



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54259 (13) A

(51) 7 A61K31/19, A61K31/711

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ЛЕГЕНЕВО-СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

2

(21) 2002065329

(22) 27 08 2002

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Сахарчук Іван Іванович, Ільницький Роман Іванович, Дудка Петро Федорович, Корчинська Оксана Іванівна

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

(57) Спосіб лікування хронічної легенево-серцевої недостатності шляхом застосування лікарських препаратів, який відрізняється тим, що на фоні базисної терапії призначають курсове лікування протягом 14 діб тренталом у добовій дозі 7-8 мг/кг маси тіла хворого, розділені на три прийоми, всередину у поєднанні з мілдронатом у добовій дозі 10 мг/кг маси тіла внутрішньовенно

Винахід відноситься до медицини, а саме - до кардіології та пульмонології. Він може бути використаним для лікування хронічної легенево-серцевої недостатності.

Згідно наукових даних, в складних механізмах формування рефрактерних щодо лікування форм легенево-серцевої недостатності (ЛСН) у хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) важлива роль належить легеневій гіпертензії та внутрішньосудинним гемодинамічним змінам, які зумовлені порушеннями реологічних властивостей крові [2,3,4,9,11,13]. Останні визначають стан перфузійно-дифузійної функції легень, метаболічний процес та енергетичний потенціал серця [1,5,10]. Проведення кардіотонічної фармакотерапії ЛСН серцевими глікозидами, периферичними вазодилататорами та діуретиками без метаболічного забезпечення міокарду і зменшення легеневого судинного опору - шлях до їх передозування, токсичного впливу на міокард та прогресування правшлункової серцевої недостатності [8,10]. Подолання рефрактерності ЛСН у цих умовах в значній мірі буде залежати від проведення адекватної фармакотерапії гемореологічних порушень, направленої на зменшення легеневого судинного опору, нормалізації кисневотransпортної функції крові та оптимізації механізмів енергозабезпечення міокарду [5,8,12].

Вибір коректорів гемореологічних порушень крові вкрай невеликий. Цілий ряд препаратів (аспирин, тіклопідин) мають ульцерогенні і подразнюючі властивості на слизову оболонку

шлунку і 12-палої кишки, яка і так знаходиться під впливом гіпоксії у хворих на ХОБ. Гепарин та його низькомолекулярні похідні (фраксипарин, клексан) діють переважно на тромбоцитарно-коагуляційну ланку гемостазу. Лише пентоксифілін (трентал) задовольняє потреби корекції гемореологічних порушень, діючи переважно на еритроцитарну ланку гемостазу. Він зменшує в'язкість крові шляхом покращення еластичності мембрани еритроцитів, збільшує їх енергетичний потенціал, запобігає розвитку складж-феномену [7].

Неодмінною умовою досягнення кардіотонічного ефекту при лікуванні ЛСН є застосування серцевих глікозидів у поєднанні з препаратами метаболічного напрямку. Перспективним у цьому відношенні може бути застосування мілдронату - кардіопротекторного препарату, який гальмує карнітинзалежне окислення вільних жирних кислот і тим самим викликає оптимізацію альтернативних шляхів енергопродукції (гліколіз, цикл Кребса) в ішемізованих тканинах. Препарат має антиоксидантні властивості, поліпшує кисневотransпортну функцію крові, підвищує толерантність до фізичного навантаження, покращує скоротливу функцію міокарду [6].

Метою винаходу є покращення результатів лікування рефрактерних форм ЛСН у хворих на ХОБ та зменшення при цьому частоти можливих ускладнень.

Поставлена мета досягається шляхом застосування коректора гемореологічних порушень тренталу у поєднанні з

(13) A

(11) 54259

(19) UA

кардіопротекторним препаратом - мілдронатом. Спосіб лікування відрізняється тим, що для досягнення мети на фоні базисної терапії серцевими глікозидами призначається трентал у добовій дозі 7-8 мг/кг маси тіла хворого, розділеної на три прийоми, всередину, а також мілдронат у добовій дозі 10мг/кг маси тіла хворого шляхом внутрішньовенного введення. Курс лікування триває 14 - днів.

Спосіб виконується наступним чином: трентал і мілдронат призначались хворим на ХОБ з клінічними та інструментальними ознаками початкових стадій хронічної ЛСН.

У процесі обстеження 90 хворих на ХОБ використовувались традиційні клінічні, рентгенологічні, електрофізіологічні, функціональні і лабораторні методи дослідження. Усі хворі були поділені на три клінічні групи - відповідно 30,32 і 28 хворих чоловічої статі віком від 35 до 65 років. Хворі І клінічної групи отримували базисне лікування з застосуванням серцевих глікозидів (СГ), II групи - базисну терапію у поєднанні з мілдронатом, III групи - базисне лікування у поєднанні з тренталом і мілдронатом.

Клінічну ефективність тренталу і мілдронату оцінювали як по загально-клінічним показникам, так і по даним внутрішньосерцевої гемодинаміки та показникам реологічних властивостей крові. Дослідження внутрішньосерцевої гемодинаміки з роздільним вивченням функціонального стану правого та лівого шлуночків серця проводилося методом радіонуклідної вентрикулографії (статичний варіант з використанням  $^{99m}\text{Tc}$ -пірфотеху). В'язкість та інші реологічні показники крові визначались на ротаційному вискозиметрі з вільно плаваючим циліндром.

Аналіз отриманих даних показав, що у хворих I і II клінічних груп гемореологічні показники суттєво не змінилися. У хворих III клінічної групи спостерігалось їхнє статистично достовірне покращення. При цьому відзначено зниження в'язкості крові з  $14,93 \pm 0,55 \text{ мПа} \cdot \text{с}$  до  $12,37 \pm 0,46 \text{ мПа} \cdot \text{с}$ , внутрішньої в'язкості еритроцитів з  $26,78 \pm 0,97 \text{ мПа} \cdot \text{с}$  до  $22,20 \pm 0,66 \text{ мПа} \cdot \text{с}$ , межі текучості крові з  $6,82 \pm 0,43 \text{ мПа}$  до  $4,98 \pm 0,30 \text{ мПа}$ , коефіцієнту агрегації еритроцитів з  $7,70 \pm 0,57 \text{ мПа} \cdot 10^{-5}$  до  $5,83 \pm 0,27 \text{ мПа} \cdot 10^{-5}$ .

При вивченні показників внутрішньосерцевої гемодинаміки виявлено, що у хворих I клінічної групи суттєвих змін скоротливої функції міокарду та гемодинаміки обох шлуночків серця не спостерігалось. Привертає увагу тенденція до підвищення кінцево-діастолічного об'єму (КДО) і кінцево-систолічного об'єму (КСО) лівого і особливо правого шлуночків серця та зниження деяких швидкісних показників систоли і діастолі в процесі проведення базисного лікування, що співпадає з даними інших авторів [8,10]. Цей факт можна пояснити тим, що підвищений легеневий судинний опір у цих хворих є перешкодою до реалізації кардіотонічної дії СГ.

У хворих II клінічної групи після проведеного лікування спостерігалось статистично достовірне покращення скоротливої функції міокарду лівого шлуночка серця. Це проявилось збільшенням

загальної фракції викиду (ЗФВ) з  $43,2 \pm 2\%$  до  $47,2 \pm 2,27\%$ , покращенням функціональних об'ємів КДО зменшився з  $145,9 \pm 4,5 \text{ см}^3$  до  $132,7 \pm 6,3 \text{ см}^3$ , а КСО - з  $78,2 \pm 3,7 \text{ см}^3$  до  $69,4 \pm 5,3 \text{ см}^3$ . Крім того, виявлено тенденцію до покращення показників, які характеризують процеси систолічного вигнання та діастолічного наповнення лівого шлуночка. Діяльність правого шлуночка серця у хворих II клінічної групи після проведеного лікування суттєво не змінилася. Недостатній позитивний вплив мілдронату на скоротливу функцію правого шлуночка серця можна пояснити недостатнім його коригуючим ефектом на реологічні порушення крові. Тому, вкрай рідко, підвищений легеневий судинний опір є перешкодою для повноцінної реалізації кардіопротекторної дії мілдронату. Отримані результати лікування хворих III клінічної групи засвідчили, що застосування тренталу у поєднанні з мілдронатом супроводжувалося покращенням функціональної активності не тільки лівого, але і правого шлуночка серця. При цьому функціональний стан правого шлуночка серця характеризувався покращенням загальної скоротливості міокарду (ЗФВ збільшилася з  $41,5 \pm 1,9\%$  до  $46,8 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,05$ ), зменшенням КДО з  $144,6 \pm 4,6 \text{ см}^3$  до  $129,1 \pm 5,7 \text{ см}^3$  ( $p < 0,05$ ), зменшенням КСО з  $80,6 \pm 3,1 \text{ см}^3$  до  $69,1 \pm 3,5 \text{ см}^3$  ( $p < 0,05$ ), тенденцією до зростання швидкості скорочення циркулярних волокон міокарду з  $0,68 \pm 0,06 \text{ с}^{-1}$  до  $0,73 \pm 0,04 \text{ с}^{-1}$  ( $p > 0,05$ ). Подібний характер змін може свідчити про те, що лише у хворих III клінічної групи вдалося під впливом зазначеної фармакотерапії покращити скоротливу функцію правого шлуночка серця.

В завершення можна зробити висновок, що поєднана фармакотерапія тренталом і мілдронатом сприяла покращенню реологічних властивостей крові та енергетичного потенціалу серця, що проявилось зменшенням дисфункції обох шлуночків серця, покращенням внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з рефакторними формами ЛСН.

Препарати трентал і мілдронат позбавлені токсичної дії, добре переносяться хворими. В дослідженні не було зареєстровано ні однієї побічної дії вказаних препаратів.

Отже, включення в комплексну терапію хворих на ХОБ з клінічними ознаками хронічної ЛСН тренталу і мілдронату з їх позитивним впливом на реологічні властивості крові та енергозабезпечення міокарду сприяє оптимізації кардіотонічного ефекту серцевих глікозидів, зменшенню легеневого судинного опору і покращенню внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Заявлений спосіб був апробований на базі Київської міської клінічної лікарні №3, що дозволяє рекомендувати спосіб для впровадження у клінічну практику.

Джерела інформації

1 Гаврисюк В.К., Ячник А.И. Хроническое легочное сердце - К., 1997 - 205с.

2 Данилов И.П., Макарович А.Э. Механизмы гемореологических нарушений и их роль в прогрессировании хронического обструктивного бронхита//Терапевт. арх. - 1985 - №3 - С. 19-21.

3 Дудка П Ф, Ильницкий Р И Гемореологические нарушения при сердечной недостаточности у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Врачеб' дело - 1988 - №7 - С 8-10

4 Ильницкий Р И, Сахарчук И И Особенности порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки і гемореології при легенево-серцевій недостатності // Лік справа Врачеб' дело - 1987 - №3 (1031) - С 76-80

5 Мухарлямов Н М Трудности и успехи лечения резистентных форм сердечной недостаточности // Терапевт, арх - 1986 - №11 - С 3-7

6 Ольбинская Л И, Голокопенова Г М Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Клини, медицина - 1990 - №1 - С 39-42

7 Ременник О И, Дудка П Ф, Ильницкий Р И О механизме действия грен гала // Врачеб' Дело - 1988 - №4 С 50-54

8 Сахарчук И И Принципы лечения легочно-сердечной недостаточности // Врачеб' дело - 1990 - №10 - С 37-42

9 Тепляков А Т, Карпов Р С Особенности расстройств микроциркуляции при ревматических митральных пороках и хроническом легочном сердце // Терапевт, арх - 1990 - №11 - С 91 -97

10 Черейская Н К Гемодинамика и сократительная функция миокарда у больных с хроническим обструктивным бронхитом и легочной гипертензией //Терапевт, арх - 1991 - №3 - С 51-57

11 Шишмарев Ю Н, Яковлев В А, Куренкова И Т Современные методы диагностики легочного сердца // Клини, медицина - 1990 - №5 - С 32-40

12 Mednrich F Chronical Cor pulmonale Diagnostik und Therapie in der Praxis // Therapie - Woche - 1986 - №32 - S 3242-3248

13 Henk C B, Gabnel H, Flubmann D Pulmonary hypertension and cor pulmonale // Radiology - 1997 - V 37 - №5 - P 33-38