



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **20829** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/00
A61P 9/04 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПІДВИЩЕНИМИ РІВНЯМИ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (TNF- α , IL-6) ТА CRP КРОВІ

1

2

(21) u200608988

(22) 11.08.2006

(24) 15.02.2007

(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.

(72) Майко Олена В'ячеславівна

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА

(57) Спосіб лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю та підвищеними рівнями прозапальних цитокінів (TNF – α , IL – 6) та CRP крові, що включає комплексну терапію діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворюючого фермента, β -адреноблокаторами, антагоністами рецепторів

до ангіотензину II, антагоністами рецепторів до альдостерону, серцевими глікозидами, вазодилаторами (нітратами/гідралазином, позитивними неглікозидними інотропними засобами, антиагрегантами, антикоагулянтами, антиаритміками), який відрізняється тим, що хворим з підвищеними рівнями туморнекротичного фактора- α більше 6,7 пг/мл, інтерлейкіну-6 більше 7,0 пг/мл і С-реактивного протеїну більше 3,1 мг/мл диференційовано призначають пентоксифілін в початковій добовій дозі 600 мг протягом одного тижня і 400 мг протягом наступних 7 тижнів.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до кардіології і має відношення до диференційованого підходу при призначенні коректора імунзапальної реакції - пентоксифіліна для комплексної терапії хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Ефективність лікування хворих з ХСН визначається адекватністю впливу лікарських препаратів, що призначаються, на основні патогенетичні механізми її виникнення і прогресування. Основну роль в розвитку ХСН відіграє активація нейрогормональних систем- ренін-ангіотензинової і симпатoadrenalової, що зумовило використання в лікуванні ХСН інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і блокаторів в-адренорецепторів. Проте, ефективність такого лікування складає не більше 60-70 %, у зв'язку з тим, що в розвитку ХСН істотне значення має активація імунзапальної реакції, що характеризується підвищенням рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, в першу чергу, туморнекротичного фактора - α (TNF- α), інтерлейкіну-6 (IL-6), а також С-реактивного протеїну (Damas J.K., Gullestad L., Auarust P. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure //Curr. Control Trials Cardiovasc. Med. - 2001. - Vol. 2. - P. 271-277). Є окремі повідомлення про те, що пентоксифілін здійснює інгібуючий вплив на рівень

TNF- α [Silva K., Skudicky D., Candy G. et al. Randomized investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy // Lancet. - 1998. - Vol. 351. -P. 1091-1093].

Пентоксифілін-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-ксантин здійснює судинорозширювальну дію, сприяє поліпшенню постачання тканин киснем, викликає накопичення в тканинах циклічного АМФ, гальмує агрегацію тромбоцитів і зменшує в'язкість крові, у зв'язку з чим він традиційно застосовується при порушеннях периферичного кровообігу (ендартеріїті, хворобі Рейно, облітеруючому атеросклерозі, діабетичній нефропатії). Прототипом корисної моделі є дослідження Murdoch D.R., McMurray J.J.V [Cardiac cachexia - lean and mean //Eur. Heart J.-1999.-Vol.20.-P. 1609-1611], в якому продемонстровано, що застосування пентоксифіліна в добовій дозі 400 міліграм у пацієнтів з ХСН покращує скоротливу функцію лівого шлуночку і прогноз хворих з ХСН, що пояснюють інгібуючим впливом препарату на TNF- α . Вплив пентоксифіліна в дозі 1200 мг на добу на рівень TNF- α і інтерлейкіна-6 вивчався Дзяком Г.В. із співавт. (Дзяк Г.В., Гончарова О.С. Досвід застосування пентоксифіліну в лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю // Український терапевтич-

U
(13)

20829
(11)

UA
(19)

ний журнал. -2005. - № 1. - 3. 5-7). Проте в цих одиничних дослідженнях не конкретизовані показання до застосування пентоксифіліна у хворих з ХСН різної етіології, не вивчений його вплив на якість життя хворих, толерантність до фізичного навантаження, параметри гемодинаміки, показники імунзапальної реакції організму, не визначені адекватні дози і тривалість лікування.

В основу корисної моделі поставлено завдання оптимізації лікування хворих з ХСН, обумовленою ішемічною хворобою серця і дилатаційною кардіоміопатією. Поставлене завдання вирішується способом, який передбачає комплексну терапію ХСН (діуретиками, ІАПФ, β -блокаторами, антагоністами рецепторів до ангіотензину II (АРА-II), антагоністами рецепторів до альдостерону, серцевими глікозидами, вазодилаторами (нітратами/гідралазином, позитивними неглікозидними інотропними засобами, антиагрегантами, антикоагулянтами, антиаритміками), в якому, згідно з корисною моделлю, диференційовано призначають пентоксифілін в початковій добовій дозі 600 мг на протязі одного тижня та 400 мг на протязі наступних 7 тижнів хворим з підвищеними рівнями TNF- α більше 6,7 пг/мл, інтерлейкіну-6 більше 7,0 пг/мл та С-реактивного протеїну більше 3,1 мкг/мл. на підставі вивчення його впливу на показники імунзапальної реакції (прозапальні цитокіни: туморнекротичний фактор- α (TNF- α) і інтерлейкін-6 і рівень С-реактивного протеїну - СРП), активність процесів ліпопероксидації, структурно-функціональних показників міокарду, толерантність пацієнтів до фізичного навантаження за даними тесту з дистанцією 6-хвилинної ходи і оцінки за допомогою дисперсійного аналізу значущості кожного з показників, що вивчаються, в характеристиці стану хворих.

При обстеженні здорових осіб (добровольців) встановлені нормальні величини показників імунзапальної реакції: в межах 5-95 % центилей. Середній рівень TNF- α в контрольній групі дорівнював $4,47 \pm 2,3$ пг/мл (1,1-6,7 пг/мл), інтерлейкіну-6 $4,91 \pm 2,7$ пг/мл (2,1-7,0 пг/мл), СРП - $1,38 \pm 0,52$ мкг/мл (0,34-3,1 мкг/мл). Показано, що між рівнем прозапальних цитокінів і вмістом СРП в плазмі крові існує прямий, тісний кореляційний зв'язок (коефіцієнт парної кореляції r рівний для TNF- α і СРП 0,73 і для ІЛ-6 і СРП - 0,68, $p < 0,001$). Встановлено, що призначення в комплексній терапії пентоксифіліна сприяло зменшенню вмісту TNF- α , інтерлейкіну-6 і СРП, що поєднувалося із зниженням показників ліпопероксидації (рівня малонового діальдегіда в плазмі крові і перекисного гемолізу еритроцитів). У хворих з підвищеним рівнем цитокінів і СРП додавання пентоксифіліна призводило до покращення індексу якості життя на 40,5 % і збільшенню дистанції 6-хвилинної ходи на 37,5 %, тоді як в групі хворих без підвищення показників імунзапальної реакції, що отримували ту ж терапію, ступінь зміни цих показників був достовірно меншим (відповідно 32,3 % і 27,9 %, $p < 0,05$). Призначення пентоксифіліна не викликало погіршення функціональних показників міокарду, побічні явища при призначенні препарату були відсутні.

Спосіб здійснюється таким чином. Після оцінки клінічних, інструментальних і біохімічних показників хворим з ХСН II-III функціонального класу за класифікацією NYHA на фоні базисної терапії діуретиками, ІАПФ, β -блокаторами, антагоністами рецепторів до ангіотензину II (АРА-II), антагоністами рецепторів до альдостерону, серцевих глікозидів, вазодилаторів (нітрати/гідралазин, позитивних неглікозидних інотропних засобів, антиагрегантів, антикоагулянтів, антиаритміків, призначають пентоксифілін в добовій дозі 600 міліграм протягом одного тижня і 400 міліграм на добу протягом подальших 7 тижнів.

Приклад 1. Хворий К., 54 роки поступив до кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова 4.03.04 у зв'язку із скаргами на біль за грудиною, пекучого характеру та задишку, які виникають при виконанні незначного фізичного навантаження та підйомі на перший поверх, набряки на ногах та важкість у правому підбер'ї. Після ретельного клініко-інструментального обстеження, яке включало загальний огляд (шкіра тілесного кольору, ціаноз губ, пальпаторне обстеження - верхівковий поштовх в V міжреб'ї на 2,5 см назовні від лівої середньоключичної лінії, розлитий, резистентний, перкусія області серця-права межа - на 1 см назовні від правого краю грудини в IV міжреб'ї, верхня - II ребро по білягрудинній лінії зліва, ліва - на 2 см назовні від лівої середньоключичної лінії в V міжреб'ї, аускультация серця: тони ритмічні, I тон ослаблений, шуми відсутні, дослідження пульсу-частота-64 за хвилину, ритмічний, задовільних властивостей, артеріальний тиск - 130 на 80 на обох руках. Загальний аналіз крові (гемоглобін - 135 г/л, еритроцити - $5,18 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити - $6,9 \cdot 10^9$ /л, КР=0,92, ШОЕ=2 мм/год), та сечі (солом'яно-жовта, питома щільність - 1012, реакція - кисла, білок - 0,033г/л, епітелій плоский - 1-2 в п/з, лейкоцити - 1-2 в п/з), визначення аланінамінотрансферази - 0,8 ммоль/л, серомукоїда - 0,16 од.оп.щ., фібриногена - 4,8 г/л., загального білка - 76 г/л., загального білірубіна - 11,1 мкмоль/л., прямого - 1,7 мкмоль/л, Na - 143,7 ; K - 4,2 мекв/л, холестерина - 5,5 ммоль/л, тригліцеридів - 1,77 ммоль/л, цукру крові - 4,0 ммоль/л., даних електрокардіографії: Ритм синусовий правильний, ЧСС=75/хв. Відхилення електричної вісі серця вліво. Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, та ішемії міокарда передньо-перетинково-верхівкової ділянки лівого шлуночка.

Ехокардіографічне дослідження серця: Помір-на концентрична гіпертрофія лівого шлуночка із незначним зниженням скоротливої функції. Хворому встановлено діагноз: Ішемічна хвороба серця. Стабільна стенокардія напруги. Атеросклероз аорти, коронаросклероз. Хронічна серцева недостатність II А ст. ФК-III без систолічної дисфункції. У хворого діагностовано збільшення рівня TNF- α до 21,4 пг/мл, інтерлейкіну-6 до 25,3 пг/мл і СРП до 12,7 мкг/мл. Отримано лікування: карді кет - 20 мг-2 рази на добу, еналаприл - 10 мг на день, аспекард - 1 таблетка на добу, фуросемід - 3 таблетки (по 40 мг два рази на тиждень, верошпірон - по 2 таблетки два рази на добу, пентоксифілін - 600

мг - один тиждень та 400 мг - протягом наступних 7 тижнів. Під впливом двомісячної комплексної терапії з включенням пентоксифіліна відмічено збільшення індексу якості життя на 44,5 %, підвищення толерантності до фізичного навантаження на 41,8 %, збільшення фракції викиду лівого шлуночку на 8,4 %, зниження ІҚДО на 11,5 %, зменшення інтенсивності перекисного гемолізу еритроцитів на 18,6 %, що поєднувалося із зниженням показників імунзапальної реакції - TNF- α на 52,3 %, ІЛ-6 - на 50,8 %, СРП - на 47,9 %.

Отже, найбільш вагомим показом до призначення пентоксифіліна є збільшення рівня прозапальних цитокінів (TNF- α , ІЛ-6) і С-реактивного протеїну в плазмі крові. Ефективність терапії ХСН підвищується при застосуванні диференційованого тривалого (двомісячного) призначення пентоксифіліна хворим, у яких спостерігається збільшення рівня прозапальних цитокінів і С-реактивного протеїну в плазмі, не залежно від етіології процесу.