



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58395

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

1

2

(21) 2003010373

(22) 15 01 2003

(24) 15 07 2003

(46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р.

(72) Амосова Катерина Миколаївна, Береза Ната-  
лія Володимирівна, Мхітарян Лаура Сократівна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб лікування ішемічної хвороби серця, що включає використання стимулятора метаболічних процесів в міокарді на тлі загальноприйнятої антиангінальної терапії, який відрізняється тим, що як стимулятор метаболічних процесів в міокарді призначають координаційну сполуку на основі АТФ у вигляді препарату АТФ-ЛОНГ сублінгвально дозою 20-40мг 3 рази на добу незалежно від прийому їжі впродовж 20 днів

Винахід, що заявляється, відноситься до медицини, точніше до кардіології, і призначений для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС).

Лікування ІХС дотепер залишається актуальною проблемою кардіології внаслідок складного патогенезу цього захворювання. Він включає порушення ліпідного обміну, активізацію процесів згортання крові, порушення мікроциркуляції та ендотеліальної функції, ішемічне ушкодження міокарду і порушення метаболізму, зменшення синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), підвищення активності системи вільнорадикального окислення та пригнічення антиоксидантного захисту, активацію імунізапальних реакцій організму. Залучення в патологічний процес різних систем організму створює труднощі при розробці методів патогенетичної терапії ІХС. З цієї метою використовуються антиангінальні препарати, антиагреганти, ліпідкорегуючі препарати, протизапальні засоби, стимулятори метаболічних процесів, вазодилататори. Проте, у відношенні зменшення частоти і інтенсивності нападів стенокардії і підвищення толерантності до фізичних навантажень, існуючі способи лікування є недостатньо ефективними. Це можна пояснити тим, що вони впливають або на окремі ланки патогенезу ІХС, або є симптоматичними. Це зумовлює низьку ефективність лікування ІХС навіть при використанні комбінацій вищезазначених лікарських засобів.

Так, відомий спосіб лікування ІХС, котрий полягає у використанні комбінації загальноприйнятої терапії та комплексу метаболічних засобів: глутамінової кислоти 1,5г/добу per os, аспаркаму 1таб х3р/добу, піридоксальфосфату 0,01г внутрішньом'язово 1р/добу, впродовж 12-14 діб [1]. Цей спосіб дозволяє зменшити інтенсивність больово-

го синдрому, потребу в нітрогліцерині, покращити показники велоергометрії (ВЕМ) та електрокардіограми (ЕКГ), систолічну функцію лівого шлуночка та мікроциркуляцію. Недоліком даного способу є те, що при його використанні недостатньо знижуються частота і інтенсивність нападів стенокардії, а підвищення толерантності до фізичних навантажень є незначним. Це можна пояснити, зокрема, неврахуванням змін метаболізму міокарда в умовах ішемії, що не дає можливості адекватно підвищити ефективність лікування.

Відомий також спосіб лікування ІХС шляхом додавання до загальноприйнятої антиангінальної терапії (нітрати, антагоністи кальцію,  $\beta$ -блокатори) карнітину внутрішньовенно крапельно 5мл 10% розчину на 150мл ізотонічного розчину натрію хлориду із швидкістю 60-80 крапель на хвилину [2]. Тривалість лікування складає 10-12 днів. Як можна бачити, цей спосіб лікування враховує недоліки попереднього з точки зору корекції порушень ліпідного обміну, які мають місце внаслідок ішемії, але і він не є досконалим. Цей метод незначно зменшує частоту і інтенсивність нападів стенокардії, мало змінює толерантність до фізичних навантажень. Його не можна вважати зручним, оскільки він потребує проведення парентеральних маніпуляцій, а саме внутрішньовенного крапельного введення препарату, яке можливе лише під доглядом медичного персоналу. Це зумовлює низький рівень дотримання хворими призначень лікаря і невисоку його ефективність.

Найближчим аналогом (прототипом) способу, що заявляється, є спосіб лікування ІХС, який включає використання в якості стимулятора метаболічних процесів в міокарді мілдронату в дозі 1,0-

(13) A

(11) 58395

(19) UA

1,5г на добу впродовж 6 тижнів, який додається до загальноприйнятої антиангінальної терапії ІХС [3]. Остання включає аспірин 0,160г на добу, нітрати пролонгованої дії (нітросорбід 0,005г х 3рази/доб), (β-блокатори (атенолол 0,025-0,050г на добу) тим же курсом. Нормалізація метаболізму міокарда за допомогою мілдронату досягається за рахунок попередження ушкодження клітинних мембран, збереження переносу АТФ від мітохондрій до місць його використання, активації гліколізу. Цей спосіб враховує недоліки попередніх, сприяє деякому зменшенню частоти нападів стенокардії, покращанню насосної функції лівого шлуночка, деякому підвищенню толерантності до фізичних навантажень, але залишається недостатньо ефективним у відношенні зменшення частоти і інтенсивності нападів стенокардії і підвищення толерантності до фізичних навантажень. Він передбачає використання закордонного препарату метаболічного типу дії, який має відносно високу собівартість, що обумовлює неможливість його використання у широкого контингенту амбулаторних хворих на ІХС.

Задача, яка вирішується винаходом, що заявляється, полягає в оптимізації лікування ІХС за рахунок комплексного підходу, тобто системного впливу на різні ланки патогенезу ІХС: кровопостачання міокарду (завдяки вазодилатуючому ефекту АТФ) та внутрішньоклітинний метаболізм кардіоміоцитів шляхом нормалізації роботи іонних каналів мембран.

Технічний результат, що досягається, буде полягати у підвищенні ефективності лікування, зокрема, в зменшенні частоти і інтенсивності нападів стенокардії, серцебиття та перебоїв в роботі серця, потреби в нітрогліцерині, підвищенні толерантності до фізичних навантажень.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі лікування ІХС, що передбачає використання стимулятора метаболічних процесів в міокарді на тлі загальноприйнятої антиангінальної терапії, згідно винаходу, в якості стимулятора метаболічних процесів в міокарді призначають координаційну сполуку на основі АТФ у вигляді препарату АТФ-ЛОНГ сублінгвально в дозі 20-40мг 3 рази на добу незалежно від прийому їжі впродовж 20 днів.

Основною відмінністю способу лікування ІХС, що заявляється, є використання комбінації метаболічного препарату АТФ-ЛОНГ із загальноприйнятою антиангінальною терапією. Препарату АТФ-ЛОНГ притаманні вазодилатуючий, антишемічний, мембранопротекторний і метаболічний ефекти, які реалізуються завдяки наявності в його складі АТФ. При взаємодії АТФ із рецепторами  $P_{2U}$  на поверхні ендотеліальних клітин відбувається стимуляція синтезу простагліну - місцевого вазодилатора і регулятора тонусу судин. Це супроводжується зменшенням частоти нападів стенокардії, серцебиття та перебоїв в роботі серця, потреби в нітрогліцерині, підвищенням рівнів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  (за рахунок наявності цих іонів у складі препарату), підвищенням толерантності до фізичних навантажень. Такий комбінований підхід підвищує ефективність лікування хворих на ІХС і є доступним для використання в амбулаторних умовах. За відомо-

ми літературними даними такий спосіб лікування ІХС невідомий.

Спосіб лікування ІХС, що заявляється, здійснюється наступним чином. Хворим з діагнозом ІХС, підтвердженим клінічними, інструментальними та лабораторними даними, призначають сублінгвально препарат АТФ-ЛОНГ в дозі 60-120мг на добу в три прийоми незалежно від прийому їжі впродовж 20 днів. Одночасно хворий отримує загальноприйнятую антиангінальну терапію: аспірин 0,160г на добу, нітрати пролонгованої дії (нітросорбід 0,005г х 3 рази/доб), β-блокатори (атенолол 0,025-0,050г на добу) тим же курсом. На основі клінічного досвіду, підвищену дозу препарату АТФ-ЛОНГ призначають хворим на ІХС з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка за релаксаційним типом, зниженим інотропним резервом міокарда за даними проби з ізометричним навантаженням, особливо при схильності до тахікардії та в поєднанні з м'якою артеріальною гіпертензією та гіпокаліємією. Прийом препарату АТФ-ЛОНГ 3 рази на добу зумовлений тривалістю його дії 6-8 годин. Тривалість курсу 20 днів встановлена на основі клінічного досвіду.

Спосіб не потребує суворого контролю з боку медичного персоналу та додаткового обладнання. Препарату АТФ-ЛОНГ представляє собою координаційну сполуку, яка містить АТФ, іони калію, магнію та амінокислоту пстидин. Він створений та випускається в Україні, має деякі переваги перед закордонними аналогами: дешевизна, низька кількість побічних ефектів, можливість перорального застосування, що підвищує економічність і доступність способу. Цей спосіб можна використовувати в амбулаторних умовах, що знижує затрати на лікування хворих.

Приклад конкретного застосування

Хвора Р., 59 років, історія хвороби №7516530, пенсіонерка, мешкає в м. Києві. Поступила у відділення хронічної коронарної патології ЦМКЛ м. Києва 21.10.97р з діагнозом ІХС, стабільна стенокардія напруж II функціонального класу, дифузний кардіосклероз, атеросклероз аорти і вітцевих судин серця, СН-I. Пред'являла скарги на напади стенокардії помірної інтенсивності, тривалістю 3-4 хвилини із частотою 4-5 разів на добу, які виникають під час фізичного навантаження і припиняються самостійно в стані спокою, задишку при значному фізичному навантаженні. Хворувала 6 років. Раніше для лікування використовувала валідол, седативні засоби. Діагноз ІХС під час даної госпіталізації поставлено вперше і верифіковано за допомогою ВЕМ та холтеровського моніторингу ЕКГ.

Лікування: аспірин 0,160г на добу, атенолол 25мг х 1 раз на добу, нітросорбід 0,005 х 3 рази на добу, АТФ-ЛОНГ 20мг х 3 рази на добу під язик. Доза препарату АТФ-ЛОНГ встановлена на мінімальному рівні, оскільки хвора мала низький функціональний клас стенокардії, нормальний рівень  $K^+$  і  $Mg^{2+}$  в сироватці крові і нормальний рівень ЧСС. На 4-5 день лікування хвора відчувала покращання самопочуття, повністю припинилися напади стенокардії, задишка. При повторному ВЕМ дослідженні відмічалось підвищення толерантності до фізичного навантаження до лікування депресія

сегменту ST реєструвалася при навантаженні 75 Вт, а після - 100Вт, сумарна робота, виконана під час ВЕМ-тесту, збільшилась в 1,5 рази. Під час лікування побічних ефектів виявлено не було, виписана в стані повної ремісії. Спостереження на протязі 1 місяця після лікування не виявили рецидиву нападів стенокардії і задишки.

За період з 04 1997р по 08 2000р у відділеннях хронічної коронарної патології та реабілітації ЦМКЛ було проліковано згідно запропонованого способу 28 хворих на ІХС, стабільну стенокардію напружливості І та ІІ функціональних класів. В якості контролю спостерігали за 24 хворими на ІХС порівнянними за віком і статтю, які, окрім антиангінальних засобів, отримували відомий препарат АТФ 1% розчин 2мл внутрішньом'язово 1 раз на добу

впродовж 20 днів. Всього під спостереженням знаходились 52 хворих на ІХС. Результати досліджень наведені в таблицях 1 та 2. В таблиці 1 наведена порівняльна оцінка клінічної ефективності запропонованого, по відношенню до відомого, способу лікування ІХС. В таблиці 2 наведена порівняльна оцінка динаміки показників толерантності до фізичного навантаження у хворих на ІХС на тлі відомого способу лікування і запропонованого. Підвищення ефективності лікування ІХС мало місце у всіх випадках. Побічні ефекти були несуттєвими та мали місце у 3,8% випадків: в 1,9% випадків хворі відмічали відчуття дряг в горлі, в 1,9% - відчуття жару в обличчі, що не потребувало відміни препарату.

Таблиця 1

Спосіб лікування	Кількість хворих	Період дослідження	Частота нападів стенокардії на добу	Потреба в нитрогліцерині (%) хворих)	Серцебиття та перебої (%) хворих)	Задишка (%) хворих)
Відомий	n=24	До лік	2,0±0,2	20,8	33,3	41,7
		Після	1,6±0,2	20,8	29,2	41,7
Запропонований	n=28	До лік	3,1±0,5	21,4	46,4	42,9
		Після	1,0±0,3*	3,6*	28,6*	28,6*

Таблиця 2

Спосіб лікування	Період дослідження	Сумарна робота, кДж	Потужність останнього ступеня навантаження, Вт	Показник економічності, умовні одиниці
Відомий, n=24	До лікув	24,3±1,6	84,3±3,3	10,5±0,7
	Після	30,3±1,9*	98,8±5,6*	9,5±0,6*
	Δ, %	24,7%	17,2%	-9,6%
Запропонований, n=28	До лікув	23,7±0,9	83,5±2,7	10,3±0,5
	Після	39,9±1,8*	117,3±6,2*	7,1±0,4*
	Δ, %	68,4%	40,5%	-31,1%

Примітка \* - p<0,05 при порівнянні результатів до та після лікування

Згідно даних таблиці 1, додавання АТФ-ЛОНГ до загальноприйнятої антиангінальної терапії дозволяє втричі зменшити частоту нападів стенокардії, в 7 разів - потребу в нитрогліцерині, в 1,7 рази - серцебиття та перебої в роботі серця, в 1,5 рази - задишку. Для порівняння використання АТФ для внутрішньом'язових ін'єкцій вірогідно не змінює вищезазначені показники. Це супроводжується значно більшим підвищенням толерантності до фізичних навантажень: сумарна робота, виконана під час ВЕМ-тесту у 2,8 разів перевищує таку при використанні АТФ для внутрішньом'язових ін'єкцій, потужність останнього ступеня навантаження - в 2,4 рази, а зменшення показника економічності - в 3,2 рази (таб 2).

#### Використана література

- 1 Патент України №94023150, МПК А61К 31/00 "Спосіб лікування хронічної ішемічної хвороби серця" //Крайдашенко О В, Березін О Є / Заявлено 08 02 94р
- 2 Патент України №17665, UA, МПК А61К 31/00 "Спосіб підвищення ефективності лікування ішемічної хвороби серця" //Крайдашенко О В, Березін О Є / Заявлено 22 03 94р
- 3 Карпов Р С, Кошельская О А, Врублевский А В и др Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца //Кардиология - 2000 - №6 - С 69-74