



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **60249** (13) **U**
(51) МПК
A61P 9/10 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА**

1

2

(21) u201015204

(22) 16.12.2010

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) ПАРХОМЕНКО ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ,
ІРКІН ОЛЕГ ІГОРЕВИЧ, ЛУТАЙ ЯРОСЛАВ МИ-
ХАЙЛОВИЧ, КУШНІР СЕРГІЙ ПЕТРОВИЧ, СКАР-
ЖЕВСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ, СТЕ-
ПУРА АНТОН ОЛЕКСАНДРОВИЧ, КОЖУХОВ

СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ПАРХОМЕНКО ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ

(57) Спосіб лікування гострого інфаркту міокарда,
який характеризується тим, що на тлі рекомендо-
ваної базисної терапії, яка включає прийом β -
адреноблокаторів, додатково призначають Іваб-
радин в дозі 5 мг 2 рази на добу, з подальшою
через 24 години корекцією дози препарату в зале-
жності від числа серцевих скорочень.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме - до кардіології, та може бути використана при лікуванні гострого інфаркту міокарда.

Гостра ішемія міокарду в результаті тромботичної оклюзії коронарної артерії приводить до різкої невідповідності між потребою міокарду в кисні і можливістю його доставки. Порушення скоротливої функції серця, що виникає в результаті цього, супроводжується неадекватною перфузією периферичних тканин. Для компенсації прогресуючих локальних і системних порушень кровообігу включається цілий ряд регуляторних механізмів, одним з яких є збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Не викликає сумнівів зв'язок між ЧСС і клінічним станом, а також прогнозом у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС). У ряді досліджень було показано, що підвищення ЧСС більше 80 ударів за хвилину при гострому інфаркті міокарду (ГІМ) асоціюється з високим ризиком смерті протягом госпітального періоду захворювання, а також є незалежним чинником ризику смерті і розвитку серцевої недостатності при тривалому спостереженні. Сучасна рекомендована базисна терапія ГІМ в більшості випадків обов'язково включає такі групи препаратів: β -адреноблокатори, антикоагулянти, антитромбоцитарні, інгібітори АПФ, статини. При цьому тільки β -адреноблокатори впливають на ЧСС. Таким чином, можливості медикаментозної корекції ЧСС у хворих з ГКС вельми обмежені. На жаль, не завжди вдається досягти адекватного контролю ЧСС при використанні β -адреноблокаторів, а дози цих препаратів рідко вдається привести у відповідність з рекомендованими. Це пов'язано з побоюванням

розвитку або розвитком побічних ефектів - блокади серця, гіпотензії, прогресування гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН), бронхоспазму, коронарної вазоконстрикції тощо [Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За редакцією проф. Коваленка В.М., проф. Лутая М.І., проф. Сиренка Ю.М. - Київ, 2007. - С 59-67].

Тому, нами була поставлена задача удосконалення способу лікування ГІМ, шляхом використання нового препарату, який ефективно контролює ЧСС при одночасному застосуванні з β -адреноблокаторами, в результаті чого підвищується ефективність лікування ГІМ, виражена в значному зменшенні середньодобової ЧСС, відсутності епізодів гіпотензії, стенокардії, клінічних ознак прогресування серцевої недостатності, покращенні насичення киснем периферійної крові пацієнтів та більш ранньому одужанні хворих.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування ГІМ згідно з корисною моделлю, на тлі рекомендованої базисної терапії, яка включає прийом β -адреноблокаторів, додатково призначають Івабрадин в дозі 5 мг 2 рази на добу, з подальшою через 24 години корекцією дози препарату в залежності від числа серцевих скорочень.

Про прямі та побічні ефекти β -адреноблокаторів, які становлять певну проблему при їх застосуванні, було описано вище. Авторами цього винаходу був вибраний для вирішення задачі Івабрадин. Івабрадин - перший препарат з групи інгібіторів іонних потоків I_f виборчої і специфічної дії [Tardiff J., Ford I., Tendera M. for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f

(13) **U**
(11) **60249**
(19) **UA**

inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. - Eur. Heart J., 2005. - Vol.26. - P.2529-2536]. Він селективно впливає на роботу синусового вузла, що супроводжується уповільненням ЧСС, без впливу на рівень артеріального тиску. При цьому Івабрадин не впливає на трансмембранні потоки K^+ і Na^+ в кардіоміоцитах, клітинах провідної системи серця, а також на тривалість інтервалів PQ, QRS і QT на ЕКГ, що знижує вірогідність розвитку ускладнень і визначає перспективність використання препарату у хворих на ГІМ. Таким чином, нами в стандартну схему лікування ГІМ, яка включала β -адреноблокатор, був введений Івабрадин. Спочатку він призначався у дозі 2,5 мг. Через 12 та 24 години проводилась оцінка безпеки тестуючої дози і при хорошій переносимості (100% пацієнтів) пацієнти отримували 5 мг препарату. Подальше призначення препарату проводилося залежно від рівня ЧСС: при ЧСС більше 70 ударів за хвилину доза Івабрадина збільшувалась до 7,5 мг 2 рази на добу, при ЧСС ≤ 70 - продовжувався прийом 5 мг 2 рази на добу. У подальшому (після включення у дослідження перших 30 пацієнтів), враховуючи добру переносимість Івабрадина, його призначення починали з дози 5 мг, а через 24 години проводилась корекція дози препарату залежно від рівня ЧСС.

У всіх хворих проводилося ретельне клінічне обстеження з реєстрацією клінічно значущих ускладнень ГІМ. Протягом перших 48 годин після призначення досліджуваного препарату всім хворим проводилося прикроватне моніторування ЕКГ, артеріального тиску і пульсоксиметрія за допомогою системи моніторного спостереження. З метою контролю та вивчення внутрішньосерцевої гемодинаміки проводили секторальну ехокардіографію на апараті "Sonoace 9900" (Корея) з розрахунком основних показників структури і функції серця у відповідність з рекомендаціями Американської асоціації ехокардіографії. Проводився обов'язковий розрахунок індексів кінцевої діастолі (КДІ) і кінцевої систолі (КСІ) і фракції викиду (ФВ) лівого шлуночку (ЛЖ). Статистичний аналіз проводили за допомогою t-критерію Стюдента на комп'ютері IBM PC з використанням програм статистичного аналізу Microsoft Excel.

Було обстежено 52 хворих з ГІМ у віці від 39 до 72 років (середній вік $61,7 \pm 1,5$ років), що поступили у відділ реанімації та інтенсивної терапії ННЦ "Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска" з січня 2006 по травень 2008 року. Вибрані критерії включення дозволили відібрати хворих з категорії високого ризику розвитку ускладнень. Про це свідчить високий відсоток пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертонією (71,2%), цукровим діабетом (28,8%), ознаками серцевої недостатності (38,5% - NYHA 2-3 ф.к.). У 45 (86,5%) пацієнтів наголошувалася передня локалізація пошкодження міокарду, а Q-інфаркт діагностовано у 47 (90,4%) пацієнтів. Всі ці стани і супутні захворювання безпосередньо або через дисбаланс регуляторних механізмів сприяють збільшенню ЧСС, яка була основним критерієм відбору хворих для даного дослідження.

Прийом Івабрадина супроводився достовірним

зниженням ЧСС на 11,6% (близько 11 ударів за хвилину) вже через 6 годин від початку терапії, при використанні тестуючої дози 2,5 мг двічі ($p < 0,05$). Подальшим зниженням ЧСС супроводилося збільшення дози Івабрадина до 10 мг на добу, протягом перших 24 годин. Максимальне зниження ЧСС було досягнуто через 48 годин від початку терапії при призначенні 7,5 мг Івабрадина двічі на день і склало 21,3% (20 ударів за хвилину). При цьому не відмічено достовірного впливу на рівень систолічного і діастолічного тиску. Зниження ЧСС без додаткового зниження артеріального тиску, що обмежувало можливість збільшення дози β -адреноблокаторів, це саме той ефект Івабрадина, до якого прагнули в даному дослідженні. Зменшення роботи серця за рахунок зниження ЧСС, при збереженні насосної функції серця, така була мета використання Івабрадина при ГІМ. Встановлено, що призначення Івабрадина на тлі стандартної терапії гострого інфаркту міокарду супроводжувалося достовірним зниженням частоти реєстрації ГЛШН (Killip II) через 24 години від початку терапії. Протягом 48 годин лікування хворих Івабрадином лише в 6% реєструвалася ГЛШН (Killip II). Для оцінки адекватності периферійного кровообігу і доставки кисню кров'ю був використаний найпростіший критерій, що застосовується у всіх медичних установах ургентної допомоги - це парціальний тиск кисню крові, за даними неінвазивного моніторування (SpO_2). Дослідження показало, що у хворих, які отримували Івабрадин спостерігалось підвищення SpO_2 вже через 6 годин від початку терапії Івабрадином. Подальше підвищення рівня SpO_2 зберігалось протягом першої доби лікування, а при збільшенні дози препарату до 48-ї години лікування рівень насичення киснем периферійної крові продовжував зростати, паралельно із зниженням ЧСС.

Корисна модель підтверджується прикладом конкретного виконання.

Пацієнт К., 68 років, Діагноз: Гострий Q-інфаркт міокарда передньо-перетинково-верхівкової ділянки ЛШ (від 18.06.06). ГЛШН (Killip II 18.06.06 - 19.06.06). Артеріальна гіпертензія. СН I ст. При поступленні ЧСС була 100 ударів за хв., АТ - 100/60 мм рт.ст., SpO_2 - 81%. Призначення 12,5 мг селективного β -адреноблокатора та іншої рекомендованої терапії не вплинуло на ЧСС, але дещо знизило АТ. Ознаки ГЛШН нарастали. Хворий скаржився на тяжке відчуття серцебиття та задишку. За 4 години після призначення 5 мг Івабрадина ЧСС складала 83 уд. за хв., при цьому АТ був 110/60 мм рт.ст., SpO_2 = 90%. На ранок 19.06.06. стан хворого дещо покращився. Було призначено другу дозу Івабрадина і через 8 годин ЧСС складала 68 уд. за хв., АТ був 110/70 мм рт.ст., SpO_2 = 98%, явища та симптоми ГЛШН пройшли повністю. Через 9 днів такого лікування хворий був переведений у реабілітаційний центр для подальшого відновлення.

Таким чином, винахід, який заявляється, дозволяє вирішити поставлену задачу, шляхом адекватного контролю ЧСС та підвищення ефективності лікування ГІМ, які виражаються у суттєвому зниженні ЧСС, в середньому на 21,3% (20 ударів

за хвилину) без порушення процесів адаптації гемодинаміки, без підвищення показників роботи серця, без зростання проявів ГЛШН та погіршення

периферійної циркуляції крові, насичення її киснем. Спостерігається, так само, позитивний вплив на загальну клінічну картину ГІМ.