

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 621 304 (13) C2

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
(51) МПК

[A61K 31/138 \(2006.01\)](#)

[A61K 31/55 \(2006.01\)](#)

[A61P 9/10 \(2006.01\)](#)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: действует (последнее изменение статуса: 19.06.2017)

(21)(22) Заявка: [2015124984](#), 24.06.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.06.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.06.2015

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2017 Бюл. № 1

(45) Опубликовано: [01.06.2017](#) Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU2536259 C1, 20.12.2014. RU 2553429 C1, 10.06.2015. US 2007299131 A1, 27.12.2007. УШАКОВА С.Е. и др. "О сроках достижения эффективного контроля стенокардии у пожилых пациентов: возможности современной фармакологии". Лечебное дело 2014,4, с.17-22. ГРОЗЕВА Я.В. и др. "К вопросу о расширении показаний к назначению ивабрадина пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией". Concilium Medicum 2013 т.15, N 10, найдено 27.05.2016 из Интернет: [con-med.epub.ru>journal/article/download/357/350](http://con-med.epub.ru/journal/article/download/357/350); SCIRICA B.M. et al. "Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes melitus". N Engl J Med 2013 Oct 3;369(14):1317-26, реферат, найдено 27.05.2016 из PubMed PMID:23992601.

Адрес для переписки:

153012, г. Иваново, пр. Шереметевский, 8,
ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России

(72) Автор(ы):

Ушакова Светлана Евгеньевна (RU),
Чурикова Яна Викторовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ивановская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России) (RU)

(54) Способ подбора пульсурежающей терапии стабильной стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для подбора индивидуальной схемы антиангинальной пульсурежающей терапии у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста. Проводят выбор монотерапии бисопролом 10 мг/сут или

комбинации бисопрола 5 мг/сут с ивабрадином 10 мг/сут путем оценки результатов вариабельности ритма сердца, качества жизни, показателей шкалы Гамильтона и приверженности пациентов лечению на основании расчета и сравнения прогностических коэффициентов достижения полного клинического эффекта лечения стабильной стенокардии. Способ позволяет оптимизировать сроки подбора лечения и достижения клинического эффекта при минимальном риске развития побочных эффектов терапии. 2 табл., 1 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно к внутренним болезням, гериатрии.

Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) является одним из факторов риска неблагоприятного прогноза ишемической болезни сердца (ИБС). Наличие достоверной связи между повышением ЧСС в покое и более высоким уровнем общей и сердечно-сосудистой смертности у больных ИБС объясняет необходимость контроля частоты сердечных сокращений на уровне 55-60 уд/мин, поэтому значительную роль в эффективном контроле стенокардии играют пульсурежающие препараты (Лопатин Ю.М. Изменяются ли наши взгляды на контроль ЧСС у больных стабильной стенокардией после исследования beautiful / Ю.М. Лопатин // Мед. вестн. - 2009. - №10. - С. 37-40).

Основными представителями данной группы препаратов являются бета-адреноблокаторы (БАБ). Эти препараты решают две задачи терапии: улучшают прогноз жизни больных инфарктом миокарда в анамнезе и обладают выраженным антиангинальным действием. Поэтому БАБ необходимо назначать всем больным стабильной стенокардией, если нет противопоказаний к их использованию. Адекватная доза БАБ должна обеспечивать полный антиангинальный эффект, в том числе за счет поддержания целевой ЧСС (Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации. - М.: Комитет экспертов ВНОК, 2008).

Предпочтение следует отдавать кардиоселективным БАБ, т.к. их прием обычно больные лучше переносят. Одним из кардиоселективных БАБ является бисопролол, который наиболее часто применяется у больных стенокардией пожилого и старческого возраста за счет особых фармакокинетических свойств (гидролипофильности).

Другими представителями пульсурежающих антиангинальных препаратов являются ингибиторы f каналов клеток синусового узла, селективно урежающие синусовый ритм. Их представитель ивабрадин показал выраженный антиангинальный эффект, сопоставимый с эффектом БАБ. Препарат был рекомендован экспертами Европейского общества кардиологов для лечения больных стабильной стенокардией как в качестве альтернативы при невозможности назначения БАБ, так и для одновременного назначения с БАБ для достижения оптимальной антиангинальной эффективности и контроля ЧСС. При добавлении ивабрадина к БАБ возможно усиление антиишемического эффекта при безопасности этой комбинации (Маколкин В.И. Может ли комбинация b-адреноблокатора и ивабрадина повысить эффективность лечения стабильной стенокардии / В.И. Маколкин // Consilium Medicum. - 2008. - Т. 10, №11. - С. 7-11).

У пациентов гериатрического профиля применение БАБ в значительной степени ограничено. Лимитирующими факторами являются синусовая брадикардия, замедление синоаурикулярной, атриовентрикулярной, внутрижелудочковой проводимости в меньшей степени, снижение систолической функции сердца, артериальная гипотензия на фоне лечения, бронхоспазм, повышение в крови уровня триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности, желудочно-кишечные расстройства, снижение периферического, почечного и печеночного кровотока, депрессия, утомляемость, снижение качества жизни, которые чаще отмечают при применении БАБ у пожилых лиц по сравнению с пациентами среднего возраста.

Кроме того, в гериатрии важную роль в решении вопроса о целесообразности выбора способа лечения ИБС играют такие критерии, как качество жизни, состояние психоэмоционального статуса и адаптационные резервы пожилых пациентов, страдающих стабильной стенокардией (Шангина О.А. Современные возможности оптимизации качества жизни в процессе терапии пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами / Психические расстройства в общей медицине. - 2008. - №2. - С. 23-25.).

Таким образом, в клинической практике индивидуальный выбор антиангинальных пульсурежающих препаратов у пожилых больных со стабильной стенокардией представляется актуальным.

Технический результат предлагаемого способа заключается в выборе монотерапии бисопролом 10 мг/сут или комбинации бисопрола 5 мг/сут с ивабрадином 10 мг/сут. путем оценки результатов вариабельности ритма сердца, качества жизни, показателей

шкалы Гамильтона и приверженности пациентов лечению, на основании расчета и сравнения прогностических коэффициентов достижения полного клинического эффекта лечения стабильной стенокардии для подбора индивидуальной схемы антиангинальной пульсурежающей терапии.

У пожилых пациентов с ИБС следует учитывать дополнительные критерии эффективности терапии, включающие аспекты адаптации, социально-психологического статуса, уменьшение приверженности к лечению и выраженность депрессивных нарушений. Поэтому для дифференцированного подхода к выбору терапии стабильной стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста проводилась оценка результатов вариабельности ритма сердца (ВРС) на аппаратно-программном комплексе «Валента», оценка качества жизни (КЖ) с помощью опросника Medical Outcomes Study: 36-Item Short Form Survey (MOS SF-36) (Ware J.E., 1994; Walters S.J., 2003), показателей шкалы Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) (Hamilton M., 1960) и приверженности пациентов лечению.

Затем рассчитывались прогностические коэффициенты достижения полного клинического эффекта лечения стабильной стенокардии на фоне применения бисопролола 10 мг/сут (P_1) или комбинации бисопролола 5 мг/сут с ивабрадином 10 мг/сут (P_2) путем построения прогностической модели методом бинарной логистической регрессии.

При применения бисопролола P_1 рассчитывается следующим образом:

$$P_1 = 1/(1 + e^{-Z}),$$

$$Z = b_{\text{воз}}X_{\text{воз}} + b_{\text{ЧСС}}X_{\text{ЧСС}} + b_{\text{VLF}}X_{\text{VLF}} + b_{\text{HDRS}}X_{\text{HDRS}} + b_{\text{MCS}}X_{\text{MCS}} +$$

$$b_{\text{приверж}}X_{\text{приверж}} + a,$$

где $X_{\text{воз}}$ - возраст пациента, $X_{\text{ЧСС}}$ - среднесуточная частота сердечных сокращений по данным суточного мониторирования ЭКГ, X_{VLF} - абсолютные значения мощности очень низкочастотного диапазона (VLF), свидетельствующие о гуморальной регуляции ритма сердца, X_{HDRS} - балл по шкале Гамильтона, X_{MCS} - значение результирующего показателя психологического здоровья в профиле качества жизни, $X_{\text{приверж}}$ - наличие приверженности лечению, $b_{\text{воз}}$ - регрессионный коэффициент предиктора «возраст пациента», $b_{\text{ЧСС}}$ - регрессионный коэффициент предиктора «ЧСС», b_{VLF} - регрессионный коэффициент предиктора «VLF», b_{HDRS} - регрессионный коэффициент предиктора «балл по шкале Гамильтона», b_{MCS} - регрессионный коэффициент предиктора «значение результирующего показателя психологического здоровья в профиле качества жизни», $b_{\text{приверж}}$ - регрессионный коэффициент предиктора «наличие приверженности лечению», a - константа.

Значимость регрессионных коэффициентов - предикторов достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии оценивали с помощью статистики Вальда с использованием распределения χ^2 .

Значения регрессионных коэффициентов - предикторов достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии при применении бисопролола представлены в таблице 1, где: B - значение регрессионного коэффициента, $OШ$ - отношение шансов для регрессионного коэффициента ($OШ_n = e^{bn}$), $ДИ$ - доверительный интервал, p - достоверность различий по статистике Вальда с использованием χ^2 , мощность VLF - диапазон колебаний очень низкой частоты по ВРС, отражающий гуморально-метаболические влияния на регуляцию сердечного ритма; MCS по MOS SF-36 - значение результирующего показателя психологического здоровья профиля качества жизни.

При применения комбинации бисопролола и ивабрадина P_2 рассчитывается следующим образом:

$$P_2 = 1/(1 + e^{-Z}),$$

$$Z = b_{\text{воз}}X_{\text{воз}} + b_{\text{ЧСС}}X_{\text{ЧСС}} + b_{\text{VLF}}X_{\text{VLF}} + b_{\text{HF}}X_{\text{HF}} + b_{\text{HDRS}}X_{\text{HDRS}} + b_{\text{GH}}X_{\text{GH}}$$

$$+ b_{\text{приверж}}X_{\text{приверж}} + a,$$

где $X_{\text{воз}}$ - возраст пациента, $X_{\text{ЧСС}}$ - среднесуточная частота сердечных сокращений по данным суточного мониторирования ЭКГ, X_{VLF} - абсолютные значения мощности очень низкочастотного диапазона (VLF), свидетельствующие о гуморальной

регуляции ритма сердца, X_{HF} - мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты в нормализованных единицах, X_{HDRS} - балл по шкале Гамильтона, X_{GH} - балл по шкале общего состояния здоровья профиля качества жизни, $X_{приверж}$ - наличие приверженности лечению, $b_{воз}$ - регрессионный коэффициент предиктора «возраст пациента», $b_{ЧСС}$ - регрессионный коэффициент предиктора «ЧСС», b_{VLF} - регрессионный коэффициент предиктора «VLF», b_{HF} - регрессионный коэффициент предиктора «мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты в нормализованных единицах», b_{HDRS} - регрессионный коэффициент предиктора «балл по шкале Гамильтона», b_{GH} - регрессионный коэффициент предиктора «балл по шкале общего состояния здоровья профиля качества жизни», $b_{приверж}$ - регрессионный коэффициент предиктора «наличие приверженности лечению», a - константа.

Значения регрессионных коэффициентов - предикторов достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии при применении комбинации бисопролола и ивабрадина представлены в таблице 2, где:

B - значение регрессионного коэффициента, $OШ$ - отношение шансов для регрессионного коэффициента ($OШ_n = e^{bn}$), $ДИ$ - доверительный интервал, p - достоверность различий по статистике Вальда с использованием χ^2 , мощность VLF - диапазон колебаний очень низкой частоты по ВРС, отражающий гуморально-метаболические влияния на регуляцию сердечного ритма; мощность HF и μ - мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты в нормализованных единицах, отражающая парасимпатические влияния в регуляции сердечного ритма; GH по MOS SF-36 - уровень общего состояния здоровья профиля качества жизни.

Для индивидуального выбора схемы пульсурежающей терапии выбирают наибольшее значение прогностического коэффициента достижения полного клинического эффекта лечения стабильной стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста.

Больной П., 1940 года рождения (74 года).

Диагноз: «ИБС: Стенокардия напряжения 3 Ф.К. ПИКС. Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертония 1 ст. (достигнутый уровень на фоне лечения). Дислипидемия. Ожирение 1 ст. Риск 4. НИ. ФК по NYHA 2».

Регулярно принимал: бисопролол 5 мг, рамиприл 5 мг, кардиомагнил 75 мг, аторвастатин 10 мг, изосорбид динитрат 40 мг.

При исследовании вариабельности ритма сердца (ВРС): HF 138 ms^2 , HF μ 27, LF 372 ms^2 , VLF 145 ms^2 , TP 655 ms^2 , HF/LF 2,7. Выявлено снижение общей мощности спектра, активация симпатического отдела (СО) вегетативной нервной системы (ВНС), снижение регулирующего влияния ВНС и преобладание гуморальной регуляции ритма сердца.

При оценке по шкале Гамильтона было получено 10 баллов, что свидетельствует о наличии малого депрессивного эпизода.

При оценке качества жизни выявлено снижение баллов по шкалам физического функционирования - 32 балла, интенсивности боли - 37, социального функционирования - 41, общего состояния здоровья - 38 баллов, психического здоровья - 44 балла, результирующий балл психологического здоровья - 35 баллов, результирующий балл физического здоровья 31 балл.

При определении уровня знаний о заболевании общий балл по анкете составил 3 балла, что говорило о низкой информированности о заболевании и принципах лечения, пациент не соблюдал рекомендации врача в полном объеме.

Пациенту назначены: селективный бета-адреноблокатор бисопролол в дозе 10 мг/сут (учитывая недостижение целевого уровня ЧСС на фоне приема бисопролола 5 мг/сут), ингибитор АПФ-рамиприл 5 мг/сут, антиагреганты - (кардиомагнил 75 мг/сут), статины - аторвастатин (40 мг/сут). Прогностический коэффициент P_1 полного клинического контроля стенокардии на основании прогностической модели (на фоне приема бисопролола) составил 25%.

$$Z = 0,79 \times 74 + (-1,14 \times 76) + (-0,13 \times 145) + (1,22 \times 10) + (0,12 \times 35) + 0,13 + 11,51$$

$$Z = -31,3, P_1 = 1/(1 + 2,72^{31,3}), P_1 = 0,25 \times 100\% = 25\%.$$

На фоне лечения через 2 недели пациент стал отмечать появление головокружения, общей слабости, снижение фона настроения, частота ангинозных болей составляла

около 1 раза в день и 1-2 раза в неделю (при ходьбе по коридору до 150 м), АД снизилось до 107/60 мм рт.ст. ЧСС 68 уд в мин. Проведена коррекция лечения: уменьшена доза бисопролола до 5 мг/сут и добавлен ивабрадин в дозе 10 мг/сут.

Через 1 месяц по данным суточного мониторирования ЭКГ зафиксировали снижение максимальной ЧСС до 82 уд/мин, среднесуточной до 62 уд/мин, количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол за сутки до 18 и 23 эпизодов. Минимальная ЧСС была 51 уд/мин. Зарегистрировали единичный эпизод горизонтальной депрессии сегмента ST на 1,0-1,5 мм, продолжительностью до 5 мин.

По результатам оценки ВРС через 1 месяц выросла общая мощность спектра до 1021 мс². Оптимизировался вегетативный баланс за счет прироста парасимпатической составляющей - увеличение HF до 671 мс², HF nu до 72. LF снизилась до 252 мс². Уменьшились гуморальные влияния - VLF снизилось до 98 мс².

При проведении оценки качества жизни наблюдалось увеличение количества баллов по исходно низким шкалам профиля - физическое функционирование с 32 до 57 баллов, интенсивности боли с 37 до 48, социального функционирования с 41 до 61 балла, общего состояния здоровья с 38 баллов до 45, психического здоровья с 44 до 52 баллов, результирующий балл психологического здоровья увеличился с 35 до 42 баллов, результирующий балл физического здоровья с 31 до 48 баллов.

При оценке по шкале Гамильтона общий балл по анкете не изменился и составлял 10 баллов.

Прогностический коэффициент P₂ полного клинического контроля стенокардии на основании прогностической модели (на фоне приема бисопролола и ивабрадина) составил 99%.

$$Z = 0,28 \times 74 + (-0,41 \times 62) + (-0,27 \times 98) + (0,16 \times 72) + (1,32 \times 10) + (0,21 \times 53) + 0,13 + 6,56$$

$$Z = 11,55 \quad P_2 = 1/(1 + 2,72^{11,55}), \quad P_2 = 0,99 \times 100\% = 99\%.$$

Через 3 месяца лечения достигнуто клиническое улучшение: уменьшилась частота возникновения ангинозных болей и приема нитроглицерина, достигли ЧСС 62 в мин.

Предлагаемый способ оптимизирует сроки подбора лечения и достижения клинического эффекта при минимальном риске развития побочных эффектов терапии. Отличается доступностью выполнения, неинвазивностью и направлен на улучшение качества жизни и адаптационных возможностей пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста.

Таблица 1

Значения регрессионных коэффициентов - предикторов достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии при применении бисопролола

Предикторы	B	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,79	2,80 (0,02-3,56)	0,001
Среднесуточная ЧСС	-1,14	7,8 (0,12-9,29)	0,001
Мощность VLF	-0,13	0,34 (0,02-4,34)	0,026
Депрессия по HDRS	1,22	4,3 (0,13-5,54)	0,012
MCS по MOS SF-36	0,12	2,4 (0,27-3,06)	0,041
Приверженность	0,13	0,87 (0,09-2,87)	0,032
constant	11,51	-	0,033

Таблица 2
Значения регрессионных коэффициентов - предикторов
достижения полного клинического эффекта антиангинальной терапии
при применении бисопролола и ивабрадина

Предикторы	B	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,28	2,10 (0,82–4,86)	0,001
Среднесуточная ЧСС	-0,41	5,8 (0,32–8,16)	0,001
Мощность VLF	-0,27	0,14 (0,08–3,97)	0,013
Мощность HF nu	0,16	0,04 (0,02–4,13)	0,018
Депрессия по HDRS	1,32	2,3 (0,18–4,67)	0,012
GH по MOS SF-36	0,21	3,4 (0,22–3,96)	0,031
Приверженность	0,13	0,98 (0,05–3,17)	0,022
constant	6,56	-	0,033

Формула изобретения

Способ подбора пульсурежающей терапии стабильной стенокардии у лиц пожилого и старческого возраста заключается в выборе монотерапии бисопрололом 10 мг/или комбинации бисопролола 5 мг/сут с ивабрадином 10 мг/сут, путем оценки вариабельности ритма сердца, качества жизни, показателей шкалы Гамильтона и приверженности пациентов лечению, рассчитывают прогностический коэффициент достижения полного клинического эффекта лечения стабильной стенокардии при применении бисопролола или его комбинации с ивабрадином по формулам, где прогностическая модель для выбора бисопролола выглядит следующим образом:

$$P=1/(1+e^{-Z}),$$

$$Z=b_{\text{воз}}X_{\text{воз}}+b_{\text{ЧСС}}X_{\text{ЧСС}}+b_{\text{VLF}}X_{\text{VLF}}+b_{\text{HDRS}}X_{\text{HDRS}}+b_{\text{MCS}}X_{\text{MCS}}+b_{\text{приверж}}X_{\text{приверж}}+a,$$

где $X_{\text{воз}}$ - возраст пациента, $X_{\text{ЧСС}}$ - среднесуточная частота сердечных сокращений по данным суточного мониторирования ЭКГ, X_{VLF} - абсолютные значения мощности очень низкочастотного диапазона (VLF), свидетельствующие о гуморальной регуляции ритма сердца, X_{HDRS} - балл по шкале Гамильтона, X_{MCS} - значение результирующего показателя психологического здоровья в профиле качества жизни, $X_{\text{приверж}}$ - наличие приверженности лечению,

$b_{\text{воз}}$ - регрессионный коэффициент «возраст пациента» (0,79),

$b_{\text{ЧСС}}$ - регрессионный коэффициент предиктора «ЧСС» (-1,14),

b_{VLF} a - регрессионный коэффициент предиктора «VLF» (-0,13),

b_{HDRS} - регрессионный коэффициент предиктора «балл по шкале Гамильтона (1,22),

b_{MCS} - регрессионный коэффициент предиктора «значение результирующего показателя психологического здоровья в профиле качества жизни» (0,12),

$b_{\text{приверж}}$ - регрессионный коэффициент предиктора «наличие приверженности лечению» (0,13), a - константа 11,51,

а прогностическая модель для выбора комбинации бисопролола и ивабрадина выглядит следующим образом:

$$P=1/(1+e^{-Z}),$$

$$Z=b_{\text{воз}}X_{\text{воз}}+b_{\text{ЧСС}}X_{\text{ЧСС}}+b_{\text{VLF}}X_{\text{VLF}}+b_{\text{HF}}X_{\text{HF}}+b_{\text{HDRS}}X_{\text{HDRS}}+b_{\text{GH}}X_{\text{GH}}+b_{\text{приверж}}X_{\text{приверж}}+a,$$

где $X_{\text{воз}}$ - возраст пациента, $X_{\text{ЧСС}}$ - среднесуточная частота сердечных сокращений по данным суточного мониторирования ЭКГ, X_{VLF} - абсолютные значения мощности очень низкочастотного диапазона (VLF), свидетельствующие о гуморальной регуляции ритма сердца, X_{HF} - мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты в нормализованных единицах, X_{HDRS} - балл по шкале Гамильтона, X_{GH} - балл по шкале общего состояния здоровья профиля качества жизни, $X_{\text{приверж}}$ - наличие приверженности лечению, $b_{\text{воз}}$ - регрессионный коэффициент предиктора «возраст пациента» (0,28),

$b_{\text{ЧСС}}$ - регрессионный коэффициент предиктора «ЧСС» (-0,41),

b_{VLF} - регрессионный коэффициент предиктора «VLF» (-0,27),
 b_{HF} - регрессионный коэффициент предиктора «мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты в нормализованных единицах» (0,16),
 b_{HDRS} - регрессионный коэффициент предиктора «балл по шкале Гамильтона» (1,32),
 b_{GH} - регрессионный коэффициент предиктора «балл по шкале общего состояния здоровья профиля качества жизни» (0,21),
 $b_{\text{приверж}}$ - регрессионный коэффициент предиктора «наличие приверженности лечению» (0,13), a - константа (6,56).