



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13080 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПАРОКСИЗМАМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ**

1

2

(21) u200508844

(22) 16.09.2005

(24) 15.03.2006

(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.

(72) Рачинський Іван Данилович, Лозова Тетяна Анатоліївна, Деміхова Надія Володимирівна, Кондратюк Наталія Степанівна, Железний Володимир Петрович, Мохамед Хасан Мохамед, SD, Кравець Андрій Федорович

(73) Сумський державний університет

(57) Спосіб лікування хворих з пароксизмами фібриляції передсердь при ішемічній хворобі серця, що включає призначення інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) на фоні стандарт-

ної медикаментозної терапії, який **відрізняється** тим, що як інгібітор АПФ використовують периндоприл, який призначають індивідуалізовано залежно від рівня концентрації фактора некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ) в сироватці крові, визначення якого проводять в першу добу розвитку пароксизму та після відновлення синусового ритму, і при її рівні у сироватці крові у бік збільшення відносно нормативних значень показника добову дозу периндоприлу регулюють від 4 мг при концентрації ФНП- $\alpha$  <75 пг/мл, до 8 мг - при концентрації ФНП- $\alpha$   $\geq$  75 пг/мл протягом року.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, зокрема до кардіології та може бути використана у хворих з порушеннями серцевого ритму ігри ішемічній хворобі серця (ІХС) та серцевій недостатності (СН).

Відомий спосіб лікування хронічної СН з використанням інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), а саме еналаприлу [див. Fukuzawa M., Satoh I., Sahara M., Angiotensin - converting enzyme inhibitors suppress production of necrosis factor - alpha in vitro and in vivo // Immunopharmacology. - 1997. - Vol. 36, № 1. - P. 49-55.].

В зазначеному джерелі демонструється значимість факторів імунного запалення в розвитку і прогресуванні серцевої недостатності та позитивний вплив інгібіторів АПФ, а саме еналаприлу, на цитокинову ланку патогенезу при СН. Відображений протизапальний ефект високих та малих доз еналаприлу, в залежності від концентрації фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) в лікуванні хворих з серцевою недостатністю. Проте даний спосіб лікування не освітлює вплив еналаприлу на такі патогенетичні ланки СН, як структурно-функціональні та гемодинамічні фактори міокардіальної дисфункції і не дозволяє прогнозувати зменшення частоти судинних катастроф та гострих коронарних подій взагалі та зокрема у хворих з пароксизмами фіб-

риляції передсердь при ІХС.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб лікування хворих з серцевою недостатністю з використанням інгібітору АПФ квінаприлу, який передбачає позитивний вплив препарату на показники міокардіального стану та цитокиновий каскад імунного запалення [див. We G.C., Siroi M.G., Qu R. Effects of quinapril on myocardial function, ventricular remodeling and cardiac cytokine expression in congestive heart failure in the rat // Cardiovasc. Drugs Ther. - 2002. - Vol. 16. № 1. - P. 29-36.].

Недоліком цього способу є те, що інгібітор АПФ квінаприл призводить до нейрогуморальної та цитокинової блокади на системному рівні. в той час як тканинні нейрогормони та інтерлейкіни не піддаються його впливу. Це зумовлює появу електрично нестабільних зон в міокарді з порушенням ритму та провідності, поглиблення процесів ремоделювання шлуночків серця та прогресування СН.

В основу корисної моделі поставлено завдання створити спосіб лікування пароксизмальної та персистуючої форм ФП при ІХС в аспекті впливу на імунозапальну ланку активації пароксизмів шляхом використання інгібітору АПФ периндоприла в стандартних схемах лікування в залежності від концентрації ФНП- $\alpha$  в сироватці крові таких хворих, що дозволить досягти покращення показників

(19) UA (11) 13080 (13) U

системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, оптимізувати ефекти антиаритмічної терапії, направлені на відновлення та збереження синусового ритму, поліпшення клінічного стану хворих шляхом зменшення функціонального класу (ФК) серцевої недостатності. При цьому скорочується число випадків та терміни стаціонарного лікування, покращується якість життя пацієнтів і зменшуються економічні збитки.

Поставлене завдання вирішується тим, що в стандартних схемах антиішемічної, антиангінальної та антиаритмічної терапії при ІХС, в залежності від концентрації ФНП- $\alpha$  в сироватці крові, яку визначають в першу добу розвитку пароксизму та після відновлення синусового ритму, та при її рівні у сироватці крові у бік збільшення відносно нормативних значень показника, призначається інгібітор АПФ періндоприл в дозі 4-8мг на добу при концентраціях ФНП- $\alpha$  від <75пг/мл до  $\geq$  75пг/мл відповідно протягом року.

Застосування способу, що заявляється, поряд з усіма суттєвими ознаками, включаючи відмінні, дозволяє зменшити виникнення гострих гемодинамічних порушень відразу після початку терапії, досягти регресу гіпертрофії лівого шлуночка та регресу ремоделювання крупних судин, зменшити частоту виникнення гострого та повторного інфаркту міокарда та цереброваскулярних ускладнень, позитивно вплинути на тривалість та якість життя хворих з застійною серцевою недостатністю.

Розробка методу лікування, що пропонується, стала можливою внаслідок використання Престаріуму [періндоприл фірми Servier, рег. свід. № П. 12.99./01242 від 30.12.2003р. та № UA/0679/01/01 від 25.02.2004р.], який використовується в формі таблеток - 4мг та 8мг. Цей препарат - представник третього покоління групи інгібіторів АПФ, який має найбільш довготривалу дію (більше 24 годин). Важливою перевагою періндоприлу є його здатність до широкого розповсюдження у тканинах і пригнічення перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, а також розпад брадікініну як в на системному - в кровоносних судинах, так і на тканинному рівнях. Періндоприл з успіхом використовують при лікуванні артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності. Клінічна ефективність періндоприлу супроводжується доведеним 24-годинним контролем артеріального тиску зі збереженням його добового ритму, та самим високим (майже 100%) коефіцієнтом TPR, що зумовлює прихильність (compliance) пацієнтів до лікування. Препарат, завдяки своїй ліпофільності, добре проникає до атеросклеротичної бляшки, попереджує розвиток атеросклероза і виникнення гострих коронарних подій; завдяки пригніченню кінінази та здатності регулювати фібриноліз в судинах, використання періндоприду сприяє значному зменшенню частоти гострих та повторних інфарктів та інсультів. Доведене попередження серцево-судинних ускладнень в рандомізованих багатоцентрових дослідженнях PROGRESS та EUROPA.

Спосіб здійснюють таким чином; хворі з пароксизмами ФП при ІХС обстежуються загальноклінічними, лабораторними та інструментальними методами.

Діагноз пароксизму ФП встановлюють на підс-

таві раптового початку аритмічного серцебиття після реєстрації на ЄКГ ознак миготливої аритмії (хвилі f, неритмічні шлуночкові комплекси). Пароксизмальну форму ФП діагностують за умов самостійного відновлення синусового ритму протягом 48 годин, при персистуючій формі ФП тривалість аритмії більше 48 годин, для відновлення ритму необхідне втручання.

ФК хронічної СН визначають за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA) згідно наявних клінічних ознак.

З метою оцінки імунологічного статусу хворих з ІХС та ФП визначають концентрацію прозапального цитокіну - ФНП- $\alpha$ , методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням наборів реактивів TNF- $\alpha$  ТОВ "Укрмедсервіс" (Донецьк).

Для визначення рівня ФНП- $\alpha$  5мл крові з кубітальної вени обстежених в скляних пробірках центрифугують зі швидкістю 2000 оборотів за хвилину протягом 15 хвилин. Плазму відбирають у пластикові пробірки та зберігають при температурі мінус 20°C до проведення аналізу. Використовують набір реагентів ООО "Укрмедсервіс" (Донецьк) для кількісного визначення ФНП- $\alpha$  людини у плазмі, сироватці та культуральних рідинах у інтервалі концентрацій 20-2000пг/мл. У наборі використовується твердофазний імуоферментний метод з використанням пероксидази хрину в якості індикаторного ферменту. Один тип моноклональних антитіл іммобілізують на внутрішній поверхні чашок планшетів для мікротитрування. Інший тип моноклональних антитіл до незалежного епігону молекули ФНП знаходиться у наборі у вигляді кон'югата з біотином. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрину зі стрептавідіном, який має високу спорідненість до біотину. Після інкубації та промивок до чашок вносять кон'югат пероксидази зі стрептавідіном, знов інкубують, промивають, вносять субстрат та вимірюють активність пов'язаної пероксидази з використанням автоматичного фотометра для мікропланшетів. До чашок планшета А1-В1 вносять по 100мкг буфера С (нульова проба), до чашок А2-А5 і В2-В5 вносять по 100мкл стандартів ФНП. У комплекті поставки знаходяться 4 флакони стандартних взірців ФНП; А 50пг/мл, В-250пг/мл, С-500пг/мл, Д-1000пг/мл. До залишених чашок мікропланшета вносять досліджувані взірці у об'ємі 100мкл та інкубують 1 годину при температурі +37°C, постійно перемішуючи. Видаляють рідину з чашок та тричі промивають їх буфером В та один раз дистильованою водою (300мл на одну чашку). Проводять нову аспірацію рідини та залишають. Вносять до кожної лунки по 100мл розчину інших антитіл та інкубують 2 години при температурі +18-+20°C, постійно помішуючи. Видаляють рідину з чашок, тричі промивають їх буфером В та один раз дистильованою водою (300мл на одну чашку). Проводять повну аспірацію рідини, яка залишилась. Розводять 1:10 необхідну для аналізу кількість кон'югата стрептавідіну з пероксидазою хрину буфером С та вносять по 100мл розчину до кожної чашки мікропланшета. Інкубують 30 хвилин при температурі +18 - +20°C, постійно помішуючи. За 10-15 хвилин до закінчення

інкубації готують розчин субстрата з барвником. Для цього змішують у рівних відношеннях розчини з маркуванням «Субстрат» та «Реагент», враховуючи, що на один стрип потрібно 1,6мл готового розчину. Готовий розчин є стабільним протягом 1 години після приготування. Видаляють рідину з чашок та тричі промивають їх буфером В (300мл на одну чашку). Проводять повну аспірацію рідини, яка залишилась. Двічі промивають чашки планшета дистильованою водою. Висушують планшет шляхом стукання по поверхні лабораторного стола, вкритого фільтрувальним папером. Вносять у всі лунки по 100мкл розчину субстрата з барвником. Інкують по 10-20 хвилин при кімнатній температурі у захищеному від сонячних променів місці та спостерігають появу забарвлення. Зупиняють реакцію додаванням 50мкл розчину сірчаної кислоти до кожної лунки. Проводять облік результатів з використанням автоматизованого фотометра для мікропланшетів при довжині хвилі 450нм, встановлюючи нульове поглинання на лунці зі стандартом 0. Концентрацію ФНП- $\alpha$  у взірцях визначають графічно за калібровочною кривою "оптична густина - концентрація", використовуючи дані по концентраціях, що вказані для розчинів стандартів.

Визначення ФНП- $\alpha$  проводять на 1 добу виникнення пароксизму та після відновлення синусового ритму. Нормативні значення показника відповідають концентрації ФНП- $\alpha$  практично здорових людей, зіставних за віком і статтю, і складають  $28 \pm 1,3$  пг/мл.

В комплексній терапії, що включає антишемічні, антиаритмічні засоби (згідно Рекомендацій Робочої з порушень серцевого ритму Українського товариства кардіологів), дезагреганти та антикоагулянти, призначається періндоприл в добовій дозі 4-8мг в залежності від концентрації ФНП- $\alpha$  під час пароксизму ФП протягом року.

Наводимо приклади клінічного застосування способу.

Приклад 1.

Хворий Пірха А.Н., 54 років, історія хвороби №7871, госпіталізований зі скаргами на часте неритмічне серцебиття, слабкість, виражену задишку, головокружіння, тиснучі прекардіальні болі. Подібні порушення серцевого ритму відмічає протягом року, тривалість - до 2 діб, припинялися самостійно. Підвищення артеріального тиску (АТ) відмічає приблизно 2-3 роки, епізодично приймає локрен та берліприл. Теперішній пароксизм розвився після психоемоційної напруги за 2 доби до госпіталізації, самостійно ритм не відновився, тахіаритмія супроводжувалась вищевказаними скаргами, що зумовило необхідність госпіталізації та медикаментозного відновлення ритму. Загальний стан середньої тяжкості, шкіра та слизові оболонки бліді, вологі. Частота серцевих скорочень 138 за хв., тони серця ослаблені, аритмічні. Пульс 132 за хв., слабого наповнення та напруги, дефіцит пульсу - 6 за хв. АТ=100/60 мм рт. ст. Частота дихальних рухів 19 за хв. Над легеньми везикулярне дихання з жорстким відтінком. Зі сторони сечовидільної системи та шлунково-кишкового тракту патологічних змін не виявлено, ЕКГ: Тахісистолична форма фібриляції передсердь з частотою ско-

рочень шлуночків 138 за хв. Неповна блокада правої гілки пучка Пса. Гіпертрофія лівого шлуночка. Аналіз крові: білок 78г/л, фібриноген 5,67г/л, холестерин 6,7ммоль/л,  $\beta$ -ліпопротеїди 64 од, ГТП 96%, АлАТ 0,6ммоль/л, АсАТ 0,8ммоль/л, білірубін загальний 12,5ммоль/л, непрямий 12,5ммоль/л, мочевино 6,6ммоль/л, креатинин 80мкмоль/л, калій 3,5ммоль/л, Na 166ммоль/л, глюкоза крові 5,3ммоль/л. Концентрація ФНП- $\alpha$  = 87пг/мл.

Клінічний діагноз: ІХС. Дифузний кардіосклероз. Персистуюча форма ФП. СН П ФК. Гіпертонічна хвороба II стадії. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночка).

Проведено лікування: кордарон 450мг парентерально 2 доби та в середину 600мг тиждень з переходом на 400мг на добу, конкор 5мг, зокор 20мг після вечері, аспекард 1 таб. о 19<sup>00</sup> фраксипарін 0,3мг 2 рази на добу 4 дні, арифон 1 таб. зранку, варфарин 2,5мг. Призначався періндоприл в дозі 8мг на добу (враховуючи рівень ФНП- $\alpha$  87 пг/мл).

Результати лікування: відновлення синусового ритму на другу добу госпіталізації зі збереженням на протязі всього стаціонарного етапу (підтверджено ЕКГ); зменшення ФК СН з II до I, що асоціювалося зі зменшенням концентрації ФНП- $\alpha$  в сироватці крові до 69 пг/мл наприкінці стаціонарного етапу терапії. Враховуючи позитивну динаміку клінічного стану - зменшення ФК СН до I ФК та депресію активності ФНП- $\alpha$  до 69 пг/мл, для подальшого призначення була рекомендована доза періндоприлу 4мг на добу протягом року.

Приклад 2.

Хворий Кандзюба І.П., 61 рік. Історія хвороби № 5638, госпіталізований зі скаргами на часте аритмічне серцебиття, яке супроводжується запамороченням, загальною слабкістю, задишкою та приступами ядухи. Пароксизм почався за 4 доби до госпіталізації, за медичною допомогою хворий звернувся у зв'язку з наростанням ознак серцевої недостатності. Подібні порушення ритму відмічає на протязі 5 років, за останній рік кількість та тривалість пароксизмів значно зросла (2-3 рази на місяць, від 6 годин до 4 діб). Гіпертонічною хворобою страждає біля 9 років, постійно приймає гіпертензивні препарати. Загальний стан середньої тяжкості. Частота серцевих скорочень 168 за хв., тони серця ослаблені, аритмічні. Пульс 156 за хв., слабого наповнення та напруги, дефіцит пульсу - 12 за хв. АТ = 110/70 мм рт. ст. Частота дихальних рухів 24 за хв.. Над легеньми жорстке дихання, у нижніх відділах поодинокі сухі хрипи. Живіт збільшений в розмірах за рахунок підшкірно-жирової клітковини, м'який, безболісний при пальпації, печінка та селезінка не збільшені; стул 1 раз на добу, без патологічних домішок. Зі сторони сечовидільної системи патологічних змін не виявлено. ЕКГ: Тахісистолична форма фібриляції передсердь з частотою скорочень шлуночків 168 за хв. Одиначна правошлуночкова екстрасистола. Гіпертрофія лівого шлуночка. Аналіз крові: білок 83 г/л, фібриноген 6,18г/л, холестерин 6,46ммоль/л,  $\beta$ -ліпопротеїди 72 од, ГТП 94%, АлАТ 0,7ммоль/л, АсАТ 0,9ммоль/л, білірубін загальний 17,5ммоль/л, непрямий 17,5ммоль/л, мочевино 16,6ммоль/л, креатинин 115мкмоль/л, калій

3,9ммоль/л, Na 165ммоль/л, глюкоза крові 4,7ммоль/л. Концентрація ФНП- $\alpha$  =98пг/мл.

Клінічний діагноз: ІХС. Дифузний кардіосклероз. Персистуюча форма ФП. Шлуночкова екстрасистолія. СН III ФК. Гіпертонічна хвороба II стадії. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночка).

Проведено лікування: кордарон 450мг парентерально 5 діб та в середину 600мг два тижня з переходом на 400мг на добу, конкор 7,5мг, зокор 20мг після вечері, аспекард 1 таб. о 19<sup>00</sup> фраксипарін 0,3мг 2 рази на добу 4 дні, арифон 1 таб. зранку, варфарин 2,5мг. Призначався періндоприл в дозі 8мг на добу (враховуючи рівень ФНП- $\alpha$  = 98 пг/мл).

Результати лікування: відновлення синусового ритму відбулося на 13 добу лікування, до завершення стаціонарного етапу рецидивів не відмічалося. Відбулось покращення загально клінічних показників і зменшення ФК СН з III до II, що знайшло відображення на рівні ФНП- $\alpha$  , який зменшився до 79пг/мл.

Отримані результати лікування періндоприлом свідчать про зменшення концентрації прозапального цитокіна ФНП- $\alpha$  на 20,6% у першого хворого та на 19,3% - у другого.

Таким чином, при підвищенні рівня ФНП- $\alpha$  у сироватці крові до 75пг/мл при наявності клінічних ознак серцевої недостатності II ФК рекомендуємо призначати інгібітор АПФ періндоприл у добовій дозі 4мг, при підвищенні рівня ФНП- $\alpha$   $\geq$  75 пг/мл та клінічних ознаках II-III ФК серцевої недостатності рекомендованою є доза періндоприла 8мг на добу.

Таким чином, запропонований спосіб лікування пароксизмів фібриляції передсердь при ІХС можливо використовувати у різних лікувальних закладах для покращення клінічних, гемодинамічних та антиішемічних ефектів та нормалізації цитокінової ланки патогенеза фібриляції передсердь, що значно зменшить ризик кардіоваскулярних ускладнень та економічні витрати при амбулаторному лікуванні.