



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 55834

(13) A

(51) 7 A61K33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КАЛЬЦИНУЮЧОЇ ХВОРОБИ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ

1

2

(21) 2002075527

(22) 05 07 2002

(24) 15 04 2003

(46) 15 04 2003, Бюл. №4, 2003 р.

(72) Федоров Юрій Володимирович, Амосова Катерина Миколаївна, Чоп'як Валентина Володимирівна, Каганяк Вікторія Йосипівна

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

(57) Спосіб лікування кальцинуючої хвороби клапанів серця, який полягає у введенні в організм лікувальних препаратів, який **відрізняється** тим, що як лікувальні препарати застосовують ділтіазем в добовій дозі 180-360 мг, каптоприл в добовій дозі 50-150 мг, антибіотик азитроміцин в добовій дозі 500 мг один раз в день протягом п'яти днів двома курсами лікування з інтервалом в три тижні

Винахід стосується медицини, зокрема кардіології і може бути використаний для медикаментозного лікування хворих на кальцинуючу хворобу клапанів серця

Кальцинуюча хвороба клапанів серця призводить до виникнення життєвонебезпечного аортального стенозу та пошкодження мітрального клапана [1,2]. Відомі способи лікування кальцинуючої хвороби серця шляхом хірургічного втручання, яке полягає у протезуванні пошкоджених клапанів штучним протезом клапана серця або проведенні черезшкірної балонної вальвулопластики, при якій механічно роз'єднують пошкоджені ступки і розширюють отвір стенозованого аортального клапана [3,4].

Недоліками хірургічних способів лікування кальцинуючої хвороби клапанів серця є їх інвазивний характер, мала ефективність черезшкірної балонної вальвулопластики, висока собівартість кардіохірургічної операції та високий операційний ризик. Навіть в провідних кардіохірургічних клініках світу операційна летальність коливається від 10 до 21%.

Відомий та вибраний прототипом медикаментозний спосіб лікування кальцинуючої хвороби клапанів серця [5], який полягає у застосуванні препаратів з групи інгібіторів β-гідрокси-β-метилглутарил-коензима А редуктази (статинів). Статини ефективно корегують порушення ліпідного обміну та попереджують прогресування ліпоїдозу і кальцифікацію стулок при цьому захворюванні. У лікуваної групи хворих спостерігалось сповільнення прогресування аортального стенозу, який

виник внаслідок кальцинуючої хвороби клапанів серця, при порівнянні з контрольною групою нелікуваних хворих на це захворювання.

Проте цей спосіб лікування недостатньо ефективний через здатність дії цих препаратів тільки на одну патогенетичну ланку розвитку кальцинуючої хвороби клапанів серця.

В основу винаходу поставлене завдання забезпечити одночасну дію лікувальних препаратів на чотири патогенетичні ланки розвитку захворювання: артеріальну гіпертензію, колонізацію та кальцифікацію клапанів, хронічну латентну інфекцію, зумовлену *Chlamydia pneumoniae*, яка призводить до розвитку кальцинуючої хвороби клапанів серця.

Поставлене завдання вирішується тим, що у спосіб лікування кальцинуючої хвороби клапанів серця, який полягає у введенні в організм лікувальних препаратів, згідно з винаходом, як лікувальні препарати застосовують ділтіазем в добовій дозі 180-360 мг, каптоприл в добовій дозі 50-150 мг, антибіотик азитроміцин в добовій дозі 500 мг один раз в день протягом п'яти днів двома курсами з інтервалом в три тижні.

Ділтіазем крім гіпотензивного ефекту має декальцифікуючу дію, каптоприл крім гіпотензивного ефекту знижує синтез колагену фібробластами, тобто має антипроліферативний ефект. У хворих на кальцинуючу хворобу клапанів серця з ознаками хронічної латентної інфекції, зумовленої *Chlamydia pneumoniae*, для ерадикації цього збудника застосовується антибіотик азитроміцин. Застосування цих препаратів дає можливість сповільнити прогресування кальцинуючої хвороби клапанів

(13) A
55834
(11)
UA
(19)

серця та зменшення дії основного фактора ризику цього захворювання - артеріальної гіпертензії

Спосіб лікування здійснюють таким чином

Ділітазем назначають в добовій дозі 180-360мг, каптопріл в добовій дозі 50-150мг. У хворих на кальциную хворобу клапанів серця з ознаками хронічної латентної інфекції, зумовленої *Chlamydia pneumoniae*, для ерадикації цього збудника застосовується антибіотик азитроміцин в добовій дозі 500мг один раз в день на протязі 5 днів двома курсами з інтервалом в три тижні

Проведено лікування 46 хворих на кальциную хворобу клапанів серця з супутньою артеріальною гіпертензією, з яких 27 мали позитивні нарос-таючі титри антихламідійних антитіл до *Chlamydia pneumoniae* класу Ig G більше 1:32. У всіх хворих проводилося лікування кальцинуючої хвороби клапанів серця каптопрілом в дозі 25-50мг 3р в день і ділітаземом в дозі 30-120мг 2-3р в день, в індивідуально підбраному режимі в залежності від стадії супутньої артеріальної гіпертензії. У 16 хворих з хронічної латентною хламідійною інфекцією додатково застосовували азитроміцин в дозі 500мг один раз в день на протязі 5 днів двома курсами з інтервалом в три тижні

За час лікування групи хворих на кальциную хворобу клапанів серця систолічний та діастолічний тиск достовірно знизився в середньому на 29,2мм рт.ст. і 17,6мм рт.ст. Аналогічне зниження цих величин спостерігалось і в контрольній групі, лікованій клонідином. Середній показник кількості кальцинатів в основній групі хворих на кальциную хворобу клапанів серця, лікованих ділітаземом та каптопрілом за 12-18 місяців спостереження достовірно знизився з $5,4 \pm 0,3$ до $3,2 \pm 0,7$, тоді як в контрольній групі спостерігалось підвищення цього показника

У хворих з пошкодженням аортального клапана через 12-18 місяців лікування середній показник кількості кальцинатів складав $2,1 \pm 0,7$, а з пошкодженням МК- $1,9 \pm 0,23$, тоді як в контрольній групі- $4,2 \pm 0,8$ ($p < 0,018$) і $3,1 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) відповідно, причому у 2 хворих кількість дрібних кальцинатів зменшилась з 4 і 5 до 1 і 2. Вірогідного зменшення площі великих кальцинатів не спостерігалось. Площа аортального клапана в лікованій ділітаземом та каптопрілом групі хворих за цей період вірогідно зменшилась тільки на $0,04 \pm 0,12 \text{ см}^2$, тоді як в контрольній групі спостерігалось більш значне звуження отвору аортального клапана на $0,12 \pm 0,09 \text{ см}^2$ ($p < 0,05$). Градієнт тиску на аортальному клапані в лікованій ділітаземом та каптопрілом групі хворих за цей період зріс тільки на $8,3 \pm 2,7 \text{ мм рт.ст.}$, тоді як в контрольній групі спостерігалось вірогідне збільшення градієнту тиску на аортального клапана в середньому на $19,7 \pm 6,8 \text{ мм рт.ст.}$ ($p < 0,02$)

Під впливом лікування в лікованій ділітаземом та каптопрілом групі також спостерігалось вірогідне поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка, притім час ізовольомічної релаксації лівого шлуночка знизився з $125,8 \pm 14 \text{ мс}$ до $92,1 \pm 6,7 \text{ мс}$ ($p < 0,001$), швидкість раннього діастолічного наповнення вірогідно збільшилась з $43,3 \pm 5,1 \text{ м/с}$ до $55,7 \pm 4,9 \text{ м/с}$, тоді як швидкість пізнього діастолічного наповнення вірогідно зменши-

лась з $49,8$ до $38,6 \text{ м/с}$, за рахунок чого їх співвідношення збільшилось з $0,87 \pm 0,09$ до $1,44 \pm 0,07$ ($p < 0,02$), час сповільнення швидкості раннього діастолічного наповнення вірогідно зменшився з $221,6 \pm 14,8 \text{ мс}$ до $132,6 \pm 13,4 \text{ мс}$ ($p < 0,01$). В контрольній групі хворих на КХКС лікованих клонідином поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка не спостерігалось

Таким чином під впливом ділітазему і каптопрілу спостерігалось зменшення кількості дрібних кальцинатів по кільцю аортального і мітрального клапану, вірогідно менше стенозування аортального клапана та зростання градієнту тиску на АК, ніж в контрольній групі аналогічних 18 хворих на кальциную хворобу клапанів серця, яких лікували клонідином зі співставимим гіпотензивним ефектом. Крім того, при застосуванні нашого способу медикаментозного лікування кальцинуючої хвороби клапанів серця спостерігалось вірогідне покращання діастолічної функції серця, тоді як ні клонідин, ні статини не нормалізують цю функцію серця

У хворих на кальциную хворобу клапанів серця з підвищеними рівнями антихламідійних антитіл до *Chlamydia pneumoniae* класу IgG, лікованих азитроміцином спостерігалось вірогідне зниження рівня фібріногену, С-реактивного протеїну і інтерлейкіна-6 у віддаленому періоді, що вказує на сприятливий ефект застосування азитроміцину для ерадикації *Chlamydia pneumoniae*, тоді як при лікуванні аналогічних 12 хворих на кальциную хворобу клапанів серця контрольної групи тільки ділітаземом і каптопрілом ефекту зниження рівня цих маркерів запалення не спостерігалось. Отримані позитивні результати свідчать про достатню ефективність лікування ділітаземом, каптопрілом та азитроміцином кальцинуючої хвороби клапанів серця, що призводить до сповільнення прогресування ушкодження клапанів при цьому захворюванні

При наявності порушення ліпідного обміну, поруч із запропонованим нами медикаментозним методом лікування кальцинуючої хвороби клапанів серця, не виключається і можливість застосування для лікування цього захворювання статинів

Приклад 1 Хвора Ж, 47 років поступила в кардіологічне відділення 12.01.1995 р. зі скаргами на головний біль в потилиці, серцебиття, нудоту, блювоту, загальну слабкість. Хворіє гіпертонічною хворобою протягом 8 років, має обтяжений сімейний анамнез: батько хворіє гіпертонічною хворобою, помер від інфаркту міокарда, мати хворіє гіпертонічною хворобою, перенесла інсульт. Хвора в 1994 році мала динамічні розлади мозкового кровообігу, з приводу чого лікувалась в неврологічному відділенні. Ревматичний анамнез відсутній. Працює продавцем в магазині, професійних шкідливостей не має

При обстеженні тони серця чисті, ритмічні, ЧСС 92 уд/хв, АТ 230/120 мм рт.ст., в легенях дихання везикулярне. На ЕКГ ритм синусовий, порушення процесів реполяризації в V_5 , V_6 у вигляді зниження на 0,5 мм ST і від'ємного T, $R_{r+SIII}=19 \text{ мм}$, $R_{V5}+S_{VI}=26 \text{ мм}$

ЕхоКГ: збільшені розміри лівого шлуночка, (КСР=3,4 см, КДР=5,21 см). Гіпертрофія лівого

шлуночка (товщина задньої стінки ЛШ в діастолу 12мм) На фіброзному кільці АК виявляється 3 кальцинати, стулки склерозовані Функція аортального клапана не змінена Швидкість кровотоку у виносному тракті лівого шлуночка-67,4см/с, швидкість кровотоку через аортальний клапан-40,1см/с, індекс швидкості кровотоку-1,68 Площа аортального клапана-1,97см², градієнт тиску на клапані 8мм рт ст, ознак його стенозування немає Функція мітрального клапана не змінена ФВ=67%, V_{ср}=1,17 Діастолічна функція лівого шлуночка порушена по рестриктивному типу, співвідношення E_{плш}/A_{плш}=0,74, DecT=231,2мс

Консультація окуліста судини очного дна звужені, підвищена звивистість артерій

Загальний аналіз та біохімічний аналіз крові в нормі, показники запалення в нормі Липідний обмін загальний холестерин-6,54ммоль/л, ЛПНГ-3,74ммоль/л, ЛПВГ-1,07ммоль/л, тригліцериди-3,8ммоль/л Імунологічні показники запалення та титр антитіл до Chlamydia pneumoniae в нормі

Діагноз Гіпертонічна хвороба, III стадія, III ступінь Гіпертонічний криз Кальцинозуюча хвороба клапанів серця I стадія вада аортального клапана СН I стадія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка Стан після перенесеного динамічного розладу мозкового кровообігу (1994р)/

Протягом 18 місяців хвора приймала лікування ділтіазем ретард 90мг 2 рази в день, каптопріл 25мг 3-4 рази в день, атенолол 25мг 1 раз в день

При огляді АТ=145/90мм рт ст Повторна ЕхоКГ від 08 1999р Лівий шлуночок збільшений, КДР=5 1см Гіпертрофія лівого шлуночка (товщина задньої стінки ЛШ в діастолу 11мм) На кільці АК виявляється 2 кальцинати, стулки склерозовані, функція клапана не порушена Систолична функція ЛШ не порушена, ФВ=61%, V_{ср}=1,12 Діастолічна функція лівого шлуночка поліпшилася, співвідношення E_{плш}/A_{плш}=0,97, DecT=186,3мс

Таким чином лікування хворої запропонованим способом протягом 18 місяців нормалізувало АТ, зменшилася кількість кальцинатів на кільці аортального клапана, поліпшилася діастолічна функція лівого шлуночка

Приклад 2 Хворий П 50 р, поступив в кардіологічне відділення 16 01 2002р зі скаргами на головокружіння, головний біль в потилиці, серцебиття, загальну слабкість Хворіє гіпертонічною хворобою протягом 11 років, має обтяжений сімейний анамнез батько хворів гіпертонічною хворобою, помер від інсульту Ревматичний анамнез відсутній Працює охоронцем на фабриці, професійних шкідливостей не має, тютюнопаління протягом 17 років

При обстеженні тони серця аритмічні, екstrasistolія На аорті вислуховується систолічний шум, який проводиться на судини ши, ЧСС 82уд/хв, АТ 180/70мм рт ст, в легенях дихання везикулярне На ЕКГ ритм синусовий, порушення процесів реполяризації в V₅, V₆ у вигляді зниження на 0,5мм ST і від'ємного T R₁+S_{III}=27мм, R_{V5}+S_{VI}39мм

ЕхоКГ Збільшені розміри лівого шлуночка, (КСР=3,4см, КДР=5,3см) Гіпертрофія лівого шлуночка (товщина в діастолу задньої стінки лівого шлуночка 14мм) На фіброзному кільці АК виявля-

ється 4 кальцинати на основах склерозованих стулок Швидкість кровотоку у виносному тракті лівого шлуночка-56,4см/с, швидкість кровотоку через аортальний клапан-181,9см/с, індекс швидкості кровотоку-0,31 Площа аортального клапана-1,27см², градієнт тиску на клапані 23мм рт ст На фіброзному кільці МК-2 кальцинати на основах склерозованих стулок, визначається зворотний потік 1+ Систолична функція ЛШ не порушена, ФВ=53%, V_{ср}=1,02 Діастолічна функція лівого шлуночка порушена по рестриктивному типу, співвідношення E_{плш}/A_{плш}=0,54, DecT=274мс

Консультація окуліста судини очного дна звужені, підвищена звивистість артерій, ознаки атеросклерозу артерій очного дна

Загальний аналіз та біохімічний аналіз крові в нормі, імунологічні показники запалення в нормі Липідний обмін порушений рівень загального холестерину 6,7ммоль/л, рівень ЛПНГ-3,83ммоль/л, ЛПВГ-1,23ммоль/л, тригліцериди-3,6ммоль/л Титр антитіл до Chlamydia pneumoniae в нормі (0,23сов)

Діагноз Гіпертонічна хвороба, II стадія, III ступінь Гіпертонічний криз Кальцинозуюча хвороба клапанів серця, II стадія поєднана вада аортального і мітрального клапанів стеноз АК II ступеня, недостатність МК I ступеня СН I стадія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка

Протягом 21 місяця хворий приймав лікування ділтіазем ретард 90мг 2 рази в день, каптопріл 25мг 3-4рази в день

При огляді АТ=145/90мм рт ст Повторна ЕхоКГ від 21 07 2001р розміри лівого шлуночка збільшені, КДР=5,27см На кільці АК виявляється 2 кальцинати, стулки склерозовані, зберігається початковий стеноз АК II ступеня Швидкість кровотоку у виносному тракті лівого шлуночка-56,4см/с, швидкість кровотоку через аортальний клапан-181,9см/с, індекс швидкості кровотоку-0,31 Площа аортального клапана-1,28см², градієнт тиску на клапані 27мм рт ст На кільці МК виявляється один кальцинат, зберігається недостатність клапана 1+ Гіпертрофія лівого шлуночка (товщина задньої стінки ЛШ в діастолу 11мм) Систолична функція не порушена, ФВ=61%, V_{ср}=1,12 Діастолічна функція лівого шлуночка порушена, але краща, ніж при попередньому обстеженні, співвідношення E_{плш}/A_{плш}=0,81, DecT=207мс

Таким чином лікування хворого запропонованим способом протягом 21 місяця забезпечило нормалізацію АТ, зменшення кількості кальцинатів на кільці аортального та мітрального клапана та поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка

3 Хворий Д 42р, поступив в інфарктне відділення 27 09 2000р зі скаргами на серцебиття, головний біль, загальну слабкість Хворіє гіпертонічною хворобою протягом 5 років, в березні 1996 року переніс інфаркт міокарду Має обтяжений сімейний анамнез батько хворів гіпертонічною хворобою і помер від інфаркту міокарда Хворіє протягом 7 років хронічним бронхітом Ревматичний анамнез відсутній Професійний водій, тютюнопаління на протязі 23 років

При обстеженні тони серця ритмічні, на аорті вислуховується систолічний шум, який проводиться

ся на судини шиї, ЧСС 112 уд/хв, АТ 210/130 мм рт ст, в легенях-розсіяні сухі хрипи

На ЕКГ-ритм синусовий, патологічний зубець Q у відведеннях V₃-V₅, сегмент ST на ізоїнії, від'ємний, симетричний зубець T у відведеннях V₂-V₅

ЕхоКГ збільшені розміри лівого шлуночка (КДР=5,3 см). Гіпокінезія передньої стінки лівого шлуночка. Гіпертрофія лівого шлуночка (товщина в діастолу задньої стінки лівого шлуночка 12 мм). На фіброзному кільці АК виявляється 3 кальцинати на основах склерозованих стулок. Швидкість кровотоку у виносному тракті лівого шлуночка-38,7 см/с, швидкість кровотоку через аортальний клапан-113,8 см/с, індекс швидкості кровотоку-0,34. Площа аортального клапана-1,32 см², градієнт тиску на клапані 29 мм рт ст. На фіброзному кільці МК-один кальцинат в ділянці задньої стулки, визначається зворотний потік 1+. Систолічна функція ЛШ не змінена, ФВ=64%, V_с=1,13. Діастолічна функція лівого шлуночка порушена по рестриктивному типу, співвідношення E_{лш}/A_{лш}=0,62, DecT=336 мс.

Загальний аналіз та біохімічний аналіз крові в нормі. Липідний обмін порушений рівень загального холестерину 7,2 ммоль/л, рівень ЛПНГ-4,26 ммоль/л, ЛПВГ-0,85 ммоль/л, тригліцериди-4,6 ммоль/л.

Основні показники імунограми хворого представлені в таблиці.

Діагноз ІХС післяінфарктний кардіосклероз (03.1999р перенесений інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка). Гіпертонічна хвороба, II стадія. Гіпертонічний криз. Кальцинуюча хвороба клапанів серця II стадія поєднана вада аортального і морального клапанів стеноз АК II ступеня, недостатність МК I ступеня. НК I стадія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка. Хронічний бронхіт.

Вторинний інфекційний імунodefіцит з гіперімунотоксикемією.

Для нормалізації АТ застосовували ділтіазем ретард (діакордин) в дозі 90 мг 2 рази в день та капотен 25 мг 3-4 рази в день. Проведений курс лікування азитроміцином по 500 мг один раз в день протягом 7 днів. При виписці АТ=145/90 мм рт ст. В легенях зберігаються поодинокі, сухі, розсіяні хрипи. Через 3 тижні проведений повторний курс лікування азитроміцином по 500 мг один раз в день протягом 5 днів. Після лікування імунологічні показники запалення в нормі. Зберігається підвищений, але нижчий від попереднього, рівень антитіл до Chlamydia pneumoniae класу G, який складає 0,83 cov.

Повторний огляд хворого був проведений через 14 місяців 20.11.2001р. За цей період хворий провів ще один курс лікування азитроміцином у зв'язку із загостренням хронічного бронхіту після перенесеного грипу 01.2001р.

При огляді аускультативна картина та ЕКГ без змін.

ЕхоКГ. Гіпокінезія передньої стінки ЛШ, розміри лівого шлуночка збільшені, КДР=5,07 см. На кільці АК виявляється один кальцинат, стулки склерозовані, зберігається початковий стеноз АК II ступеня. На кільці МК виявляється один кальцинат, зберігається недостатність клапана 1+. Гіпертрофія стінок лівого шлуночка (товщина задньої стінки ЛШ в діастолу 11 мм). Систолічна функція не порушена, ФВ=59%, V_с=1,09. Діастолічна функція лівого шлуночка порушена, але краща, ніж при попередньому обстеженні, співвідношення E_{лш}/A_{лш}=0,92, DecT=237 мс.

Основні показники імунограми хворого Д до, після і у віддаленому періоді через 14 місяців після лікування представлені в таблиці.

Таблиця

Основні показники імунограми хворого Д

Показники	Од	Норма	До лікування	Після лікування	Після лікування через 14 місяців
Фібриноген	г/л	2,0-4,0	4,91	3,87	2,21
СРП	мкг/мл	до 10	21,6	11,7	9,2
ЦІКсередні	од	до 120	158,1	91	87
Сзк	г/л	1,2-2,7	2,17	1,17	1,63
IL-1	пг/мл	1,8-3,9	7,02	4,02	3,21
IL-6	пг/мл	2,4-4,1	5,19	3,19	3,37
АХАТnIgM	cov	до 0,2	0,19	0,24	0,12
АХАТnIgG	cov	до 0,35	4,6	1,83	0,91
АСЛО	од	до 250	150	130	120

Лікування запропонованим способом протягом 14 місяців нормалізувало АТ, зменшилася кількість кальцинатів на кільці аортального клапана, поліпшилася діастолічна функція лівого шлуночка і нормалізувалися імунологічні показники запалення.

Запропонований спосіб лікування, дає можливість лікувати кальцинуючу хворобу клапанів серця консервативно та зменшить кількість хворих, яким на кінцевій стадії розвитку цього захворювання необхідне оперативне лікування.

протезування клапанів серця.

Джерела інформації

1 Федоров Ю В. Етіологія, патогенез та патоморфологія кальцинуючої хвороби клапанів серця // Журн. АМН України - 2000 - т 6, №1 - С 54-64.

2 Федоров Ю В. Клініка, діагностика та лікування кальцинуючої хвороби клапанів серця // Журн. АМН України - 2001 - т 7, №1 - С 45-55.

3 Кнышов Г В, Захарова В П, Бендет Я А. Об этиологии приобретенных пороков сердца у

больных, проживающих в Украине//Укр кардиол журн,-1995 -№4 -С 5-9

4 Logeais Y, Russin R, Ranganay T. Valvular replacement for aortic stenosis in octogenarians results in a series of 200 consecutive patients//Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux -1995 -

88,№2 -P 189-195

5 Novaro G M, Tiong I Y, Pearce G L, Lauer M S, Sprecher D L, Griffin B P. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosisV/Circulation - 2001 - Vol104,№18 -P 2205-2209