



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35263 (13) A

(51) 6 A61K38/02, A61K38/27

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ІНФАРКТМ МІОКАРДА

(21) 99095080

(22) 14.09.1999

(24) 15.03.2001

(46) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р

(72) Руденко Віктор Григорович, Башмакова На-
талія Васильовна, Павловська Катерина Мико-
лаївна(73) УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИ-
ТУТ МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ, ОДЕСЬКИЙ ДЕР-
ЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ(57) 1.Спосіб реабілітації хворих інфарктом міокар-
да шляхом використання фармакологічних засобів,
який відрізняється тим, що здійснюється спільневведення амінокислотно-поліпептидних препаратів і
гормоноподібних анаболічних стероїдів, причому
амінокислотно-поліпептидні препарати застосову-
ють в дозі 8 мл на добу протягом 30-45 днів, а ана-
болічні стероїди в дозі 2 мл 1 раз на 5-7 днів на
протязі восьми-дев'яти тижнів при курсовому засто-
суванні два рази на рік протягом 2 років.2.Спосіб по п 2, який відрізняється тим, що в яко-
сті амінокислотно-поліпептидних препаратів вико-
ристовується актовегін і/або солкосеріл.3. Спосіб по п. 1, 2, який відрізняється тим, що в
якості анаболічного стероїду використовують ре-
таболіл.Винахід належить до галузі медицини, а са-
ме до кардіології, і призначений для реабілітації
хворих інфарктом міокарда (ІМ).Відомий спосіб реабілітації хворих ІМ шля-
хом проведення санаторно-курортного лікування,
яке спочатку орієнтоване на заходи загального
режиму, застосування під належним контролем
тренувальних фізичних навантажень, засобів
фізіотерапії, а також психотерапевтичного ком-
плексу (Барац С.С., Андреев А.Н. Немедикамен-
тозна терапія стенокардії в амбулаторних і
стаціонарних умовах. Изд. Уральского госуни-
верситета, Екатеринбург, 1995). До недоліків да-
ного способу можна віднести низьку ефективність
проводимої реабілітації, тому що виживання хво-
рих ІМ протягом перших 5 років не перевищує
78%, що потрібно визнати недостатнім.Відомий також спосіб реабілітації хворих ІМ
шляхом застосування фізіотерапевтичних фак-
торів, а саме, ендovasкулярного лазерного оп-
роміювання крові (ЕВЛОК). До недоліків даного
методу відноситься обмеженість його застосуван-
ня в зв'язку з тим, що у окремих хворих (10-15%)
спостерігається «прооксидантна» дія лазера із
збільшенням рівня ліпоперексидів в крові, які во-
лодіють доведеною, дуже могутньою аритмоген-
ною дією і дією, що спричиняє зниження скорочу-
вальної функції кардіоміоцитів (Кочубеева О.В.
Ефективність екзогенних антиоксидантов -
милдроната і альфа-токоферолу - в поєднанні з
ендоваскулярним лазерним облученням крові в
комплексном ліченні больних острым инфарктоммиокарда - Автореф. дисс.... канд. мед. наук. -
Екатеринбург, 1995. - С.20).Найбільш близьким є спосіб реабілітації
хворих ІМ шляхом призначення комплексу фарма-
кологічних препаратів (антиангінальні засоби, ан-
тиагреганти і т.д. (Евдаков В.А., Николаева Л.Ф.,
Карпова Г.Д. Влияние дифференцированных по
интенсивности лечебных и реабилитационных
мероприятий на медикосоциальные последствия у
больных, перенесших острый инфаркт миокарда.
// Современное состояние и перспективы реби-
литации больных с сердечно-сосудистыми забо-
леваниями в России. - М., 1995. - С. 4.; Савенков
М.П., Геоцков А.Л., Борщевская М.В. и др. При-
менение низкомолекулярного гепатина фраксипа-
рина, тиклида и дефибринации крови при медика-
ментозной реабилитации больных инфарктом
миокарда // Современное состояние и перспекти-
вы реабилитации больных сердечно-сосудистыми
заболеваниями в России. - М., 1995. - С. 30 - 31.).
Даний спосіб вибраний нами за прототипЗаявлений винахід і прототип співпадають
по слідуєчим ознакам: застосування фармако-
логічних засобів відразу ж після стаціонарного
етапу лікування та внутрішньопітальної ре-
абілітації хворих гострим ІМ. Однак ці препарати
вимагають застосування протягом багатьох
місяців і навіть років після перенесеного ІМ. Дуже
позначається в негативному плані і те, що ці засо-
би діють тільки в період їх застосування, пород-
жуючи лікарську залежність, «синдром скасуван-
ня» або «рикошету», в багато разів збільшуючи і

(19) UA (11) 35263 (13) A

обтяжуючи частоту, а також характер побічних явищ

В основу винаходу поставлене завдання збільшення тривалості життя хворих, що перенесли ІМ за рахунок усунення трьох головних клінічних синдромів у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом (ПК) - ангінозного, аритмічного та синдрому недостатності кровообігу (НК).

Поставлене завдання вирішене в способі реабілітації хворих, що передбачає, коли відразу ж після стаціонарного етапу лікування та внутрішньохпітальної реабілітації хворих гострим ІМ проводять спільне введення амінокислотно-поліпептидних препаратів (солкосеріл або актовегін) і анаболічних стероїдів (ретаболіл).

Новим у заявляемому винаході є:

- спільне застосування препаратів білково-синтетичного посилення (БСП) і анаболічних стероїдів

- у вказаних дозах

- часу їх застосування.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю заявляємих ознак і досягасим результатом можна пояснити наступним чином. Система тривалого (протягом двох років) застосування в пост-стаціонарному періоді у хворих ПК засобів БСП у вигляді поєднання (комбінованої фармакотерапії) курсового введення амінокислотно-поліпептидних препаратів (солкосеріл або актовегін) і анаболічного стероїду ретаболілу може розглядатися як "друге покоління" з посиленою дією серед засобів БСП, оскільки медикаментозна комбінація, що вивчалася нами, містить і гормоноподібний препарат - анаболічний стероїд ретаболіл, що в багатьох разів підвищує швидкість (зокрема, в міоцитах серцевого м'яза), і амінокислотно-поліпептидні препарати - так само стимулюючи внутрішньоклітинний синтез білка і до того ж являються пластичним матеріалом або "сировинним ресурсом" для посиленого синтезу білка на клітинному рівні. Репаративна дія засобів БСП в режимі тривалого призначення (до двох років) і ще більш довготривалого контролю (до п'яти років) проведена в теперішній роботі вперше. Підкреслимо також, що в теперішній роботі досліджувався в порівнянні ефект засобів БСП в двох градаціях по інтенсивності їх застосування (в "звичайному" режимі і в "особливо інтенсивному" режимі).

Спосіб здійснюється наступним чином:

Відразу ж після виписки зі стаціонару на протязі 30-45 днів хворі отримували відносно високі дози солкосерілу (або актовегіну) - по 8 мл на добу (внутрішньом'язово) з 2, 0 мл ретаболілу (внутрішньом'язово) 1 раз в 5-7 днів на протязі 8-9 тижнів.

Фактичну основу роботи склали комплексні динамічні клінічні спостереження та спеціальні дослідження у 105 чоловіків працездатного віку (група А), що перенесли гострий ІМ. Частина з них 45 (чоловік) отримувала на протязі 30-45 днів після виписки зі стаціонару відносно високі дози солкосерілу (або актовегіну) - по 8,0 мл на добу (внутрішньом'язово) з 2,0 мл ретаболілу (внутрішньом'язово) 1 раз в 5-7 днів на протязі шести тижнів. Така система лікування (реабілітації) після гострого ІМ розглядалася як сис-

тема БСП і позначалась як А-1 (45 чоловік) із вказаних 105 хворих 60 чоловік (підгрупа А-2) отримували лікування (реабілітацію) методом БСП по схемі особливо «інтенсивного» БСП, тобто ці хворі отримували солкосеріл (актовегін) в згаданих вище дозах на протязі 45 днів в поєднанні з ретаболілом протягом 60 днів (8-9 тижнів), причому такий курс (на протязі двох місяців) проводився 2 рази на рік (відразу ж після виписки хворого ІМ з стаціонару і у друге півріччя першого року спостереження); на другому році спостереження хворі в цій підгрупі знову двічі на рік отримували такі ж курси БСП. Таким чином, в підгрупі А-2 з особливо «інтенсивним» режимом БСП спеціальна медикamentозна реабілітація проводилася в пост-стаціонарному періоді спостереження на протязі чотирьох місяців щорічно протягом двох років.

Даний спосіб здійснювався на протязі 2 років у 105 хворих. Отримані при цьому дані відображені в таблицях 1,2 і 3.

У табл. 1 представлені дані про частоту виникнення повторного нефатального ІМ (ПНІМ) в порівнювальних групах.

Як видно з таблиці 1, ПНІМ мали місце у 4,1% хворих групи А (тобто хворих, що отримували засоби БСП), а в контрольній групі Б - у 9,4% хворих, в підгрупі А-2, ПНІМ на протязі року відмічені лише в 1,8% спостережень. Дані про частоту ПНІМ в різних групах хворих за даними за перші 2 роки спостереження сумарно: ПНІМ були за цей час зафіксовані у 23,0% хворих контрольної групи Б і лише у 9,5% в групі А-загальна (А-заг.), а в підгрупі А-2 (там, де засоби БСП застосовувалися в інтенсивному режимі) - у 5,4% хворих. На третьому році спостереження збереглися принципово ті ж відмінності в групах, при цьому ПНІМ у всіх групах спостереження фіксувалися багато рідше, ніж протягом першого і другого років після перенесення першого ІМ. Так, в контрольній групі Б за перший рік спостереження ПНІМ зафіксовані у 9,4% хворих, за другий рік - у 12,2%, всього за 2 роки - у 23,0%, а на третьому році - у 4,7%. У підгрупі А-2 ПНІМ відмічені на першому році спостереження у 1,8%, на другому році - у 3,6%, а загалом за 2 роки - у 5,4% хворих, а за третій рік - у 1,9% хворих.

Як видно з табл. 2, в групах, що порівнюються отримані статистично значущі відмінності показників, що характеризують щорічну смертність (летальність) хворих, що перенесли ІМ, залежну від системи постгоспітальної реабілітації. Так, до кінця першого року після виписки хворих з стаціонару в контрольній групі (Б) смертність становила 12%, а річне виживання - 88%. Разом з тим, в групі А загалом, тобто там, де застосовувалися засоби БСП, летальність хворих (що перенесли ІМ, протягом року становила 4,8% (померло 5 хворих з 105), що достовірно нижче, ніж в контрольній групі ($P < 0,05$). Виживання хворих цієї групи склало за рік 95,2% проти 88% в контролі, що також статистично значуще. Порівнювальні групи суворо рандомізовані за віком і показникам перебігу ІМ. Розглядаючи летальність на протязі першого року після перенесення ІМ розділено в двох підгрупах даної групи (в підгрупах А-1 і А-2), відмітимо достовірну різницю результатів на користь підгрупи з особливо інтенсивним режимом

реабілітації (підгрупи А-2). Так, в підгрупі А-1 показник смертності за рік становив 6,7% (а виживання - 93,3%), в підгрупі ж А-2 річна смертність становила 3,3% (померли двоє хворих з 60), а виживання за перший рік після перенесеного ІМ становила 96,7%, що може розглядатися як особливо високий позитивний результат реабілітації хворих ПК на протязі першого року.

На другому році спостереження і активної реабілітаційної тактики летальність знизилася у всіх трьох порівнювальних контингентах хворих. Так, якщо протягом перших 12 місяців після ІМ з 205 хворих групи А і контрольної групи Б померло 17 хворих (з них в групі А - 5 чоловік з 105, а в групі Б - 12 з 100), то втрати за другий рік спостереження склали в цілому 11 чоловік (в тому числі 8 - в контрольній групі Б і 3 - в групі А). Смертність за 2 роки разом склала в контрольній групі Б - 20 чоловік з 100, тобто 20%, а виживання після двох років - 80%. У групі А в цілому (А-заг.) ці результати значно відрізнялися (смертність за 2 роки - 7,6%, а виживання - 92,4%). Роздільно в підгрупі А-1 ті ж показники склали: смертність 11,1% (виживання 88,9%), що достовірно відрізняється від даних в контрольній групі (Б), особливо ж рельєфне зниження смертності протягом двох років після перенесеного ІМ досягнуто в підгрупі А-2: смертність за 2 роки - 5% (а "виживання" - 95%) - цей підсумок достовірно відрізняється як від аналогічних результатів в групі Б, так і від даних в підгрупі А-1.

За третій рік спостереження по всім трьом субконтинентам курированих хворих річна смертність різко знизилася в порівнянні з першим і другим роками. Так, якщо усього на першому році (з початкового контингенту 205 хворих груп А і Б) померло 17 чоловік, на другому році - 11 чоловік, то фатальний вихід на третьому році відмічався усього у п'яти чоловік. Зазначимо також, що, якщо на першому році спостереження летальні виходи відмічалися більш, ніж в 2 рази (2,5 рази) частіше в контролі, ніж в активно реабілітуємій групі А, на другому році компаративних спостережень - на принципово такому ж рівні відмінностей (летальні виходи в групі Б були в 2,8 рази вище, ніж в групі А), то на третьому році постінфарктної реабілітації це співвідношення мало виражену тенденцію до зниження (в групі Б втрат більше в 1,6 рази).

Як видно з табл. 3, система активної медикаментозної реабілітації, особливо в інтенсивному режимі, з використанням засобів БСП, яку отримували

хворі групи А, забезпечила в порівнянні з контролем (група Б) вельми значний і достовірний позитивний клінічний і, кажучи ширше, медико-соціальний ефект. Так, при контролі через 6 місяців після ІМ, в контрольній групі Б до праці повернулися 57,8% хворих, а в групі хворих, що отримували БСП - групи А - 76% пацієнтів. При цьому в підгрупі А-2 тобто в підгрупі «інтенсивного» застосування БСП показник повернення до праці становив 82,8%. До річного терміну контролю (особливо показовому) повернення до праці в контрольній групі Б становив 70,6%, а в групі А в цілому (А-заг.) - 90,8%, причому особливо в підгрупі А-2 (хворі, що отримували БСП в інтенсивному режимі) цей показник був на рівні 94,7%. Ту ж закономірність і ту ж спрямованість відмінностей між порівнюваними групами можна було бачити і по підсумках двох років спостереження: в контрольній групі Б повернення до праці становив 68,9%, в групі А-заг. - 87,4%, а в підгрупі А-2 - 92,9%. Принципово ті ж закономірності і співвідношення з постійним «лідерством» по ефекту відновлення працездатності в підгрупі А-2 і, навпаки, дуже значним відставанням в контрольній групі Б можна бачити і в інші терміни контролю.

Приклад конкретного виконання способу.

Хворий К.А.К., 39 років, історія хвороби № 1399/1/349/379, поступив в кардіологічне відділення МКЛ №3 15.04.91 з діагнозом: ІХС: гострий передньо-поширений ІМ. Кардіосклероз, НК І, гіпертонічна хвороба II ст. За час перебування в стаціонарі отримував гепарін, кордафен, сустак-форте, аспірин, трентал, фіноптін, ліпоева кислота, феназепам, клофелін, серміон. Виписаний з стаціонара 25.05.91. Відразу ж після виписки з стаціонара хворий отримував на протязі 45 днів солкосеріл (або актовегін) - по 8 мл на добу (внутрішньом'язово) в поєднанні з 2,0 мл ретаболіла (внутрішньом'язово) 1 раз в 5-7 днів протягом 60 днів (8-9 тижнів), при чому такий курс (протягом двох місяців) проводився 2 рази на рік (відразу ж після виписки хворого ІМ з стаціонара і у друге півріччя першого року спостереження); на другому році спостереження хворого знову двічі в рік отримував такі ж курси БСП. Після проведеного курсу лікування у хворого спостерігалися нормалізація кінцевого діастолічного об'єму і підвищення фракції викиду, а також зменшилися клінічні ознаки хронічної НК.

Таким чином, даний винахід вирішує поставлену задачу.

Таблиця 1

Частота ПНГМ в групах порівняння (А та Б) протягом 60 місяців спостереження

Термін спостереження	Основна група хворих (група А)			Група контролю Б
	Підгрупа А-1 (звичайний режим)	Підгрупа А-2 (інтенсивний режим)	Група А-заг.	
відразу ж після виписки з стаціонара	<u>45</u> 0	<u>60</u> 0	<u>105</u> 0	<u>100</u> 0
Через 6 місяців	<u>42</u> 1 (2,4%)	<u>58</u> 0	<u>100</u> 1 (1,0%)	<u>90</u> 3 (3,3%)
через 7-12 місяців	<u>41</u> 2 (4,9%)	<u>57</u> 1 (1,8%)	<u>98</u> 3 (3,1%)	<u>85</u> 5 (5,9%)
усього за 12 місяців	<u>41</u> 3 (7,3%)	<u>57</u> 1(1,8%)	<u>98</u> 4(4,1%)	<u>85</u> 8 (9,4%)
через 12-24 місяця	<u>39</u> 3 (7,7%)	<u>56</u> 2(3,6%)	<u>95</u> 5 (5,3%)	<u>74</u> 9 (12,2%)
за 2 роки разом	<u>39</u> 6(15,4%)	<u>56</u> 3 (5,4%)	<u>95</u> 9 (9,5%)	<u>74</u> 17(23,0%)
через 24-36 місяців	<u>34</u> 1 (2,9%)	<u>52</u> 1 (1,9%)	<u>86</u> 2 (2,3%)	<u>64</u> 3 (4,7%)
усього за 3 роки	<u>34</u> 7 (20,6%)	<u>52</u> 4 (7,7%)	<u>86</u> 11(12,8%)	<u>64</u> 20(31,3%)
за 36-60 місяців	<u>22</u> 1 (4,5%)	<u>44</u> 1 (2,3%)	<u>66</u> 2 (3,0%)	<u>50</u> 3 (6,0%)
за всі 60 місяців	<u>22</u> 8(17,8%)	<u>44</u> 5 (8,3%)	<u>66</u> 13(12,4%)	<u>50</u> 23 (23,0%)

Примітка: в чисельнику - число хворих, що спостерігалися, в знаменнику - число хворих, що перенесли ПНЕМ і процент до числа спостерігавшихся)

Таблиця 2

Смертність від серцево-судинних захворювань і їх ускладнень в групах хворих, що отримували засоби БСП, і в контрольній групі протягом 36 місяців після виписки з стаціонара

Термін спостереження	Групи хворих			
	А-1 (45 чоловік)	А-2 (60 чоловік)	А заг. (105 чоловік)	Група Б контрольна (100 чоловік)
до кінця першого року, за 12 місяців	3 чоловік 6,7% виживання 93,3%	2 чоловік 3,3% виживання 96,7%	5 чоловік 4,8% виживання 95,2%	12 чоловік 12,0% виживання 88,0%
за другий рік (12-24 місяців)	2 чоловік 4,4%	1 чоловік 1,7%	3 чоловік 2,9%	8 чоловік 8,0%
сума за перший і другий роки	5 чоловік 11,1% виживання 88,9%	3 чоловік 5,0% виживання 95,0%	8 чоловік 7,6% виживання 92,4%	20 чоловік 20,0% виживання 80,0%
смертність за 3 рік	1 чоловік 2,2%	1 чоловік 1,7%	2 чоловік 1,9%	3 чоловік 3,0%
смертність за 3 роки (36 місяців)	6 чоловік 13,3% виживання 86,7%	4 чоловік 6,7% виживання 93,3%	10 чоловік 9,5% виживання 90,5%	23 чоловік 23,0% виживання 77,0%

Примітка: за час спостереження у 1 чоловіка з 105 в групі А і 2 хворих з групи Б зафіксована летальність не від серцево-судинних захворювань, а від інших причин (у 1 випадку - рак шлунка, а у 2 - травми). Ці випадки не увійшли в статистику летальності, що приводиться в таблиці.

Дані про повернення до праці після перенесеного ІМ в групах порівняння (А та Б) протягом до п'яти років (60 місяців) спостереження

Терміни спостереження	Основна група хворих (група А), що отримували БСП			
	підгрупа А-1 (звичайний режим)	підгрупа А-2 (інтенсивний режим)	обидві підгрупи (А - заг.)	група контролю Б
початкове число хворих	45	60	105	100
через 6 місяців	<u>42</u> 28 (66,7%)	<u>58</u> 48 (82,8%)	<u>100</u> 76 (76,0%)	<u>90</u> 52 (57,8%)
через 12 місяців	<u>41</u> 35 (85,4%)	<u>57</u> 54 (94,7%)	<u>98</u> 89 (90,8%)	<u>85</u> 60 (70,6%)
через 24 місяці	<u>39</u> 31 (79,5%)	<u>56</u> 52 (92,9%)	<u>95</u> 83 (87,4%)	<u>74</u> 51 (68,9%)
через 36 місяців	<u>34</u> 24 (70,6%)	<u>52</u> 47 (90,4%)	<u>86</u> 71 (82,6%)	<u>64</u> 40 (62,5%)
через 60 місяців	<u>22</u> 15 (68,2%)	<u>44</u> 34 (77,3%)	<u>66</u> 49 (74,2%)	<u>50</u> 31 (62,0%)

П р и м і т к а в чисельнику вказується загальне число хворих (тє) або іншої групи або підгрупи, обстежених у вказані терміни, в знаменнику - число хворих даної групи або підгрупи, що повернулися до праці (в абсолютних числах і в відсотках до загального числа хворих в групі або підгрупі, останній показник приводиться в дужках).

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагарина, 101

(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03

