



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42437 (13) A

(51) 7 A61K9/52

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ ТА ІНФАРКТУ МІОКАРДА БЕЗ ЗУБЦЯ Q

(21) 2001021269

(22) 22 02 2001

(24) 15 10 2001

(33) UA

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Заремба Євгенія Хомівна, Кияк Юліан Григорович, Скибчик Василь Антонович, Копчак Леся Миколаївна, Мриглоцька Оксана Михайлівна

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, UA

(57) Спосіб лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q, що полягає у використанні надропарину кальцію, який вводять підшкірно, який відрізняється тим, що надропарин кальцію вводять по 0,6 мл 2 рази на добу протягом 2-3 діб, а потім по 0,3 мл один раз на добу ще протягом 4-5 діб

Винахід відноситься до медицини, зокрема, до кардіології, і може бути застосований для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q з використанням низькомолекулярного гепарину - надропарину кальцію.

Відомий спосіб лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q з використанням нефракційного гепарину. Нефракційний гепарин досить часто призначають підшкірно. Однак, такий шлях введення має обмежену ефективність внаслідок низької біодоступності. Більш ефективними є внутрішньовенні його інфузії в дозі 1000 ОД/год, після болюса в 5000 ОД або 75 ОД/кг протягом 5-7 днів під контролем активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) із забезпеченням його стабільною подовження в 1,5-2 рази [1].

Недоліком описаного способу лікування нефракційним гепарином є непрогнозований його антикоагулянтний ефект, що вимагає коригування дози під контролем АЧТЧ, яку призначають пацієнту. Іншими негативними сторонами цього способу лікування є тенденція до рикошетного зростання гіперкоагуляції та розвитку тромботичних ускладнень після його відміни. Крім цього, є ризик виникнення індукованої гепарином тромбоцитопенії.

Відомий також спосіб лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q низькомолекулярним гепарином - надропарином кальцію, який на відміну від нефракційного гепарину має стабільний і прогнозований антикоагулянтний ефект. Традиційно надропарин кальцію призначається хворим на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда без зубця Q в дозі 0,6 мл підшкірно двічі на добу, протягом 5-7 діб [2], або болюсно - 0,1 мл/10 кг, а потім у тій же дозі підшкірно двічі на день протягом перших 6-7 днів [3].

Проте тривале застосування таких високих доз надропарину кальцію спричиняє гіперкоагуляцію крові, підвищує фібриноліз, що є наслідком виникнення кровотеч, синдрому відміни та тромбоцитопенії. Економічні затрати при таких схемах лікування є досить високими і неоправданими.

Згідно з спостереженнями у 80 % хворих на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда без зубця Q в 1-й день виявляється гіперкоагуляція крові і підвищений фібриноліз. Відносно високі дози надропарину кальцію (0,6 мл двічі на добу) в перші 2-3 дні знижують гіперкоагуляцію крові і нормалізують фібриноліз. Тривале застосування таких доз надропарину кальцію сприяє збільшенню кількості випадків синдрому відміни, феномену "рикошету", кровотеч, тромбоцитопенії, алергічних реакцій. Призначення відносно високих доз надропарину кальцію (0,6 мл двічі на добу протягом 5-7 діб) доцільне тільки у 20 % хворих на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда без зубця Q в яких є виражена гіперкоагуляція крові, значне пригнічення фібринолітичної активності крові та суттєві зміни в імунній системі (високий рівень циркулюючих імунних комплексів).

В основу винаходу поставлено завдання шляхом зміни доз введення низькомолекулярного гепарину - надропарину кальцію ліквідувати гіперкоагуляцію крові, нормалізувати фібриноліз, що в свою чергу, зменшить кількість випадків синдрому відміни, кровотеч, тромбоцитопенії.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q, що полягає у використанні надропарину кальцію, який вводять підшкірно, згідно з винаходом, надропарин кальцію вводять по 0,6 мл 2 рази на добу протягом 2-3 діб,

(19) UA (11) 42437 (13) A

а потім по 0,3 мл один раз на добу ще протягом 4-5 діб

Даний спосіб лікування дає позитивні клінічні результати, покращує показники імунітету, системи зсідання крові та фібринолізу у хворих на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда без зубця Q, дозволяє зменшити кількість випадків синдрому відміни, феномену "рикошету", загрози виникнення гострого інфаркту міокарда чи реінфарктів, скоротити середній ліжкодень і знизити фінансові витрати

Спосіб лікування здійснюється таким чином

Хворим на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда без зубця Q надрупарин кальцію призначають підшкірно у дозі 0,6 мл (5 700 UI Аха) 2 рази на добу 2-3 дні підряд з подальшим його введенням по 0,3 мл (2 850 UI Аха) один раз на добу протягом ще 4-5 днів

Приклад 1 Хворий В, 54 роки. Госпіталізований з приводу появи частих приступів за грудинних болів, які провокувалися ходьбою на 200-300 метрів

На електрокардіограмі - ритм синусовий з ЧСС 78 в 1 хв, P-Q 0,18, QRS 0,08, Q-T 0,36, кут  $\alpha+30^{\circ}$  Інверсія зубця Т у відведеннях I, aVL V2-V5

Двохфазний зубець Т у V6

Діагноз при поступленні ІХС прогресуюча стенокардія

Гіпертонічна хвороба II ст. СН I ст

У хворого в 1-й день виявлялась гіперкоагуляція крові, про що свідчили показники антикоагуляційного тесту збільшення А (зсідаюча активність на 2-й хв інкубації) до 63,3 %, скорочення Т1 (час досягнення 1/2 максимальної амплітуди зсідання) до 2,2 хв, Т2 (час досягнення максимальної амплітуди зсідання) до 7,8 хв, наростання індексу Н (індекс прокоагулятивної активності) до 12,5 %/хв, збільшення Ф (час зниження тромбопластин-тромбінової активності на 50 %) до 54 хв Крім того, а також зріс ЗФ (загальний фібриноген) до 5,6 г/л і наявні позитивні В-нафтоловий та етаноловий тести, які в нормі є негативними Крім того, відмічено підвищення фібринолітичної активності відмічено нормалізацію основних гемокоагуляційних показників, фібриногену та зростання спонтанного фібринолізу

Терапія надрупарином кальцію даним способом сприяла нормалізації клітинного та гуморального імунітету На 15-й день лікування повернулись до норми ЦІК, НСТ-тест, Т-активні лімфоцити, Т-аутологічні лімфоцити, ІЕІ, знизився рівень О-лімфоцитів

У хворого не було виявлено ніяких побічних ефектів від введення надрупарину кальцію - алергії, кровотечі, тромбоцитопенії, синдрому відміни На 16-й день в задовільному стані хворий був виписаний із стаціонару

Приклад 2 Хворий К, 41 рік, госпіталізований з приводу приступу за грудинного болю, який тривав біля 30 хвилин, супроводжувався відчуттям слабкості і лютоти в ліктьових суглобах

На електрокардіограмі - ритм синусовий з ЧСС 82 в 1 хв, P-Q 0,16, QRS 0,08, Q-T 0,36, кут  $\alpha+60^{\circ}$  Інверсія зубця Т у VI-V4 Сума SV2 і RV5 більше 35 мм - ЕКГ ознака гіпертрофії лівого шлуночка

Діагноз при поступленні ІХС гострий дрібновогнищевий інфаркт міокарда передньо-верхів-

кової ділянки лівого шлуночка (03 04 1998) Гіпертонічна хвороба III ст. СН I ст

В 1-й день захворювання виявлено гіперкоагуляцію крові, про що свідчили показники антикоагуляційного тесту збільшення А до 70 %, скорочення Т1 до 2 хв, Т2 до 8 хв, наростання індексу Н до 13 %/хв, збільшення Ф до 55 хв Крім того, зріс ЗФ до 5,2 г/л і наявні позитивні В-нафтоловий та етанолові тести

Констатовано підвищення фібринолітичної активності крові зростання СФ до 21,8 %, і збереження на рівні контрольних величин ІЕІ до 300 хв

Згідно даних імунологічного обстеження зросли ЦІК до 21,5 оош, НСТ-тест до 16 %, О-лімфоцити до 26 % Рівень Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, Т-активних лімфоцитів, Т-аутологічних лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів не перевищував контрольні значення

На фоні загальноприйнятої терапії (нітросорбіт, бета-блокатори, аспірин, аналгетики) хворому призначали надрупарин кальцію по схемі - 0,6 мл 2 рази на добу 2 дні підряд з подальшим його введенням по 0,3 мл один раз на добу ще 5 днів

В результаті лікування надрупарином кальцію даним способом покращився клінічний стан хворого Болі за грудиною, починаючи з 3 дня перебування в стаціонарі не рецидивували Раннє розширення рухового режиму не привело до виникнення приступів стенокардичних болів, задишки, збільшенню потреби в більшій дозі нітросорбіту, метопрололу Зросла толерантність до фізичного навантаження (на 15-день хворий ходив 1000 м зі швидкістю 80-90 кроків за хвилину, піднімався східцями на 2-й поверх, причому приступи стенокардії напруги не виникали) Нормалізувався артеріальний тиск, покращилось загальне самопочуття хворого

На ЕКГ - зменшилась ішемія міокарда (інвертований зубець Т у V5 став позитивним)

Таке призначення надрупарину кальцію привело до зниження гіперкоагуляції крові та нормалізації фібринолізу На 8-й день показники гемокоагуляції А, МА, Н, Ф достовірно зменшились, а Т1, Т2 достовірно зросли Ці показники перевищували контрольний рівень, тобто зберігалась гіперкоагуляція, але значно в меншій мірі, ніж в 1-й день Показники фібринолізу СФ, ІЕІ на 20-й день лікування прийшли до норми Рівень ЗФ на 20-й день терапії в порівнянні з рівнем до лікування, достовірно зменшилась, і досяг контрольних величин Позитивні бета-нафтоловий і етаноловий тести на 8-й день стали від'ємними На 20-й день у хворого відмічено нормалізацію основних показників системи зсідання крові та фібринолізу

Терапія сприяла нормалізації деяких показників клітинного та гуморального імунітету На 20-й день лікування повернулись до норми ЦІК, НСТ-тест, знизився рівень О-лімфоцитів

У хворого не було виявлено ніяких побічних ефектів від введення надрупарину кальцію - алергії, кровотечі, тромбоцитопенії, синдрому відміни На 21-й день в задовільному стані хворий був направлений на реабілітаційне лікування

Отже, даний спосіб лікування надрупарином кальцію дає позитивні клінічні результати, покращує показники імунітету, системи зсідання крові та

фібриноліз у хворих на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда без зубця Q

Джерела інформації

1 Cairns J A, Lewis H D, Meade T W Et al  
Antitrombotic agents in coronary artery disease 4<sup>th</sup>  
ACCP Consensus Conference on Antitrombotic  
Therapy Chest 1995, 108 (Suppl ) 380S-400S

2 Gurfinken E P, Manos E J, Mejail R L et al  
Low molecular weight heparin versus regular heparin  
or aspirin in the treatment of unstable angina and  
silent ischemia J Am Coll Cardiol 1995, 26 313-318

3 Leizorovich A The PRAXIS study optimal du-  
ration of treatment of unstable angina in the acute  
phase XX Congress Vienna, 1998

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60x84 1/8  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид арк. Тираж 50 прим. Зам \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180  
(044) 268-25-22

---