



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **95052**

(13) **U**

(51) МПК

A61P 7/02 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 06787**

(22) Дата подання заявки: **16.06.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.12.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.12.2014, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Козін Юрій Іванович (UA),
Бойко Валерій Володимирович (UA),
Прасол Віталій Олександрович (UA),
Полівенок Ігор Вікторович (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ
ІМ. В.Т. ЗАЙЦЕВА НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
в'їзд Балакірева, 1, м. Харків-103, 61103
(UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗІВ ТА ГОСТРОЇ КОРОНАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб лікування тромбозів та гострої коронарної недостатності включає комбіновану антикоагулянтну та озонотерапію, притому озонотерапію виконують щоденним внутрішньовенним трикратним введенням озонованого фізіологічного розчину по 200-400 мл. Як антикоагулянт використовують антитромботичний препарат фондапаринукс натрію (Arixtra) в щоденній дозі 5 мг на добу впродовж 8-14 діб.

**U
95052
UA**

Корисна модель належить до медицини, зокрема лікування тромбозів та гострої коронарної недостатності, тобто гіперкоагуляційних ускладнень, які спостерігаються в хірургічній практиці.

Поняття "венозний тромбоемболізм" (ВТЕ) поєднує тромбоз в системах верхньої та/або нижньої порожньої вен, який проявляється тромбозом глибоких вен з синдромом хронічної венозної недостатності, гострим коронарним синдромом (ГКС) і тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА). Частота ВТЕ досягає 160 випадків на 100 тис. населення і небезпечний не тільки фатальною ТЕЛА (50 випадків на 100 тис. населення), але і посттромботичною хворобою з розвитком хронічної венозної недостатності, які знижують якість життя.

Основною ланкою первинного гемостазу є тромбоцити, які при взаємодії зі стінкою капілярів в зоні мікроциркуляції в 95 % випадків визивають мікротромбування в життєво важливих органах і тканинах. Ушкодження ендотелію судинної стінки активує адгезію, агрегацію і в'язкий метаморфоз тромбоцитів з утворенням первинної тромбоцитарної пробки (фаза зворотної агрегації тромбоцитів). Наступне зв'язування тромбоцитів з лейкоцитами призводить до виділення останніми цитокинів, адгезивних протеїнів і формування запальної відповіді. Порушення трофіки і функціонування ендотеліальних клітин судинної стінки (які обумовлені насамперед їх гіпоксією) призводить до активації плазменого механізму коагуляції у вигляді багатоетапного ферментативного процесу, який завершується незворотною агрегацією тромбоцитів і формуванням міцного фібринового згустка. Причинами ГКС є нестабільність просвіту коронарної артерії, яка обумовлена розривом багатой ліпідами атеросклеротичної бляшки, адгезією, активацією і агрегацією тромбоцитів з розвитком пристінкового або оклюдуючого тромбу і вторинною тромбоцитозалежною вазоконстрикцією. Тому змінити динамічний внутрішньосудинний процес в напрямку ендогенного тромболізу та можливого розчинення тромбу можливо лише при розробці універсальної антитромбоцитарної терапії.

Відомий спосіб профілактики та лікування тромбозів за статтею Е.Н. Клігуненко, В.В. Доценко "Система гемостазу и венозный тромбоз (последствия, профилактика, лечение)" (див. Медицина неотложных состояний. - 2008. - № 3 (16). - С. 17-26). Він включає антикоагулянтну терапію препаратом класу селективних інгібіторів фактора Ха фондапаринукс натрію (Arixtra).

Препарат, селективно пригнічуючи фактор Ха, дозволяє провести профілактику та лікування артеріальних та венозних тромбозів, тромбоемболій та всіх клінічних форм гострого коронарного синдрому (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда як без підйому сегмента ST, так і з його підйомом).

Недоліками способу є:

- відсутні дані про характер змін основних коагуляційних тестів при підвищенні добової терапевтичної дози більше 2,5 мг;
- небезпека масивних кровотеч із різних джерел з анемізацією хворих при печінковій недостатності, малій масі тіла пацієнтів (менше 50 кг), похилому віці, неконтрольованій артеріальній гіпертензії, гострому ендокардиті бактеріальної етіології;
- ризик тромбозу направляючого катетера при через шкірних мініінвазивних коронарних хірургічних втручаннях.

Найбільш близьким до корисної моделі є спосіб профілактики та лікування рецидивних венозних тромбозів за патентом № 61197U (A61B 17/00, заявл. 27.12.2010, опубл. 11.07.2011, Спосіб профілактики тромбоіндукованої хронічної венозної недостатності). Він включає комбіновану антикоагулянтну та озонотерапію, притому озонотерапію виконують щоденним внутрішньовенним трикратним введенням озонованого фізіологічного розчину по 200-400 мл. Як антикоагулянтну терапію виконують комплексне введення тромболітика актилізе (однократно, в кількості 100 мг) та низькомолекулярного гепариноподібного антикоагулянту цибор-беміпарину (впродовж 5-7 днів в дозі 3500 МО на добу).

Спосіб дозволяє, з одного боку, стимулювати тромболізис і антикоагулянтні властивості крові, корегувати тканинну гіпоксію, і, з іншого боку, досягати відновлення ендотелію венозних колекторів. Це відбувається завдяки дії озону на реологічні процеси:

- зниженню згортання крові, слабкій тромболітичній дії, зменшенню кількості складжета внутрішньосудинних агрегатів, а також суттєвому зниженню проникності судинної стінки;
- активації аеробного шляху обмінних процесів, перериванню утворення простагландинів (медіаторів запалення) та нормалізації кислотно-лужного стану і електролітного балансу в крові та клітинах;
- зниженню агрегаційної здатності тромбоцитів та еритроцитів, зростанню активності антитромбіну III, зниженню концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів в плазмі крові.

Крім того, відбувається позитивна ендотеліально-протективна дія озонотерапії на судинну стінку (за рахунок індукції вільнорадикального окиснення і стимуляції внутрішньоклітинних антиоксидантних систем) та помірна вазодилатація (за рахунок утворення оксиду азоту).

Але зазначений спосіб призначений для лікування зрілого сформованого тромбу, який перейшов із фази розповсюдження в фазу стабілізації, тобто фібриноген, що циркулює в крові, трансформується в нерозчинний фібрин. При цьому не розглядалася можливість переривання активності агрегації тромбоцитів на ранніх (фаза I - ініціація і фаза II - посилення тромбу) стадіях розвитку первинної тромбоцитарної пробки. Тобто спосіб недостатньо ефективний тому, що він не враховує стан тромбоцитарного гемостазу і можливі фактори впливу, які пригнічують активність останнього.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення способу, який дозволяє збільшити ефективність способу, особливо на ранніх стадіях формування тромбу шляхом активації антиагрегантної терапії за рахунок переривання активності тромбоцитарного гемостазу.

Поставлена задача вирішується тим, що в спосіб лікування тромбозів та гострої коронарної недостатності, що включає комбіновану антикоагулянтну та озонотерапію, притому озонотерапію виконують щоденним внутрішньовенним трикратним введенням озонованого фізіологічного розчину по 200-400 мл, згідно з корисною моделлю, як антикоагулянт використовують антитромботичний препарат фондапаринукс натрію (Arixtra) в щоденній дозі 5 мг на добу впродовж 8-14 діб.

Доцільно в першу добу фондапаринукс натрію вводять внутрішньовенно на 200 мл озонованого фізіологічного розчину, а в подальшому - підшкірно, на фоні внутрішньовенних трансфузій озонованого фізіологічного розчину з концентрацією озону в ньому $3,2 \pm 0,4$ мкг/мл.

Вибір як антикоагулянту антитромботичного препарату фондапаринукс натрію (Arixtra, GlaxoSmithKline, GB) обумовлено наступними причинами. Він є пентасахаридом, який отримано синтетичним шляхом, не має органічної основи, позбавлений прямої дії на тромбін та вибірково зв'язується з антитромбіном III, при цьому посилюючи приблизно в 300 разів вихідну нейтралізацію (інактивацію) фактора Ха. Селективне пригнічення фактора Ха, який є загальною точкою зовнішнього та внутрішнього шляхів в коагуляційному каскаді, перериває ланцюг коагуляції та інгібує як утворення тромбіну, так і формування тромбів. На відміну від препаратів гепарину (як в найближчому аналогу) Arixtra не інактивує тромбін (активований фактор IIa) та не має антиагрегаційної дії відносно тромбоцитів. Тобто в найближчому аналогу вплив антикоагулянту відбувається на сформований тромб, тромболізис і антикоагулянт спрямовані на його ліквідацію, вплив відбувається на активований тромбін, фібриноген і фібрин, а в способі-пропозиції вплив блокує каскад згортання крові на більш ранніх етапах і попереджує утворення і продукцію тромбіну навіть при сформованому тромбі.

Доза фондапаринуксу 5 мг на добу є мінімальною терапевтичною, дія якої відома по впливу на результати основних коагуляційних тестів для пацієнтів з мінімальною масою тіла (до 50 кг). При масі тіла від 50 до 100 кг інструкція по використанню препарату рекомендує щоденно вводити 7,5 мг, при масі тіла більше 100 кг - 10 мг. Але при цьому у доступній літературі немає даних про вплив препарату на динаміку коагуляційних тестів, в той же час відзначають, що підвищення дози сприяє збільшенню кількості та тяжкості вторинних ускладнень.

Підвищення рівня впливу мінімальної дози фондапаринуксу досягається сполученням з введенням озонованого фізіологічного розчину з відповідною дозою розчиненого озону при його відповідних концентрації та режимі (щоденним внутрішньовенним трикратним введенням). Вибрані об'єми та дрібність введення дають оптимальний терапевтичний ефект, тобто дозволяють зберегти стабільний об'єм внутрішньосудинної рідини (яка сприяє зниженню гіперкоагуляційного синдрому) і попередити надмірне навантаження серцевого м'яза.

Вибрані концентрації в результаті клінічних досліджень показали себе як оптимальні терапевтичні з найкращим позитивним ефектом.

Заявнику невідомі приклади комбінованого використання антитромболітичних препаратів у сполученні з озонованим фізіологічним розчином.

Спосіб реалізується наступним чином. У хворих з підозрою на венозний тромбоемболізм або гострий коронарний синдром першу добу фондапаринукс натрію вводять внутрішньовенно на 200 мл озонованого фізіологічного розчину, а в подальшому - підшкірно на фоні внутрішньовенних трансфузій озонованого фізіологічного розчину з концентрацією озону в ньому $3,2 \pm 0,4$ мкг/мл три рази на добу. Курс лікування продовжується залежно від стану хворого та динаміки основних коагуляційних тестів: активований частковий тромбопластиновий час, активований час згортання, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення в плазмі крові, час кровотечі та фібринолітична активність.

Цим способом проліковано 16 хворих, з яких 9 госпіталізовані з гострим коронарним синдромом, 3 хворих зі зростаючою емболією легеневої артерії та ще 4 хворих тромбозами глибоких вен кінцівок. Проведене лікування за описаним способом дало змогу у 87,5 % хворих отримати позитивний результат.

5 Таким чином, виконання способу за корисною моделлю дозволяє збільшити ефективність способу, особливо на ранніх стадіях формування тромбу. До того ж, цей результат отримується при зменшенні вартості лікування за рахунок зменшення кількості препаратів та використання більш економічно прийнятних ліків.

10

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування тромбозів та гострої коронарної недостатності, що включає комбіновану антикоагулянтну та озонотерапію, притому озонотерапію виконують щоденним внутрішньовенним трикратним введенням озонованого фізіологічного розчину по 200-400 мл, який **відрізняється** тим, що як антикоагулянт використовують антитромботичний препарат

15

фондапаринукс натрію (Arixtra) в щоденній дозі 5 мг на добу впродовж 8-14 діб.

2. Спосіб лікування тромбозів та гострої коронарної недостатності за п. 1, який **відрізняється** тим, що в першу добу фондапаринукс натрію вводять внутрішньовенно на 200 мл озонованого фізіологічного розчину, а в подальшому - підшкірно, на фоні внутрішньовенних трансфузій озонованого фізіологічного розчину з концентрацією озону в ньому $3,2 \pm 0,4$ мкг/мл.

20

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601