприлу склав - 80,0 %, а у групі лозартану - 78,9 %. У тих пацієнтів, в яких продовжували реєструватися епізоди ФП за даними ХМ ЕКГ, їхня кількість на 20 фоні прийому периндоприлу (16 проти 7, p <0,05) та лозартану (9 проти 2, p <0,05) достовірно знизилася. Зменшення кількості епізодів ФП в групі лозартану було більш виражене, ніж в групі периндоприлу (3,5 разу проти 1,3 разу, p = 0,02). Крім того, сумарна тривалість епізодів ФП упродовж доби (сек.) у групі периндоприлу (550 проти 72, p <0,05) та лозартану (333 проти 62, p <0,05) достовірно знизилася. Тривалість епізодів ФП в групі периндоприлу знизилася в 7 разів, у 25 групі лозартану в 4 рази.

Спосіб ілюструє клінічний приклад:

30 Приклад 1. Хвора А., 65 років, госпіталізована в відділення для хворих з порушенням ритму Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології зі скаргами на часті напади ФП, які протягом останнього року виникають з частотою 1 раз на 2-3 тижні, які клінічно проявляються відчуттями перебоїв в роботі серця, серцебиттям. З анамнезу відомо, що ГХ хворіє 12 років, напади ФП спостерігаються останніх 6 років. Постійного медикаментозного лікування не приймала. При нападах аритмії викликала швидку медичну допомогу (ШМД), конверсія синусового ритму проводилася самостійно або медикаментозно бригадою ШМД чи в умовах 35 стаціонару.

Діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадія, II ступінь, ризик ССУ III. СІК). І ФК, збережена ФВ. Персистуюча форма фібриляції передсердь, EHRA Ні, CHA2DS2VASC-3 бали, HAS-BLED-2 бали.

40 Об'єктивно: пульс 76 за хвилину, ритмічний, артеріальний тиск па правій руці - 160/100 мм рт.ст, частота дихання - 16/хв. Над легенями везикулярне дихання, хрипи відсутні. Аускультативно: ослаблений I тон на верхівці серця, акцент II тону над аортою. Набряків немає. Індекс маси тіла 28 кг/м².

Загальний аналіз крові - еритроцити 4,2*10¹²/л, гемоглобін - 134 г/л, лейкоцити - 6,9*10⁹/л, тромбоцити 290*10⁹/л, ШОЕ 5 мм/год. Біохімічний аналіз крові - глюкоза 4,7 ммоль/л, холестерин - 4,8 ммоль/л, білірубін загальний - 12,0 мкмоль/л, калій - 4,3 ммоль/л.

45 Плазмовий рівень альдостерону - 120 пг/мл, ШКФ 60 мл/хв/1,73 м².

ЕКГ після конверсії синусового ритму: ритм синусовий, правильний, частота серцевих скорочень 70 за хвилину, електрична вісь серця відхилена вліво, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

50 При добовому моніторингу ЕКГ - ЧССден - 84, ЧССніч - 60, ЧССдоб - 72, Циркадний індекс (ЦІ) - 1,4, добова кількість СЕ - 10113, добова к-ть парних і групових СЕ - 600, добова к-ть епізодів пароксизмальної СВТ/ТП 3, добова к-ть епізодів ФП - 4, сумарна тривалість епізодів ФП 44 сек, добова к-ть шлуночкових екстрасистол (ШЕ) - 50, добова к-ть парних і групових ШЕ - 5, дисперсія інтервалу PQ-50, дисперсія інтервалу QT-130.

55 Ехо-КГ: кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ - 50 мм, кінцевий систолічний розмір ЛШ (КСР) - 35 мм, ФВ ЛШ - 59 %, ліве передсердя (ЛП) - 42 мм, об'єм ЛП (ОЛП) - 57,7 мл, індекс ОЛП - 28,9 мл/м². товщина задньої стінки ЛШ в діастолу - 12 мм, товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу - 12 мм, відносна товщина міокарда (ВТМ) - 0,46, маса міокарда ЛШ (ММЛШ) - 238 г, індекс ММЛШ (iММЛШ) -119 г/м², правий шлуночок - 28 мм. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка I тип.

60 Після клінічного обстеження пацієнта, було підібрано лікування:

1. Пропафенон 150 мг 2 р/доб;
2. Лозартан/ГХТ - 100/12,5 мг 1 р/доб;
3. Рівароксабан 20 мг/д 1 р/доб;
4. Аторвастатин 20 мг/д 1 р/доб.

5 Через 6 місяців хворій було виконано повторне комплексне інструментально-біохімічне дослідження. За період спостереження (введення щоденника самоконтролю) у пацієнтки не було жодного нападу ФП, що свідчило про повний антиаритмічний ефект застосованого лікування, А також, за даними ХМ ЕКГ було встановлено достовірне зменшення ЧСС ден, ЧСС ніч, ЧСС доб, ЦІ, добової к-ті СЕ, добової к-ті парних і групових СЕ, добова к-ть СВТ/ТП, відсутність епізодів ФП, добової к-ті ШЕ, добової к-ті парних і групових ШЕ. За даними ЕхоКГ встановлено достовірне зменшення ІММЛШ (119 проти 111), збільшення ФВ (59 проти 62), покращення діастолічної функції збільшення співвідношення Е/А (0,8 проти 1,3). Не спостерігалось негативного впливу на вміст калію, глюкози, холестерину, ШКФ.

10 Приведені дані підтверджують доцільність призначення комбінації лозартан+ГХТ додатково до базисної антиаритмічної терапії препаратами ІС класу (пропафенон, етацизин) у хворих на ГХ з частими нападами ФП. Дане лікування на відміну від комбінації периндоприл+Інд, супроводжується зростанням клінічної ефективності антиаритмічної терапії, що характеризується збільшенням частки хворих з повним зникненням нападів, так і частки хворих з суттєвим зменшенням частоти виникнення та зменшенням тривалості пароксизмів ФП. Що надає підстави думати, що лозартан має додаткові антиаритмічні властивості, а комбінація лозартан+ГХТ має бути препаратом вибору у пацієнтів з ГХ II-III ступеня та частими нападами ФП.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25 Спосіб оптимізації лікування пацієнтів на гіпертонічну хворобу з частими нападами фібриляції передсердь, що передбачає стандартну антиаритмічну терапію препаратами ІС класу (пропафенон, етацизин), який **відрізняється** тим, що додатково призначають фіксовану комбінацію блокатора рецепторів ангіотензину II - лозартану в дозі 50-100 мг/добу з тіазидним діуретиком - гідрохлортіазидом в дозі 12,5 мг/добу.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601