



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 6537

(13) U

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) СПОСІБ ПРИЗНАЧЕННЯ КАРВЕДИЛОЛУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ  
З НАЯВНІСТЮ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

1

2

(21) 20040907797

(22) 24.09.2004

(24) 16.05.2005

(46) 16.05.2005, Бюл. № 5, 2005 р.

(72) Серкова Валентина Костянтинівна, Домбровська Юлія Валентинівна, Монастирський Юрій Ігорович

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

(57) Спосіб призначення карведилолу при лікуванні хронічної серцевої недостатності з наявністю артеріальної гіпертензії, що передбачає традиційну терапію інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, нітратами, бета-

блокатором карведилолом, який відрізняється тим, що карведилол вводять прискореними темпами титрування і з початково більшої дози - хворим з хронічною серцевою недостатністю I-II функціонального класу (ФК) вводять 25 мг за 2 прийоми протягом 7-14 днів, наступні 7-14 днів хворим вводять 37,5 мг карведилолу на добу за 2 прийоми і при хорошій переносимості дозу збільшують до 50 мг на добу, хворі з хронічною серцевою недостатністю III ФК отримують початкову дозу 12,5 мг за 2 прийоми протягом 7-14 днів, і кожні наступні 7-14 днів, при умові хорошої переносимості, хворим дозу карведилолу збільшують на 12,5 мг до досягнення дози 50 мг на добу.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до кардіології, і може бути використана для лікування хворих хронічною серцевою недостатністю з наявністю артеріальної гіпертензії.

Доведено, що бета-адреноблокатори продовжують життя і знижують ризик прогресування захворювання в хворих хронічною серцевою недостатністю [H. Krum, E. B. Roecker, P. Mohacsí et al. JAMA, 2003; 286(6): 712-718]. За підсумками дослідження COPERNICUS найбільш ефективним у цьому відношенні виявився некардіоселективний бета-адреноблокатор карведилол, що на 35% знижував рівень загальної смертності в хворих із III-IV функціональним класом хронічної серцевої недостатності [H. Krum, E. B. Roecker, P. Mohacsí et al. JAMA, 2003; 286(6): 712-718]. Переваги карведилола пов'язують із його додатковим альфаблокуючим ефектом, що забезпечує зниження післянавантаження і полегшує випорожнення лівого шлуночка та антиоксидантними властивостями.

Прототипом корисної моделі "Спосіб призначення карведилола при лікуванні хронічної серцевої недостатності з наявністю артеріальної гіпертензії" є матеріали дослідження COPERNICUS (2000 р.) та матеріали офіційних рекомендацій з лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН), які були розроблені Робочою групою з серцевої

недостатності Українського наукового товариства кардіологів (2001 р.), які пропонують призначати бетаблокатори, в т. ч. і карведилол, методом титрування препарату починаючи з мінімальної дози з поступовим її підвищенням. За вищевказаними рекомендаціями починати лікування бета-адреноблокатором потрібно з 1/8 терапевтичної дози (із 3,125 мг 2 рази в добу для карведилола). У дослідженні COPERNICUS протягом перших двох тижнів 97,1% хворих одержували 3,125 мг препарату карведилол двічі в день; наступні два тижні 84% пацієнти одержували по 6,25 мг препарату двічі в день; наступні 2 тижні 71,7% пацієнтів одержували по 12,5 мг препарату двічі на день і, нарешті, протягом сьомого і восьмого тижнів 58,6% одержували по 25 мг карведилола двічі на день [H. Krum, E. B. Roecker, P. Mohacsí et al. JAMA, 2003; 286(6): 712-718].

Необхідно відмітити, що дозування карведилолу в дослідженні COPERNICUS базується на основі результатів дослідження хворих з дилатативною кардіопатією і ІХС (ішемічною хворобою серця), без артеріальної гіпертензії (АГ), хоча АГ є однією з частих причин ХСН. Це дало підставу для спроби індивідуального підходу до дозування препарату в хворих з ХСН у залежності від причин ХСН, ступені її виразності, наявності АГ.

(13) U

(11) 6537

(19) UA

В основу корисної моделі лягло завдання підвищити ефективність лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю I-III ФК з наявністю артеріальної гіпертензії та скоротити термін титрування карведілолу за рахунок розробки нової методики дозування з урахуванням початкове підвищеного артеріального тиску.

Наші попередні спостереження за переносністю й ефективністю карведілолу засвідчили можливість диференційованого підходу до методики титрування препарату в залежності від причин ХСН, ступені її виразності, наявності АГ.

Поставлене завдання вирішується способом, який включає традиційну терапію, але в якому згідно з корисною моделлю карведілол призначається в початкове більшої дози, хворим з ХСН I-II призначали карведілол 12,5 мг 2 рази на добу з строками титрування 3-4 тижні до оптимальної дози препарату 50 мг на добу. Хворі з ХСН III ФК отримували початкову дозу 12,5 мг за 2 прийоми протягом 7-14 днів, і кожні наступні 7-14 днів, при умові доброї переносимості, хворим дозу карведілолу збільшували на 12,5 мг до досягнення дози 50 мг на добу.

Спосіб виконують наступним чином: хворі, як правило, отримують початкову дозу 25 мг за 2 прийоми протягом 7-14 днів, наступні 7-14 днів хворим вводять 37,5 мг на добу за 2 прийоми, і при добрій переносимості дозу збільшують до 50 мг на добу, тобто до цільової оптимальної дози. Хворі з ХСН III ФК отримують початкову дозу 12,5 мг за 2 прийоми на протязі 7-14 днів, і кожні наступні 7-14 днів, при умові доброї переносимості, хворим дозу карведілолу збільшують на 12,5 мг до досягнення цільової дози 50 мг на добу. Карведілол призначається на фоні стандартної терапії: інгібітори АПФ, діуретики, нітрати.

Спостереження проводилося на 48 хворих, 45 із них гарно перенесли прийом препарату, не було відмічено випадків гіпотонії (на фоні очікуваної антигіпертензивної дії препарату), ЧСС зберігалась у межах 58-64 уд/хв. Побічні ефекти карведілолу, які виявлялися значним уповільненням ЧСС (менше 58 за хв), головним болем, стомлюваністю, спостерігались у 4 хворих (8,3%). Препарат був відмінений у 1 хворого (2,8%) у зв'язку з наявністю побічних явищ. Цільова доза була досягнута в 32 (67%) пацієнтів і зберігалась до кінця 6-місячного спостереження та була рекомендована для подальшого застосування. У решти пацієнтів досягнута доза препарату склала 37,5 мг/добу.

Ефективність оцінювалась за клініко-лабораторними показниками:

зниження функціонального класу ХСН, підвищення толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, даними ехокардіографічного дослідження.

Суть запропонованого способу пояснюється наступним клінічним прикладом.

Приклад

Хворий В., 71 рік. Зріст 161 см, вага 60 кг. Клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба II. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночка), ангіопатія судин сітківки обох очей. ІХС. Стабільна стенокардія напруги ФКII. Дифузний кардіоскле-

роз. Аортосклероз. СН II А стадії з діастолічною дисфункцією II ФК.

При поступленні в стаціонар скарги на задишку під час фізичного навантаження, пастозність гомілок, більше в другій половині дня, загальну слабкість, головний біль, який локалізується в скронях та потилиці. Об'єктивно: АТ - 175/95 мм.рт.ст., ЧСС - 74 уд/хв, пульс ритмічний, задовільних якостей. Аускультативно - тони серця ритмічні, звучні, акцент II тону на аорті. Над легеньми при перкусії ясний легеневиий звук, аускультативно везикулярне дихання. Печінка виступає по середньоключичній лінії з-під краю реберної дуги на 3 см, пастозність стіп та гомілок. Тест з 6-хвилинною ходьбою - 310 м.

Показники ехокардіографії: ЛП - 40 мм, лівий шлуночок: КСР - 39,8 мм, КДР - 54,2 мм, ФВ - 51,9%, ТЗСЛШ - 15,0мм у систолу, ТЗСЛШ - 10,4мм у діастолу, ТМШП - 15 мм. у систолу, ТМШП - 11,7мм у діастолу, ІММЛШ - 113,3 г/м<sup>2</sup>, ВТС - 0,41од.

Мітральний клапан - без змін

Аорта - ущільнена

Трансмітральний кровотік:

Макс. швидкість потоку крові в період раннього наповн.  $V_e$  - 0,56

Макс. швидкість потоку крові в період пізнього наповн.  $V_a$  - 0,76

Відношення  $V_e/V_a$  - 0,73

IVRT - 118,60 msec

Час децелерації Tef - 209.

Призначене лікування: еналаприл, карведілол, аспірин, предуктал, нітросорбід, гіпотіазід.

Карведілол призначався по схемі запропонованій вище - 25 мг за 2 прийоми на протязі 7 днів, наступні 14 днів хворому призначали 37,5 мг на добу за 2 прийоми, а потім дозу збільшили до 50 мг на добу. Контрольний огляд хворого відбувався через 3 місяці та через 6 місяців.

Після проведеного лікування пацієнт відмічає поліпшення загального стану, відсутність набряків, підвищення працездатності. Об'єктивно: АТ - 145/85 мм.рт.ст., ЧСС - 64 уд/хв, пульс ритмічний, задовільних якостей. Тест з 6-хвилинною ходьбою - 420 м.

Показники ехокардіографії: ЛП - 40 мм, лівий шлуночок: КСР - 36,1 мм, КДР - 50,2 мм, ФВ - 55,64%, ТЗСЛШ - 15,7мм у систолу, ТЗСЛШ - 10,1мм у діастолу, ТМШП - 17мм у систолу, ТМШП - 10,7мм у діастолу, ІММЛШ - 97,6 г/м<sup>2</sup>, ВТС - 0,41.

Мітральний клапан - без змін

Аорта - ущільнена

Трансмітральний кровотік:

Макс. швидкість потоку крові в період раннього наповн.  $V_e$  - 0,55

Макс. швидкість потоку крові в період пізнього наповн.  $V_a$  - 0,54

Відношення  $V_e/V_a$  - 0,97

IVRT - 100 msec

Te - 280

Ta - 199,7

Час децелерації Tef - 180.

Такий спосіб застосування карведілолу сприяє більш швидкому покращанню стану хворого за 3 місяці лікування, зниженню функціонального класу

серцевої недостатності на 25%, підвищенню толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою на 35%. Після 6-місячного лікування відмічений регрес гіпертрофії лівого шлуночка - зменшення індексу маси міокарда на 15%, підвищення фракції викиду на 6%. При цьому скорочується термін перебування в стаціонарі, та підвищується ефективність лікування.

Таким чином, у хворих з початковими проявами хронічної серцевої недостатності (ФК I-II) і від-

носно збереженою систолічною функцією лівого шлуночка при наявності АГ безпечним є застосування початкової більшої дози карведілолу - 25 мг/добу, при цьому темпи титрування можуть бути прискорені і складати 3-4 тижні, що сприяє більш швидкому поліпшенню клініко-гемодинамічного стану і зниженню функціонального класу хронічної серцевої недостатності. Для хворих з наявністю АГ та серцевої недостатності III ФК початкова доза може становити 12,5 мг на добу і темпи титрування складати 4-5 тижнів.

