



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71479 (13) A

(51) 7 A61P9/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПОПЕРЕДЖЕННЯ РАННІХ УСКЛАДНЕНЬ ІНФАРКТУ МІОКАРДА ІЗ ПАТОЛОГІЧНИМ ЗУБЦЕМ Q

1

(21) 20031213242

(22) 31.12.2003

(24) 15.11.2004

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Батушкін Валерій Володимирович, Мальчевський Владислав Леонідович

(73) Батушкін Валерій Володимирович, Мальчевський Владислав Леонідович

(57) 1. Спосіб попередження ранніх ускладнень інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q, який передбачає, що пацієнту, який хворіє на інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q, протягом гострого періоду вводять перорально аспірин і внутрішньовенно нефракціонований гепарин у терапевтично ефективних кількостях, який **відрізняється** тим, що через 1-2 доби гострого періоду пацієнту замість нефракціонованого гепарину вводять підшкірно фракціонований гепарин у терапевтично

2

ефективній кількості протягом принаймні 4-5 діб та додатково через 3 доби гострого періоду вводять перорально тієнопіридин у терапевтично ефективній кількості протягом принаймні 14-28 діб.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що фракціонованим гепарином є надропарин кальцію.

3. Спосіб за п.2, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість надропарину кальцію становить від 0,6 до 0,9мл двічі на добу.

4. Спосіб за п.3, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна добова доза надропарину кальцію становить 0,8мл двічі на добу.

5. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що тієнопіридином є клопідогрель.

6. Спосіб за п.6, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість клопідогрелю становить 75мг один раз на добу.

Винахід належить до галузі медицини, а саме до способів лікування серцево-судинних захворювань, більш конкретно - інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q.

За останнє десятиріччя серед фахівців-кардіологів сформувалось чітке уявлення про визначний вплив порушень коагуляційної ланки гемостазу на перебіг і подальший прогноз інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q (Brown K.A., Weiss R.M., Clements J.P., Wackers F. J. Usefulness of residual ischemic myocardium within prior infarct zone for identifying patient at high risk late after acute myocardial infarction// Amer.J. Cardiology. -1987. - Vol.60. -P.15-19).

Для попередження ранніх ускладнень інфаркту міокарда, тобто таких, що виникають протягом перших шести місяців від початку інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q, а саме - смерті, виникнення повторного інфаркту міокарда, інсульту, розвитку серцевої недостатності, застосовують активну антитромботичну і антикоагулянтну терапію у гострому періоді (перші 30 діб від початку захворювання) інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q. Так, згідно з "Рекомендаціями з лікуван-

ня хворих з гострими коронарними синдромами - Консенсус кардіологів України", які були обговорені і затверджені Пленумом товариства кардіологів України у Києві 11-13 листопада 1998р. (Український кардіологічний журнал, №4, 1999р.), для лікування хворих на інфаркт міокарда із патологічним зубцем Q, з метою попередження подальшого тромбоутворення і відновлення прохідності вінцевої артерії застосовують раннє призначення аспірин у дозі 150-350мг перорально або внутрішньовенно з наступною терапією аспірином у дозі 150-175мг на добу і проведення тромболітичної терапії або первинної черезшкірної коронарної ангіопластики. Проте, первинна черезшкірна коронарна ангіопластика може бути проведена тільки у клініках, які оснащені відповідним устаткуванням та мають підготовлений до проведення такої процедури персонал. Так само, застосування тромболітичної терапії має значні обмеження, через високу ціну тромболітичних препаратів, велику низку абсолютних та відносних протипоказів і через низьку ефективність тромболітичних препаратів при їх застосуванні після 6-12 годин від початку розвитку інфаркту (Е.Н. Амосова, Я.В. Дыкун, В.Г. Миша-

(13) A

(11) 71479

(19) UA

лов. Руководство по тромболитической терапии. Киев, 1998г., Е.Н. Амосова. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда: роль тканевого активатора плазминогена. "Лікування та діагностика", №2/98). Тому, згідно з зазначеними вище Рекомендаціями з лікування хворих з гострими коронарними синдромами - Консенсус кардіологів України, за відсутності можливості і найближчої перспективи щодо проведення тромболізу або ангіопластики, хворому слід призначати нефракціонований гепарин внутрішньовенно. Після болюсної внутрішньовенної інфузії 10000-15000ОД нефракціонованого гепарину, препарат вводять внутрішньовенно крапельно у дозі 1000-1200ОД/годину під контролем показників часу згортання крові (за Лі-Уайтом-Бюржером), тромбінового часу, часткового активованого тромбoplastинного часу (збільшення в 1,5-2 рази). Однак незважаючи на застосування комбінованої (аспірин та нефракціонований гепарин) антитромботичної терапії, у значній частини хворих зберігаються ознаки гіперкоагуляції в периферичній крові і внутрішньокоронарний тромбоз, що є спорідненим з підвищеним ризиком виникнення рецидиву інфаркту міокарда та його ускладнень (Willich S.N., MuUer-Nordhom J., Kulig M. Et al. Cardiac risk factors, medication and recurrent clinical events after acute coronary disease// Europ. Heart J. -2001. Vol.22. -P.307-313). З наведеного випливає надзвичайна актуальність впровадження в кардіологічну практику новітніх препаратів, які мають підвищену активність щодо попередження ускладнень інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q, в патофізіологічній основі яких лежить гіперкоагуляційний стан і підвищена схильність до тромбоутворення (смерть, виникнення повторного інфаркту міокарда, інсульт, розвиток серцевої недостатності), а також нагальна необхідність у розробці ефективних і обґрунтованих схем застосування цих препаратів.

В багатьох мультицентрових дослідженнях доведена висока ефективність фракціонованих гепаринів, зокрема надропарину кальцію, в лікуванні хворих на нестабільну стенокардію і інфаркт міокарда без патологічного зубця Q. Проведення відносно короткого курсу лікування (5-7 діб) у дозі 0,1мл на 10кг маси тіла 2 рази на добу забезпечувало позитивний вплив на такі основні коронарні події, як смерть та розвиток інфаркту міокарду (для нестабільної стенокардії) або виникнення повторного інфаркту міокарда (для інфаркту міокарда без патологічного зубця Q). (Anthman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al., for the TIMI 11B Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in instable angina/non-Q-wave myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial// Circulation. -1999. -Vol.100. -P.1593-1601., Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. et al., for the ESSENCE Study Group. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial// Amer. J. Cardiology. -1998. -Vol.82. -P.19-24).

Один з найсучасніших представників нового класу антитромбоцитарних препаратів - тієнопіридинів - клопідогрель у дозі 75мг на добу, продемонстрував більш потужну антитромбоцитарну (тоб-

то пригнічення агрегації тромбоцитів) дію ніж аспірин у терапевтично ефективній кількості 80-160мг на добу (CAPRI Steering meeting. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin at risk ischemic events (CAPRI)//Lancet. -1996. -Vol.348. -P.1329-1339). На відміну від аспірину, який пригнічує агрегацію тромбоцитів шляхом блокування тромбоксан - синтази - фермента каскаду реакцій перетворення арахідонової кислоти, клопідогрель має дещо інший механізм антитромбоцитарної дії, а саме, неконкурентне і незворотне блокування АДФ-залежної агрегації тромбоцитів. У порівнянні з аспірином, клопідогрель статистично достовірно на 19,2% знижував ризик виникнення інфаркту міокарда протягом першого року і на 26% - частоту всіх клінічних подій (інфаркт міокарду, інсульт, серцева смерть).

Задачею даного винаходу є створення способу ефективного попередження ранніх ускладнень інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q, який би забезпечив достовірний і позитивний вплив на показники виживаності, частоту виникнення повторного інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності і частоту госпіталізацій з приводу серцево-судинних ускладнень (стенокардії і серцевої недостатності) протягом перших шести місяців від початку інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q. Оскільки в патогенезі цих ускладнень визначну роль відіграє гіперкоагуляційний стан і підвищена схильність до тромбоутворення, уявляється корисним винайдення і застосування методик, що забезпечують більш потужний вплив на зазначені фактори патогенезу.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі попередження ранніх ускладнень інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q, який передбачає, що пацієнту, який хворіє на інфаркт міокарда із патологічним зубцем Q, протягом гострого періоду вводять перорально аспірин і внутрішньовенно нефракціонований гепарин у терапевтично ефективних кількостях; згідно з винаходом, через 1-2 доби гострого періоду пацієнту замість нефракціонованого гепарину вводять підшкірно фракціонований гепарин у терапевтично ефективній кількості протягом принаймні 4-5 діб та додатково через 3 доби гострого періоду вводять перорально тієнопіридин у терапевтично ефективній кількості протягом принаймні 14-28 діб.

Як фракціонований гепарин у способі може бути використаний надропарин кальцію.

Крім того терапевтично ефективна кількість надропарину кальцію становить від 0,6 до 0,9мл двічі на добу.

Найкраще терапевтично ефективна добова доза надропарину кальцію може становити 0,8мл двічі на добу.

Додатково у способі як тієнопіридин використовують клопідогрель.

Крім того терапевтично ефективна кількість клопідогрелю становить 75мг один раз на добу.

Запропонований новий спосіб комбінованої антитромботичної терапії у гострому періоді інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q, включає, окрім рекомендованих для застосування при інфаркті міокарда із патологічним зубцем Q антитромботичних агентів - аспірину і нефракціонованого

гепарину, надропарин кальцію і клопідогрель у терапевтично ефективних кількостях, завдяки чому досягається більш потужний ефект лікування порушень коагуляції і тромбоутворення. Таким чином забезпечується ефективне попередження ранніх ускладнень інфаркту міокарда з патологічним зубцем Q.

Приклад

Спостережували 86 хворих на гострий інфаркт міокарду із патологічним зубцем Q, що були госпіталізовані в стаціонар протягом першої доби захворювання та яким не проводився тромболізис. Вік хворих в середньому 63,8 ($\pm 8,4$) років. Наявність гострої фази інфаркту міокарда підтверджували визначенням показників підвищення активності АСТ та КФК не менш ніж в 1,5-2 рази, підвищенням концентрації тропоніна I більш ніж 3,3нг/мл в плазмі крові. Всі хворі отримували аспірин у дозі 80мг на добу і, до покращення загального стану (припинення ангінозного синдрому, стабілізація показників центральної і периферичної гемодинамики), внутрішньовенно крапельно - гепарин у дозі 1000-1200ОД/годину під контролем часу згортання крові (9-12 хвилин) і активованого часткового тромбінового часу АЧТЧ (68-80 секунд). Середня тривалість внутрішньовенної терапії нефракціонованим гепарином становила приблизно 1-2 доби. Після цього хворих за методикою випадкової вибірки поділяли на 2 групи. Перша (досліджувана) група - 46 хворих, отримувала фракціонований гепарин - надропарин кальцію (комерційна назва фраксипарин) підшкірно у дозі 0,6-0,9мл, в середньому 0,8мл - 2 рази на добу. Із розрахунку 0,1мл на 10кг маси тіла. Друга (контрольна) група, 40 хворих отримувала нефракціонований гепарин підшкірно по 5000ОД 4 рази на добу під контролем АЧТЧ і кількості тромбоцитів на 3 і 7 добу. Через три доби лікування хворим першої групи призначали клопідогрель (комерційна назва плавікс) у дозі 75мг/добу протягом 14-28 діб. На шосту добу хворим першої і другої групи відміняли фраксипарин і нефракціонований гепарин відповідно. Всі хворі отримували, як додаткове лікування, інгібітори ангіотензін-перетворюючого ферменту, 91% всіх хворих отримували (3-блокатори, 9% всіх хворих отримували антагоністи кальцію недегідропіридинового ряду). Протягом лікування і спостереження оцінювали показники смертності, частоту виникнення повторного інфаркту міокарда, інсульту, розвиток серцевої недостатності і частоту госпіталізацій з приводу стенокардії і серцевої недостатності. Термін спостереження - 6 місяців.

Протягом 6 місяців спостереження в першій групі померло 2 хворих (4,3%), в другій групі - 1 хворий (2,5%). У той же час частота виникнення повторного інфаркту міокарда була на 14 відсотків менша у першій групі (4 хворих - 8,6%) ніж у другій групі (4 хворих - 10%). У пацієнтів першої групи за період спостереження інсульт в загальному не спостерігався. В другій групі не фатальний інсульт виник у двох (5%) хворих. В загальному частота основних серцево-судинних подій (смерть, повторний інфаркт міокарда, інсульт) в першій групі становило 13%, в другій - 17,5%. Таким чином в першій групі спостерігалась тенденція до зменшення частоти основних серцево-судинних подій в строки до 6 місяців після інфаркту міокарда із патологічним зубцем Q. Також в першій групі частота госпіталізацій хворих з приводу стенокардії і серцевої недостатності була на 23 відсотка менша, ніж в другій групі. Розвиток серцевої недостатності оцінювали за клінічними показниками і за показниками ультразвукового дослідження, яке проводили за загальноприйнятою методикою на 4 добу і через 6 місяців. Клінічні симптоми серцевої недостатності: поява задишки при незначному фізичному навантаженні, або спокої, наявність застійних хрипів в легенях, зниження швидкості виконання тесту ходьби протягом 6 хвилин відмічали у 24 (52% хворих першої групи) і у 30 (75%) хворих другої групи. Показники скоротливої здатності серця, яка корелює з розвитком серцевої недостатності і маркером якої є показник ультразвукового дослідження - фракція викиду лівого шлуночка, збільшилися за період спостереження в обох групах. Однак в першій групі це збільшення було більш значним (в середньому на 10%), ніж у другій групі (в середньому на 5,2%) таким чином відновлення скоротливої функції було більш виразно у першій групі, що має позитивний вплив на можливий розвиток серцевої недостатності. Таким чином проведення запропонованої схеми комбінованої антитромботичної терапії дозволило на 24% знизити ризик виникнення основних серцево-судинних подій (смерть, повторний інфаркт міокарда, інсульт) в строки до 6 місяців після інфаркту міокарда з патологічним зубцем Q, під впливом проведеного лікування частота госпіталізації в строки до 6 місяців з приводу стенокардії та серцевої недостатності в досліджуваній групі була на 24% менша ніж в контрольній, так само, частота виникнення ранньої серцевої недостатності була на 44,2% менша в досліджуваній групі.