



УКРАЇНА

(19) UA (11) 29547 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST, АСОЦІЙОВАНОГО АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, У КЛІНІЧНО АСПІРИНОРЕЗИСТЕНТНИХ ХВОРИХ

1

(21) u200712043

(22) 31.10.2007

(24) 10.01.2008

(72) НЕТЯЖЕНКО ВАСИЛЬ ЗАХАРОВИЧ, UA,
МАЛЬЧЕВСЬКА ТЕТЯНА ЙОСИПІВНА, UA,
НЕТЯЖЕНКО НОННА ВАСИЛІВНА, UA,
МИШАНИЧ ГАЛИНА ІВАНІВНА, UA, КЛЕБАН
ЯРОСЛАВ ІВАНОВИЧ, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

(56)

(57) Спосіб лікування гострого коронарного
синдрому з елевацією сегмента ST, асоційованого

2

артеріальною гіпертензією, у клінічно
аспіринорезистентних хворих, що включає
призначення на фоні базової терапії
анітромбоцитарного лікування клопідогрелем в
дозі 300 мг на добу з подальшим призначенням по
75 мг на добу одночасно з препаратом групи
інгібіторів гідроксиметилглутарил КОА-редуктази,
який **відрізняється** тим, що з першої доби
дестабілізації ішемічної хвороби серця як інгібітор
гідроксиметилглутарил КОА-редуктази
призначають симвастатин у дозі 20 мг на добу
довготривало.

Корисна модель відноситься до області
медицини, а саме до кардіології і може бути
використана для лікування гострого коронарного
синдрому (ГКС) з елевацією сегмента ST із
супутньою артеріальною гіпертензією (АГ) у
клінічно аспіринорезистентних хворих.

АГ є незалежним фактором ризику СС
ускладнень як в загальній популяції, так і серед
постінфарктних пацієнтів зокрема. Існують докази
того, що за наявності АГ у постінфарктних
пацієнтів частота повторних інфарктів міокарда
(ІМ), серцево - судинна і загальна летальність
суттєво є вищою порівняно з пацієнтами із
нормальним рівнем артеріального тиску (АТ).
Постійний скрупульозний прийом
антигіпертензивних препаратів є невід'ємною
стратегією ведення постінфарктних пацієнтів із АГ.
В лікуванні постінфарктних хворих із АГ
препаратами вибору є ІАПФ, β-адреноблокатори,
до альтернативних відносять АРАІІ. Обов'язковим
є призначення гіполіпідемічної терапії. Пацієнти,
які перенесли ГІМ є групою високого ризику
повторних інцидентів. На сьогоднішній день
доказано, що однією із основних груп препаратів,
які подовжують життя і покращують його якість є
антитромбоцитарні агенти, які стали обов'язковим
компонентом первинної і вторинної профілактики
атеросклеротичних захворювань.

Безумовно найбільш вживаним і ефективним є
аспірин, ефективність якого доказана
багаточисленними клінічними дослідженнями (1).
По даним мета-аналізу 287 досліджень,
проведеного групою експертів Antiplatelet Trialists
Collaboration, тривалий прийом АСК (75-325мг на
добу) знижує нефатальний інфаркт міокарда на
1/3, нефатальний інсульт на 1/4 і судинну
смертність на 1/6, тобто сумарна частота
серйозних судинних подій зменшується на 25% (2).
Ці дані лягли в основу широкого впровадження
АСК (аспірин) в стандартні режими вторинної
профілактики серцево - судинних ускладнень.
Більш того, в останніх рекомендаціях по
провадженню пацієнтів із стабільною стенокардією
на першому місці лікувальної стратегії теж
відводиться антитромбоцитарним препаратам (3).

Аспірин став еталоном в лікуванні і ішемічних
синдромів. Але за деяких умов пацієнти
застосовувати аспірин не можуть (алергія,
аспіринова астма, НПВП індукована гастропатія,
виразкова хвороба, шлунково - кишкова
кровотеча) і встановлено, що АСК не завжди
захищає пацієнтів від серцево-судинних
катастроф. Ось чому, в науковій літературі
з'явилося поняття аспіринорезистентності точніше
феномен медикаментозної недостатності аспірину
(4). Аспіринорезистентність асоціюється з
підвищеним ризиком виникнення раптової

(19) UA (11) 29547 (13) U

серцевої смерті, ІМ та цереброваскулярних подій. За даними літератури у 5-40% пацієнтів спостерігається відсутність антитромбоцитарного ефекту аспірину, проте в залежності від коагулологічних методів інтерпретації аспіринорезистентності ця цифра може коливатися. При використанні неспецифічних тестів тромбоцитарної активації агрегації за моніторингом аспірину опираючись на результати 11 досліджень інциденти аспіринорезистентності варіюють від 5,5% до 61% (5). Протилежно дослідження, які опирались на визначення ТхВ2 аспіринорезистентність виявляли у 1%-1,7% і менше 1% в дослідженнях, де оцінювалась арахідоніндукована агрегація тромбоцитів. Відповідно існує потреба альтернативи аспірину у випадках, коли він протипоказаний, так і в посиленні його ефекту на тромбоцити для досягнення більш повного захисту від внутрішньосудинних тромбозів.

З огляду на останні рекомендації Європейського Кардіологічного Товариства та Американського коледжу кардіологів щодо ведення пацієнтів з ГКС без елевації сегменту ST в якості антитромбоцитарного засобу для тривалого застосування визнані як аспірин, так і похідний тієнопіридинів -клопідогрель і їх комбінація (5).

Відомий спосіб лікування ГКС з елевацією сегменту ST, який обрано за прототип, (6) включає застосування похідного тієнопіридинів - клопідогреля в дозі 300мг на добу з подальшим призначенням по 75мг на добу та препарату групи інгібіторів гідроксиметилглутарил КОА-редуктази - аторвастатину. Основний метаболіт клопідогреля, який доступний визначенню у фармакокінетичних дослідженнях антитромбоцитарною дією не володіє. Антитромбоцитарний ефект обумовлюють короткоживучі активні метаболіти і він наступає повільніше. Отже, для досягнення швидкого ефекту необхідні ударні дози, зокрема для клопідогреля 300мг. на добу. Було продемонстровано, що антитромбоцитарний ефект такої дози препарату на фоні вживання аспірину у людини проявляється вже через 90 хвилин, а через 6 годин сягає такого ж рівня як після 10 денного тривалого сумісного прийому клопідогреля і аспірину. Після прийому per os дози 75мг клопідогрель швидко всмоктується і пік концентрації в плазмі її основного але неактивного метаболіту спостерігається вже через 1 годину, а гальмування функції тромбоцитів відбувається значно пізніше.

Клопідогрель відносяться до тієнопіридинів, в основі дії якого лежить антагонізм до аденозин-5-дифосфат рецепторів. Він є незворотнім інгібітором тромбоцитів, і діє впродовж всього періоду їх життя. Клопідогрель незворотно з'єднується з рецептором P2Y₁₂, цей підтип АДФ рецепторів пов'язаний з посиленням агрегації і секреції АДФ, що є сильним індуктором агрегації тромбоцитів. Блокуючи рецептори до АДФ препарати цієї групи попереджують внутрішньоклітинне виникнення сигналів, які в кінці кінців ведуть до активації GP IIb/IIIa рецепторів

тромбоцитів. Крім цього попереджуючи ці сигнали тієнопіридини гальмують і експресію адгезивних молекул на поверхні тромбоцитів.

Тієнопіридини не вмішуються в обмін арахідонової кислоти, а отже не можуть вмішуватися в обмін простагліцину судинної стінки. На останнє здатний аспірин і це рахується його теоретичним недоліком. Гальмуючи ефекти АДФ, що вивільняється з гранул і перешкоджаючи подальшому вивільненню вмісту цих гранул тієнопіридини перешкоджають агрегації, яка викликається і іншими агоністами такими як фактор активації тромбоцитів, колаген, низькі концентрації тромбіну.

Таким чином клопідогрель, як за умов клінічної аспіринорезистентності, так і в групі пацієнтів хворих на ГКС з елевацією сегменту ST (6), які не отримували аспірин за умов нормотензії достовірно впливає на показники тромбоцитарно-судинного гемостазу. Він виявився достовірно ефективним як в групі пацієнтів, які до розвитку ГІМ приймали аспірин, так і в групі пацієнтів, що не приймали аспірин. Уже починаючи з 2-го тижня застосування клопідогреля відмічалось зниження в більшій мірі ступеня і швидкості АДФ агрегації тромбоцитів. Починаючи з 14 дня застосування клопідогрелю відмічалось більш раннє сповільнення ристоміцинової швидкості і часу агрегації тромбоцитів, що вказує на опосередкований вплив клопідогреля на судинний гемостаз, зокрема на фактор Віллебранда.

Недоліком прототипу є те, що при взаємодії клопідогреля і аторвастатину, єдність метаболізму в печінці системою цитохром Р450, обумовлює взаємне ослаблення як гіполіпідемічного, так і антитромбоцитарного ефекту обох препаратів (7).

Задача, що вирішується, полягає в забезпеченні антитромбоцитарного та кардіопротекторного ефекту у аспіринорезистентних хворих при лікуванні ГКС з елевацією сегменту ST, асоційованою артеріальною гіпертензією з урахуванням особливостей комбінованого застосування препаратів.

Технічний результат, отриманий від вирішення задачі, - підвищення ефективності антитромбоцитарного лікування у пацієнтів попередньо лікованих аспірином, покращення якості та тривалості життя.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, що включає призначення на фоні базової терапії антитромбоцитарного лікування клопідогрелем в дозі 300мг на добу з подальшим призначенням по 75мг на добу одночасно з препаратом групи інгібіторів гідроксиметилглутарил КОА-редуктази згідно корисної моделі з першої доби дестабілізації ішемічної хвороби серця як інгібітор гідроксиметилглутарил КОА-редуктази призначають симвастатин у дозі 20мг на добу довготривало.

Відмінною особливістю способу, що заявляється, є призначення статину, а саме симвастатину для підсилення антитромбоцитарного ефекту клопідогреля.

Симвастатин - це препарат групи інгібіторів гідроксиметилглутарил КОА-редуктази. Літературні дані відносно антитромбоцитарних ефектів статинів є мало чисельними і досить суперечливими. Останніми роками розширилися покази до застосування гіполіпідемічної терапії, а відкриття „плейотропних“ ефектів статинів стало поштовхом до формування стандартів ведення хворих з ГКС. Експериментальними і клінічними даними показана їх здатність гальмувати не лише адгезію, а і агрегацію тромбоцитів шляхом підвищення синтезу ендотеліального оксиду азоту. Зменшення функціональної активності тромбоцитів через пригнічення їх де грануляції з подальшим падінням в плазмі фактора Віллебранда, як і експресії Р-селектину на поверхні тромбоцитарних пластинок є вираженням гіполіпідемічного ефекту. Вплив статинів на протизгортуючий потенціал тромбоцитів пов'язаний із зниженням концентрації інгібітора тканинного активатора плазміногена - 1(PAI-1).

Спосіб, що пропонується, здійснюють наступним чином:

Для лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) з елевацією сегмента ST, асоційованого артеріальною гіпертензією у клінічно аспіринорезистентних хворих поряд із традиційною терапією тромболітичними засобами, гепаринами, нітратами, ІАПФ, β -адреноблокаторами, гіполіпідемічними препаратами призначають антитромбоцитарну терапію клопідогрелем в дозі 300мг, а в послідовному 75мг/добу та з першої доби дестабілізації ішемічної хвороби серця як інгібітор гідроксиметилглутарил КО-редуктази призначають симвастатин у дозі 20мг на добу довготривало.

Вивчення гемостатичних параметрів проводять у венозній крові двічі: до початку лікування та на 14 добу госпітального періоду. При цьому забір крові здійснюють з ліктьової вени при його відповідності всім вимогам щодо коагулологічних досліджень.

Згідно отриманих даних встановлено, що клопідогрель з 14 дня його застосування пригнічував як ступінь так і швидкість АДФ агрегації тромбоцитів подібно до ристоміцинової агрегації, проте зниження швидкості агрегації тромбоцитів при застосуванні АДФ агоніста відмічалась в більшій мірі. Натомість ступінь ристоміцинової агрегації в більшій мірі пригнічувалась порівняно з АДФ агрегацією. Починаючи з 7 дня достовірно знижувалась швидкість ристоміцинової агрегації, що вказувало на непрямий зв'язок втягнення одного із компонентів судинного гемостазу, фактора Віллебранда.

Що стосується плазмового гемостазу, то достовірних відмінностей серед показників плазмового гемостазу при динамічному моніторингу не спостерігалось. Тенденція до зниження фібриногену з 7-го дня його застосування змінювалась недостовірним підвищенням на 2 тиждень лікування і в абсолютних цифрах його рівень сягав вихідного. Протягом динамічного періоду спостереження

відмічалось пригнічення Хагеманзалежний фібриноліз (ХЗФ) на фоні відносно активної фібринолітичної активності.

Таким чином клопідогрель в сполученні з симвастатином як за умов клінічної аспіринорезистентності, так і в групі пацієнтів хворих на ГКС з елевацією сегмента ST, які не отримували аспірин за умов нормотензії достовірно впливають на показники тромбоцитарно-судинного гемостазу. Вони виявилися достовірно ефективними як в групі пацієнтів, які до розвитку ГІМ приймали аспірин, так і в групі пацієнтів, які не приймали аспірин. Вже з 2-го тижня його застосування відмічалось зниження в більшій мірі ступеня і швидкості АДФ агрегації тромбоцитів. Починаючи з 14 дня застосування клопідогрелю з симвастатином відмічалось більш раннє сповільнення ристоміцинової швидкості і часу агрегації тромбоцитів, що вказує на опосередкований вплив клопідогреля на судинний гемостаз, зокрема на фактор Віллебранда.

Відсутність достовірного впливу на плазмовий гемостаз, зокрема на рівень фібриногену, вигідно вирізняє клопідогрель серед інших тінопіридинів і може бути рекомендований в комбінації з інгібіторами ГМГ-КОА-редуктази, зокрема симвастатином для підсилення антитромбоцитарного ефекту з перших днів лікування, а також у пацієнтів із асоційованими станами артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, з високим рівнем холестерину, фібриногену, тобто за умов які ініціюють клінічну аспіринорезистентність.

Приклади конкретного виконання.

Приклад 1: Василенко В.1., Історія хвороби N 4008, поступив 6.06.07 по 26.06.07 в ДКЛН2 в реанімаційне відділення з приводу ІХС. Гострий трансмуральний ІМ передньо-перетинково-верхівковий з поширенням на бокову стінку. Killip-1. Існували протипокази до призначення аспірину: сТnТ-2нг/мл, МВ КФК-144, цукор крові - 9,2ммоль/л. Хворому був проведений системний тромболізис в дозі 1500000ОД стрептокіназою, призначено гепаринотерапія, ІАПФ, бета - блокатори, клопідогрель в початковій дозі 300мг, в подальшому по 75мг, а також симвастатин у дозі 20мг. Коагулограма при поступленні: АЧТЧ 29с, фібриноген-3,5г/л, ПТЧ-16,3, ТЧ-13,9, ХЗФА-20хв., ФАК-200хв. на 14 день - АЧТЧ 59с, фібриноген-3,6г/л, ПТЧ-15,3, ТЧ-12,9, ХЗФА-15хв., ФАК-187хв., агоніст ристоміцин (швидкість агрегації-56% хв., кількість тромбоцитів 235тис.мкл., ступінь агрегації-46,4%/хв., час максимальної агрегації -5, 12с); агоніст АДФ (швидкість агрегації-44,6% хв., кількість тромбоцитів 210 тис. мкл. , ступінь агрегації-36,8%/хв., час максимальної агрегації -5, 32с.) Після лікування агоніст ристоміцин (швидкість агрегації-66% хв., кількість тромбоцитів 235тис. мкл, ступінь агрегації-33,4%/хв., час максимальної агрегації -7,12с); агоніст АДФ (швидкість агрегації-54,6%хв., кількість тромбоцитів 210тис.мкл, ступінь агрегації-31,8%/хв., час максимальної агрегації -6, 2с).

Приклад 2. Пацієнт Збаращук Л.С., 56р., історія хвороби N 2969, поступив 23.04.07 по 15.05.07 в ДКЛН2 в реанімаційне відділення з приводу ІХС. Гострий трансмуральний ІМ задньодіафрагмальний. Існували протипокази до призначення аспірину: сТнТ-0,2нг/мл, МВ КФК-14, цукор крові - 6,2ммоль/л. Хворому було призначено: гепаринотерапія, ІАПФ, бета-блокатори, клопідогрель в початковій дозі 300мг, в подальшому по 75мг, а також симвастатин у дозі 20мг. Коагулограма при поступленні: АЧТЧ 23с, фібриноген-3,8г/л, ПТЧ-15,2, ТЧ-14,9, ХЗФА-23хв., ФАК-234 хв. на 14 день -АЧТЧ 49с, фібриноген-3,7г/л, ПТЧ-15,3, ТЧ-13,9, ХЗФА-18хв., ФАК-167 хв., агоніст ристоміцин (швидкість агрегації - 46% хв., кількість тромбоцитів - 215тис. мкл, ступінь агрегації - 47,7%/хв., час максимальної агрегації -4, 24с); агоніст АДФ (швидкість агрегації-44,6% хв., кількість тромбоцитів 200тис.мкл, ступінь агрегації - 35,9%/хв., час максимальної агрегації -5,92с) Після лікування: агоніст ристоміцин (швидкість агрегації-63% хв., кількість тромбоцитів 214тис.мкл, ступінь агрегації - 35,4%/хв., час максимальної агрегації - 7,32с); агоніст АДФ (швидкість агрегації-54,6% хв., кількість тромбоцитів 214 тис. мкл, ступінь агрегації - 32,5%/хв., час максимальної агрегації-6,12с).

Таким чином, лікування ГКС з елевацією сегмента ST, асоційованого артеріальною гіпертензією у клінічно резистентних до аспірину хворих за заявленим способом, дозволяє підвищити ефективність антитромбоцитарного лікування у пацієнтів попередньо лікованих аспірином, не лише у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, а і при станах, які клінічно збільшують ризик аспіринорезистентності, тобто у пацієнтів з надмірною вагою, цукровим діабетом, гіперхолестеринемією, високим рівнем фібриногену, МВ-КФК а також у пацієнтів, яким здійснювався системний тромболізис і зокрема фібринспецифічними тромболітичними засобами для зменшення проявів синдрому рикошету з мінімізацією ризику системних кровотеч.

Спосіб, що пропонується, був апробований на базі Дорожньої клінічної лікарні N 1, що дозволяє рекомендувати спосіб для впровадження в практику.

Література:

1. Fitzgerald GA, Gates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts U, Lawson JA, Brash AR: Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983, 71:676-88.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of anti-platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BW2002*, 324:71-86.
3. Altman R, Scazziotto A: Why aspirin cannot prevent arterial thrombosis. *Circulation* 1996, 94:3002-3.
4. Patrono C: Aspirin resistance: definition, mechanism and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003, 1:1710-13.

5. Muller I, Besta F, Schuiz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M: Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*, 2003, 89:783-7.

6. Marc S. Sabatine: Clopidogrel in ST elevation myocardial infarction. *European Heart Journal Supplements*. V. 8, Suppl. G, 2006, p.31-34.

7. Drug interactions in the settings of acute coronary syndromes and dual anti-platelet therapy. *European Heart Journal Supplements*. V. 8, Suppl. G, 2006, p.G35-G37.