

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до кардіології, та може бути використаний в терапії хворих на Q-інфаркт міокарда на госпітальному етапі лікування.

Незважаючи на широке впровадження в терапію гострого інфаркту міокарда (ІМ) тромболітичних засобів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту дане захворювання залишається актуальною медичною та соціальною проблемою у зв'язку з високою інвалідизацією та смертністю хворих.

Відомий спосіб запобігання розвитку ускладнень гострого ІМ (Див. Long-term outcome in thrombolysis-ineligible acute myocardial infarction patients treated with intravenous magnesium / M. Shechter, Hod H., Rabinowitz B., et al. // European Heart Journal. - 2001. - Vol. 22, Abstr. Supl, September. - P. 667.), який полягає в призначенні на протязі 48 годин 22г. сульфату магнію (внутрішньовенно).

Відомий спосіб дозволяє знизити частоту розвитку таких ускладнень, як гостра серцева недостатність, вторинна фібриляція шлуночків, та смертність (до 2% проти 17% в групі плацебо).

Але недоліком відомого рішення є виникнення побічних реакцій.

Це обумовлено тим, що при прийомі препарату нерідко розвивається виражена гіпотензія, диспептичні явища, розлади функції нервової системи, аритмії.

Відомий також спосіб профілактики розвитку ускладнень гострого ІМ (Див. Исаев А. С., Азизов В.А. Эффективность комбинированного применения фозиноприла с обзиданом в ранние сроки инфаркта миокарда // Кардиология. -2003. -№2. -С.29-34.), який полягає в пероральному застосуванні фозиноприлу (починаючи з добової дози 2,5мг, з наступним підвищенням останньої до 10мг протягом госпітального періоду) та в парентеральному (внутрішньовенному) призначенні обзидану (0,1% розчин) в дозі 5мг болюсно протягом 5хв., через 5хв. по 0,02мг/кг/хв. 4 рази протягом 24 годин, потім хворі приймали препарат перорально в дозі від 40 до 60мг на добу.

Недоліком даного методу є те, що обзидан можна призначити не всім пацієнтам у зв'язку з цілою низкою протипоказань до його застосування, ймовірністю значного зниження скоротливої функції серця в першу добу застосування. Існують також дані що раннє застосування обзидану у хворих на гострий ІМ підвищує ймовірність формування внутрішньо-шлуночкового тромбозу (Chiarella F., Santoro E., Domenicucci S. Predischarge two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the GISSI-3 study // Am. J. Cardiol. - 1998. - Vol.81, №7. - P. 822-887.).

Загальним недоліком наведених відомих аналогічних способів запобігання розвитку ускладнень гострого ІМ є те, що в них впливають лише на функцію міокарда та на нейрогуморальний баланс, але не діють на імунний гомеостаз.

Відомий також спосіб попередження розвитку ускладнень гострого ІМ (До корекції деяких механізмів гуморального імунітету у хворих на гострий інфаркт міокарда / Чиж В.Д., Заремба Є.Ф., Терлецька Л.М., Кияк Ю.Г. // Тези доповідей XIII з'їзду терапевтів України. - Київ, 1992. -С.119) - прототип, який полягає в застосуванні нестероїдного протизапального засобу, а саме індометацину, в добовій дозі 75мг на протязі 10 днів з першої доби розвитку інфаркту міокарда. Даний спосіб за рахунок імункорегуючої дії дозволяє знизити частоту розвитку низки ускладнень захворювання.

Недоліками даного способу є те, що застосування нестероїдних протизапальних засобів з перших днів ІМ уповільнює процес формування рубця на місці некрозу, що може зумовити розвиток розриву вільної стінки лівого шлуночка (Малая Л.Т., Яблучанский Н.И., Власенко М.А. Неосложненные и осложненные формы заживления инфаркта миокарда. - К.: Здоров'я, 1992. -208с.).

Іншим важливим недоліком є те, що у цьому способі не діють на інфекційні чинники (латентну інфекцію), що можуть підтримувати запальний процес в стінці судин (атеросклеротична бляшка).

В основу винаходу поставлена задача розробити спосіб запобігання розвитку ускладнень інфаркту міокарда, у якому шляхом застосування нового підходу до терапії, а саме шляхом зниження стимуляції імунної системи та продукції прозапальних цитокінів за рахунок антибактеріальної дії препаратів з'являється можливість зменшити частоту розвитку ускладнень ІМ та летальних випадків.

Для вирішення поставленої задачі у способі запобігання розвитку ускладнень інфаркту міокарда призначають в першу добу захворювання лікарський засіб.

Згідно до винаходу, відмінними від прототипу ознаками є те, що:

- у першу добу захворювання визначають наявність антитіл до Chlamydia pneumonia за результатами імунологічного дослідження;

- і при наявності у хворого серопозитивної реакції до базисної призначають антибактеріальний препарат фторхінолового ряду, а саме ципрофлоксацин, що застосовують перорально в добовій дозі 1000 (по 500 мг двічі) на протязі 7-10 днів;

- про ефективність запобігання розвитку ускладнень судять за клінічними та електрокардіографічними ознаками.

Визначення наявності антитіл до Chlamydia pneumonia ще до призначення лікарського засобу дозволяє виділити групу хворих для подальшої антибактеріальної терапії.

Вибір у якості лікарського засобу ципрофлоксацину дозволяє запобігти розвиток гострої серцевої недостатності (II-III клас за Т. Killip, et al.), вторинної фібриляції шлуночків, та знизити смертність.

Відомо, що у розвитку та прогресуванні таких потенційно фатальних ускладнень ІМ, як гостра серцева недостатність та фібриляція шлуночків, відіграють поряд із гемодинамічними чинниками й імунологічні. Антигени з зони некрозу, що відрізняються від антигенів інтактного міокарда, починають вивільнюватися до системного кровотоку через 6 годин від початку захворювання, а антитіла до них синтезуються на 2-4 добу з максимальним титром на 2-3 тиждів. В результаті відбувається пошкодження міокарда медіаторами запалення, з наступним розвитком систолічної та діастолічної дисфункції серця, дилатації його камер (Малая Л.Т., Яблучанский Н.И., Власенко М.А. Неосложненные и осложненные формы заживления инфаркта миокарда. - К.: Здоров'я, 1992. - 208с.).

Дослідженнями останніх років (Gaston J.S.H., Curry A.J., Portig I. Immune responses to Chlamydia pneumoniae antigens in atherosclerosis // Herz.-2000.-Vol.25.- P.73-78.; Kaukoranta-Tolvanen S.S., Teppo A.M., Laitinen K. Growth

of Chlamydia pneumoniae in cultural human peripheral blood mononuclear cells and induction of a cytokine response // Microb. Pathog.-1996.-Vol.21.-P.215-221.; Muhlestein J.B., Anderson J.L., Carlquist J.F. Randomized Secondary Prevention Trial of Azithromycin in Patients With Coronary Artery Disease: Primary Clinical Results of the ACADEMIC Study //Circulation.-2000.-Vol.102.-P.175501760.) показана роль у розвитку та в особливостях перебігу ІМ, збудників латентних інфекційних процесів (Chlamydia pneumonia, Helicobacter pylori, та інш.). Дані збудники за рахунок сенсibilізації організму та гіперпродукції хемоатрактантів, сприяють більш тяжкому перебігу захворювання.

Ймовірно запобігти розвитку таких ускладнень, як гостра серцева недостатність, вторинна фібриляція шлуночків, а отже й смерті, шляхом корекції порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, або, поряд з цим, модулюючи відповідь імунної системи на антигенну стимуляцію.

Пригнічення життєдіяльності збудників латентної інфекції (Chlamydia pneumonia) запобігає стимуляції імунної системи, а отже й гіперпродукції прозапальних цитокінів, що мають негативну інотропну дію та проаритмогенний ефект (Liu L., Zhao S-P. The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy // Inem. J. Cardiol.-1999.-Vol.69.-P.77-82.; Pitzalis M.V, Iacoviello M., Seccia T. Interaction between cytokines and the vagal control of the heart rate in heart failure // Eur. Heart J.-2001.-Vol.22, Abstr.Suppl.-P.297.).

Спосіб, що заявляють, здійснюють таким чином:

1. В першу добу гострого інфаркту міокарда хворим призначають базисну терапію, згідно до рекомендацій робочої групи Європейського кардіологічного товариства (Амосова К.М., Ткаченко Л.О. Лікування гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з елевацією сегмента ST в дебюті захворювання. Головні положення рекомендацій робочої групи Європейського кардіологічного товариства 2003р. // Серце і судини. -2003. -№1. –С.7-31.).

2. Згідно до винаходу в першу добу захворювання у хворих визначають наявність антитіл до Chlamydia pneumonia за імуноферментним методом (Ossewaarde J.M., Manten J.W. Hooft H.J. An enzyme immunoassay to detect specific antibodies to protein and lipopolysaccharide antigens to Chlamydia trachomatis // J. Immunol. Methods. - 1989. - Vol.123. -P.293-298.).

3. При наявності у хворих серопозитивної реакції щодо Chlamydia pneumonia додатково до базисної терапії призначають антибактеріальний препарат фторхіно-лового ряду, а саме ципрофлоксацин (Ципрінол, виробництва фармацевтичної компанії KRKA, Словенія).

4. Препарат призначають перорально в добовій дозі 1000мг (в два прийоми по 500мг) протягом 7-10 діб.

5. Про ефективність щодо запобігання розвитку ускладнень судять за клінічними та електрокардіографічними ознаками.

Дослідження за запропонованим способом проведено в Інституті терапії АМН України із залученням 59 хворих на гострий інфаркт міокарда із хвилею Q (37 - чоловіків та 22 жінки, середній вік становив 58,1±4 роки).

Перша група - 29 хворих із серопозитивною реакцією до Chlamydia pneumonia, котрим призначали ципрофлоксацин поряд з базисною терапією.

Друга група - 30 хворих із серопозитивною реакцією до Chlamydia pneumonia, котрим не призначали ципрофлоксацин.

У групі хворих на інфаркт міокарда з серопозитивною реакцією до Chlamydia pneumonia, котрим було призначено ципрофлоксацин, на 81,7% рідше спостерігається розвиток комбінованої кінцевої точки (гостра серцева недостатність III ФК (за Т. Killip) + фібриляція шлуночків + смерть), та призводить до вірогідного зниження рівня прозапального цитокіна ІЛ-1 β , та співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4. Використання заявляемого способу у медичній практиці дозволяє знизити частоту розвитку фатальних ускладнень та скоротити термін перебування хворих у стаціонарі до 14,1 днів проти 20,8 днів - згідно до прототипу) (таблиця).

Таблиця

Вплив ципрофлоксацина на клінічний перебіг інфаркту міокарда та рівень інтерлейкінів крові

Показники	Групи		p
	I (n=29)	II (n=30)	
Частота ускладнень (гостра серцева недостатність III клас (за Т. Killip) + фібриляція шлуночків + смерть) (%)	2(13,3%)	9 (56,3 %)	<0,05
Інтерлейкін - 1 β (нг/мл)	31,1±3,1	42,9±4,3	<0,05
Інтерлейкін - 4(нг/мл)	40,3±5,5	42,8±7,8	>0,05
Інтерлейкін- 1 β /інтерлейкін-4	0,77±0,05	1,00±0,02	<0,05
Середня тривалість госпіталізації (дні)	14,1±1,5	20,8±1,9	<0,05

Примітка: Рівень інтерлейкінів приведено за даними дослідження на 10 день терапії ципрофлоксацином. В перший день терапії хворі груп не відрізнялись поміж собою за рівнем цитокінів

Відтворення способу згідно винаходу становить 96%.

Можливість здійснення запропонованого способу підтверджується прикладами.

Приклад 1

Хворий З., 62 роки, історія хвороби №991. Вперше в житті близько 17.20 виник біль за грудиною, що носив хвилюподібний характер за інтенсивністю. Хворий займався самолікуванням, що не принесло бажаного успіху. Біль став безперервним та надзвичайно інтенсивним, у зв'язку з чим викликана "швидка медична допомога". Після реєстрації ЕКГ був діагностований гострий передньо-боковий інфаркт міокарда. Хворий був госпіталізований до інфарктного відділення через 12 годин від початку захворювання, у зв'язку з чим

тромболітична терапія не проводилася. Була призначена традиційна терапія бета-адреноблокаторами, нітратами, інгібіторами АПФ.

В першу добу захворювання із кубітальної вени був взятий збір крові для визначення титру антихламідійних антитіл. Були виявлені антитіла до *Chlamydia pneumoniae*. З огляду на те, що в анамнезі хворий мав алергічну реакцію на ципрофлоксацин у вигляді висипки (в минулому хворий приймав даний препарат у зв'язку з загостренням хронічного бронхіту) цей лікарський засіб призначений не був.

У зв'язку з надмірним підвищенням температури тіла (до 38,5°C) до кінця четвертої доби та за відсутності клінічних та рентгенологічних проявів запалення легень, був призначений індометацин в добовій дозі 75мг. На другу добу температура тіла дещо знизилася. На четвертий день захворювання у пацієнта відбулося повторне підвищення температури до 38,6°C, з'явився біль в передній ділянці грудної клітини, що посилювався при глибокому диханні та не був пов'язаний із фізичним навантаженням. Також виник шум тертя перикарду. Через добу з'явилася артралгія. Стан був розцінений як прояв раннього післяінфарктного синдрому. Заміна індометацину на преднізолон за схемою дала змогу стабілізувати стан пацієнта через декілька днів.

На шостий та сьомий день від початку захворювання спостерігалися рецидиви гострої серцевої недостатності III класу (за Т. Killip). Стан хворого вдалося стабілізувати після застосування парентеральних форм діуретиків та нітропрепаратів, а також після корекції базисної терапії.

Хворий на 19 добу від початку захворювання був переведений на другий етап реабілітації.

Висновок. Проведення тільки традиційної терапії у даного хворого не дозволило запобігти розвитку та рецидиву гострої серцевої недостатності.

Приклад 2

Хворий І., 60 років, історія хвороби №978. Коронарний анамнез - на протязі року, коли вперше з'явились напади болю за грудиною при фізичному навантаженні. Біль зникав у стані спокою. Лікувався в кардіологічному відділенні. Після виписки не регулярно приймав атенолол, аспірин, нітрати. Погіршення відзначає з другої половини дня, коли з'явились частіші та більш тривалі напади загрудиного болю. З 04.00 наступної доби біль прийняв жорсткий характер.

На догоспітальному етапі був діагностований гострий передньо-боковий інфаркт міокарда. У зв'язку з тим, що хворий був госпіталізований до інфарктного відділення більш ніж через 12 годин від початку захворювання, тромболітична терапія не проводилася. Була призначена базисна терапія.

Згідно з винаходом в першу добу захворювання із кубітальної вени був взятий збір крові для визначення титру антихламідійних антитіл. Були виявлені антитіла до *Chlamydia pneumoniae*. З огляду на відсутність протипоказань, згідно до винаходу, призначено ципрофлоксацин (ципробай, "Байер" Німеччина), що застосовували перорально в добовій дозі 1000 (по 500мг двічі) протягом 10 днів.

Гострий період пройшов без ускладнень.

На другий етап реабілітації хворий був переведений на 13 день.

Висновок. Застосування ципрофлоксацину в добовій дозі 1000 мг з перших днів розвитку інфаркту міокарда у даного хворого призвело до запобігання розвитку рецидиву гострої серцевої недостатності, що дозволило скоротити термін його перебування в стаціонарі.

Технічний результат:

Використання винаходу в медичній практиці, в порівнянні з прототипом, дозволяє зменшити частоту розвитку ускладнень та смертність (на 81,7 % частоту розвитку комбінованої кінцевої точки (гостра серцева недостатність III клас (за Т. Killip) + фібриляція шлуночків + смерть)), скоротити термін перебування хворих у стаціонарі в середньому на 5 днів (до 14,1 днів проти 20,8 - за прототипом).