



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК<sup>7</sup> А61К31/727, А61К31/167, А61Р9/10

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: по данным на 27.01.2015 - прекратил действие

Пошлина:

(21), (22) Заявка: 2002132360/14, 02.12.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
02.12.2002

(45) Опубликовано: 10.07.2004

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: SU 1816458 А1, 23.05.1993. RU 2089168 С1, 10.09.1997. RU 2145487 С1, 20.02.2000. RU 2162356 С1, 27.01.2001. US 6121246 А, 19.09.2000. ГУКОВА С.Ю. Комбинированное лечение больных ишемической болезнью сердца с применением лазерного облучения крови и ингаляционного введения гепарина. Автореф. Дисс. кн. - М., 2000, с. 24.

(72) Автор(ы):  
Ляпустин Л.Ф. (RU),  
Хунафин С.Н. (RU),  
Лаврентьев Ю.А. (RU),  
Абдуллина Г.А. (RU)

(73) Патентообладатель(и):  
Государственное образовательное  
учреждение высшего  
профессионального образования  
Башкирский государственный  
медицинский университет (RU)

Адрес для переписки:  
450000, г.Уфа, Ленина, 3, Башгосмедуниверситет,  
патентный отдел

## (54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к неотложной кардиологии, и может быть использовано на догоспитальном этапе и в стационаре у больных для профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Прекардиальную блокаду проводят подкожным введением 20,0-30,0 мл местного анестетика с малыми дозами гепарина в зону наибольшей болезненности. Дополнительно осуществляют компрессию на подкожный инфильтрат до его исчезновения. При этом для профилактики гепарин вводят в дозе 50 МЕ/мл местного анестетика однократно, а для лечения - 120 МЕ/мл местного анестетика ежедневно не более двух раз в сутки на фоне антиангинальной терапии до стабилизации общего состояния. Способ позволяет более эффективно проводить профилактику и лечение больных ИБС за счет ранней ликвидации болевого синдрома, улучшить гемодинамику, дыхание и снизить количество осложнений. 2 з.п. ф-лы.

Изобретение относится к медицине, а именно к неотложной кардиологии, и может быть использовано на догоспитальном этапе и в стационаре у больных для профилактики и лечения ишемической болезни

сердца (ИБС).

ИБС в наше время остается основной и самой частой причиной смерти больных, несмотря на широкое применение аспирина,  $\beta$ -блокаторов, нитратов, антагонистов кальция и др.

Классический подход к профилактике и лечению ИБС заключается в применении медикаментозных препаратов, направленных либо на увеличение доставки кислорода к сердечной мышце, либо на уменьшение потребности миокарда в нем.

Стенокардия является одним из наиболее распространенных разделов ИБС, приводящих к выраженной инвалидизации и значительным экономическим затратам. Во всем мире имеется тенденция к росту распространенности ИБС и ее проявлений. Среди взрослого населения составляет около 10%, постепенно увеличиваясь с возрастом и достигая 20% среди лиц пожилого возраста. Хотя пожилые люди составляют 13% популяции, они принимают более 30% всех выписываемых препаратов, из которых основная доля приходится на **сердечно-сосудистые** средства (Hui K.K. Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics Edinburgh, UK. 1994, 1127-1136).

Однако возможности этих лекарственных средств нередко оказываются недостаточными для предупреждения развития стенокардии и острого инфаркта миокарда (ОИМ). Кроме того, дороговизна этих препаратов, наличие противопоказаний или развитие побочных явлений крайне ограничивают их широкое применение, создавая потенциальную угрозу развития инфаркта миокарда и ухудшая качество жизни.

Среди больных сахарным диабетом 15-35% страдают ИБС с 50% летальным исходом, что прямо связано с последствиями и осложнениями ИБС (2000 г.).

“Начиная с первой встречи врача на догоспитальном этапе с впервые заболевшими, указывают на важность правильной и своевременной оценки болевого синдрома в неотложной кардиологии. Остро преходящая недостаточность коронарного кровообращения чаще всего проявляется приступом сжимающих или давящих болей за грудиной, по левому краю грудины и в области сердца. Продолжительность приступа обычно в пределах 5-10 мин. Прием нитроглицерина не купирует, а во многих случаях и не ослабляет боли” (Медгазета, 1995, №69, с. 8). “Так, Sampson K. отметил, что из 100 больных стенокардией у 22 эффект от приема нитроглицерина был непостоянным, а у 10 вообще отсутствовал” (А.В.Сумароков с соавт. В кн.: Клиническая кардиология, 1995, с. 13) для дифференциальной диагностики стенокардии используют “признак Левина”: несколько пальцев или ладонь, прижатые больным к области грудины, являются характерными признаками, указывающими на ишемическую природу боли.

Общеизвестно, что некупированный болевой синдром вызывает кардиогенный шок, который может привести к смерти независимо от возраста и пола пациента. “Болевой синдром - патологический симптомокомплекс, возникающий как следствие некупированной или несвоевременно и неполностью купированной боли, которая вовлекает в патологический процесс многие жизненно важные функции организма, что может привести к развитию необратимых критических состояний. Лечение болевых синдромов, таким образом, требует последовательной коррекции всех жизненно важных функций на фоне эффективной аналгезии, что следует отнести к задачам не только анестезиологии, но и интенсивной терапии (В.Н.Цыбуляк с соавт., ж-л “Практическая медицина и реабилитация”, 1966, №1, с.5). “Аналгезия снижает адренергическую стимуляцию, благодаря чему ликвидируется артериолоспазм и улучшается микроциркуляция тканей” (Там же, с. 12).

Существующие рекомендации по обезболиванию при стенокардии и инфаркте миокарда подчас носят противоречивый характер и не у каждого больного могут дать оптимальный лечебный эффект.

До настоящего времени ни фармакологи, ни клиницисты, к огромному сожалению, не имеют универсального и эффективного препарата или метода для ликвидации болевого синдрома, лежащего в основе этиопатогенеза ИБС.

Во всех случаях при сердечном приступе требуется применение средств, затрудняющих свертывание крови. В настоящее время широко используется во всех клиниках мира гепарин, однако действие его до сих пор не до конца изучено.

Обезболивающий препарат у больных с ИБС должен обладать эффективным, быстрым и продолжительным действием, не угнетать функции внешнего дыхания и сердечной деятельности, улучшать коронарное, микрокровообращение и лимфообращение, обладать антиагрегатным и антитромботическим действием с восстановлением органной лимфоциркуляции и микроциркуляции.

“Для лечения кардиалгии широко используют наркотические анальгетики, ингаляционные наркотики, методы регионарной анестезии местными анестетиками, шейную вагосимпатическую блокаду, блокады звездчатого и верхних грудных симпатических узлов, за грудинную блокаду, субплевральную блокаду, спинномозговую и эпидуральную анальгезии.....наиболее действенным из существующих в настоящее время методов регионарной анестезии применительно к интенсивной терапии у больных с ангинозным статусом является эпидуральная блокада” (Ж-л "Скорая медпомощь", 2001, №1, с. 14-15).

“Многие авторы отдают предпочтение морфину и его производным как обезболивающим препаратам при инфаркте миокарда. При этом учитываются их положительные свойства: купирование боли и появление эйфории, венодилатирующий эффект, положительное влияние на функцию желудочков сердца при развитии синдрома левожелудочковой недостаточности. В то же время не учитывают нежелательные побочные эффекты. Морфин угнетает функцию внешнего дыхания, особенно у лиц с сопутствующими легочными заболеваниями или перенесенным нарушением мозгового кровообращения, вызывает брадикардию, тошноту и даже рвоту, угнетает моторную функцию желудка, кишечника и мочевого пузыря. При внутривенном струйном введении 20 мг морфина обезболивающее действие наступает не ранее чем через 10-15 мин, а полный обезболивающий эффект достигается лишь в 30% случаев. На догоспитальном этапе после введения морфина лицам 60 лет и старше у каждого третьего отмечалось угнетение функции внешнего дыхания, при этом не наступало полного обезболивания” (Медгазета, 1995, №69, с. 8).

Местные анестетики (м.а.) давно используют для лечения неотложных патологических состояний в кардиологии. “Их действие основано на прерывании афферентной импульсации на различных уровнях как вблизи места возникновения патологических импульсов, так и на пути их проведения. Фармакологические денервация и десимпатизация способны оказывать одновременное благотворное влияние на системы дыхания и кровообращения, так как основные источники формирования нервных сплетений сердца и легких едины” (Там же, с. 11).

Известно широкое применение антикоагулянтов прямого действия - гепарина как представителя нефракционированного гепарина (НФГ).

“Специфическая терапия антикоагулянтами по многим причинам сложна, требует постоянного контроля, дает значительное количество геморрагических осложнений. По мнению Г.Селье, введение гепарина может вызывать тромбо-геморрагический синдром” (Д.П.Павловский с соавт. Предупреждение гиперкоагуляции крови. Метод, рекомендации. Красноярск, 1978, с. 5).

Публикации последних лет особо подчеркивают, что “ Применение НФГ (гепарина) сопряжено с рядом практических трудностей в адекватной реализации антикоагулянтных свойств препарата, чему способствуют прежде всего его фармакологические особенности. Известно, что антикоагулянтный эффект гепарина часто непредсказуем в силу индивидуальных вариаций в связывании и,

соответственно, нейтрализации белками и клеточными элементами крови. Практически затруднительно обеспечить как минимум 2-х дневную внутривенную инфузию препарата, а также индивидуально контролировать эффективность вводимой дозы” (С.В.Шалаев с соавт. Низкомолекулярные гепарины в лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. Пособие для врачей, 2001 г., с. 6). Тактика дозирования гепарина при внутривенной инфузии изложена в отечественных публикациях: I. Н.А.Грацианский. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. II. Современное состояние проблемы лечения. Ж-л "Кардиология", 1997, №1, с. 8-23).

Суточные дозы гепарина при лечении ИБС составляют 15-20 тысяч МЕ. “К важнейшим нежелательным эффектам, ассоциирующимся с применением НФГ (гепарина), относится нередкая тромбоцитопения, а также развитие синдрома “отмены” и “реактивация нестабильной стенокардии после прекращения введения препарата” (P. Theroux et al., ж-л N. Engl. J. Med, 1992, 327, p. 141-145).

Основные недостатки (гепарина) (С.В.Шалаев с соавт., там же с. 6):

- практические сложности в достижении адекватного режима гипокоагуляции,
- необходимость индивидуального подбора дозы под контролем анализов гипокоагуляции,
- необходимость длительного (несколько суток) внутривенного введения,
- невозможность пролонгированного применения,
- “реактивация” болезни после прекращения инфузии.

Прототипом изобретения является эпидуральная блокада (ЭБ) как наиболее эффективная не только для снятия болевого синдрома, но и многофакторным позитивным действием на жизненно важные системы и органы человека.

“Показанием для применения ЭБ у больных с ИБС является выраженный болевой синдром. ЭБ вызывает прерывание афферентной патологической импульсации. Через 30-40 мин после введения м.а. происходит нормализация показателей гемодинамики: АД, ЧСС, увеличивается ударный объем, минутный объем сердца и сердечный индекс, уменьшается общее периферическое сопротивление, снижаются частота аритмии и фибрилляций, дыхание больных становится свободнее, уменьшается отдышка, выдох делается полным, уменьшается явление гипоксии, работа дыхания снижается, увеличивается дыхательный объем, минутный объем дыхания, жизненная емкость легких, увеличивается рН и  $P_a O_2$ , снижается  $P_a CO_2$ .

Несмотря на высокую эффективность эпидуральной аналгезии у больных с ИБС, широкого применения она не нашла из-за возможных серьезных осложнений и весьма сложной техники ее выполнения (В.А.Корячкин с соавт. в кн.: Спинальная и эпидуральная анестезия. С - Петербург, 2000, с. 63), что делает ее недоступной на догоспитальном этапе и в терапевтических стационарах.

Пункцию и катетеризацию эпидурального пространства выполняет квалифицированный врач на уровне Th3-Th4 грудных позвонков с введением 5-8 мл 2% раствора м.а. и блокадой от C5 до Th6. Длительность блокады 4-5 часов. Во время пункции можно повредить вену, перфорировать твердую мозговую оболочку и ввести м.а. в субарахноидальное пространство с получением тотального спинального блока и падения АД с общетоксическим действием м.а. При введении катетера он может выйти из эпидурального пространства, завязаться узлом или перегнуться, не позволяя тем самым введению м.а. и возможности разрыва катетера. После введения м.а. могут появиться кожный зуд, тошнота, рвота, головная боль, затрудненность мочеиспускания, а в дальнейшем - гнойный эпидурит.

Абсолютным противопоказанием к пункции и катетеризации эпидурального пространства является начатая антикоагулянтная и фибринолитическая терапия” (Там же, с. 70)

Технический результат - повышение эффективности профилактики и лечения больных ИБС за счет ранней ликвидации болевого синдрома, улучшения гемодинамики и дыхания, снижение количества

осложнений (стенокардия, ОИМ, смерть) и упрощение способа.

Данный технический результат достигается путем подкожного введения в прекардиальную область, в зону наибольшей болезненности местных анестетиков с малыми дозами гепарина с последующей компрессией на подкожный инфильтрат до полного его исчезновения.

Авторами из научно-медицинской и патентной литературы не обнаружено сведений о применении прекардиальной блокады для профилактики и лечения ИБС путем подкожного введения местных анестетиков (новокаин, тримекаин, лидокаин) в сочетании с малыми дозами гепарина или фраксипарина с образованием подкожного инфильтрата и последующей компрессией на область подкожного инфильтрата до полного его исчезновения.

Таким образом, предлагаемое изобретение соответствует критерию новизны.

Достижимый положительный эффект при использовании изобретения является не суммой положительных эффектов признаков способа, а представляет собой мультисимулянтную фармакологическую активность:

- быстро ликвидирует болевой синдром,
- ликвидирует синдром генерализованного свертывания лимфы,
- ликвидирует микротромбы,
- вызывает противосвертывающий эффект в лимфатической и кровеносной системах,
- ингибирует все фазы свертывания и активизирует фибринолиз,
- улучшает лимфообращение и микроциркуляцию,
- устраняет **сосудистые** спазмы,
- улучшает коронарное кровообращение улучшает гемодинамику и дыхание,
- увеличивает аэрацию артериальной крови,
- повышает устойчивость тканей к дефициту кислорода,
- повышает толерантность к гипоксии,
- способствует проникновению в клетку иона К и выходу из клетки иона Na,
- вызывает антилипимический эффект,
- ингибирует действия гистамина, серотонина,
- уменьшает проницаемость сосудов и тканей,
- стабилизирует пероксидазу лейкоцитов,
- активирует щелочную фосфатазу и эстеразу крови,
- угнетает влияние фумаразы, рибонуклеазы, сывороточной протеиназы и трипсина,
- обладает антиаллергическим действием и др.

Таким образом, заявляемое изобретение соответствует критерию: "изобретательский уровень".

В последние годы все шире применяют низкомолекулярные гепарины как наиболее эффективные по сравнению с гепарином. Нами использован фраксипарин как низкомолекулярный гепарин у 9-и больных со стенокардией. Статистически достоверных преимуществ НМГ (фраксипарин) перед НФГ (гепарин) не получено, видимо, потому, что гепарин сам представляет собой смесь мукополисахаридов, имеющих различный молекулярный вес от 12 тыс. до 15 тыс. дальтон. При химическом и/или ферментативном расщепления гепарина образуются более мелкие фрагменты, получившие название низкомолекулярные гепарины, которые преимущественно блокируют фактор X-а, имеющий значение на ранних стадиях образования тромба (С.В.Шалаев с соавт.; там же, с. 7).

Способ профилактики и лечения ИБС осуществляют следующим образом: больному с жалобами на **сердечно-болевой синдром** ("признак Левина") на догоспитальном этапе и/или в стационаре выполняют прекардиальную блокаду путем подкожного введения местного анестетика (новокаин, тримекаин или

лидокоин) 0,5% раствора в количестве 20,0-30,0 мл в зону наибольшей болезненности с гепарином по 50 МЕ/мл местного анестетика для профилактики (при стенокардии) однократно и по 120 МЕ/мл местного анестетика при лечении ИБС двукратно или однократно в сутки до стабилизации общего состояния. После каждого подкожного введения местных анестетиков с малыми дозами гепарина в прекардиальную зону образуется подкожный инфильтрат, на который производят слабую, слегка увеличивающуюся компрессию, например, внутренней поверхностью ладони с незначительным смещением подкожного инфильтрата к левому краю грудины до исчезновения подкожного инфильтрата. Эффективное обезболивание наступает через 4-6 мин.

Пример 1. Клинический случай. Больная Д., 58 лет, жительница Крайнего Севера, учитель. Вызывает скорую медицинскую помощь в связи с появлением болей за грудиной, колющего характера, одышки и общего дискомфорта, которые беспокоят ее на протяжении последних 3-х месяцев. Больная не курит. На Крайнем Севере проживает 11 лет. На время осмотра: жалобы на боли за грудиной колющего характера, появившиеся после незначительной физической нагрузки.

При осмотре: больная пониженного питания (рост 164 см, вес 62 кг), над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания в 1 минуту - 12, дыхание поверхностное. Тоны сердца чистые, АД 132/80 мм рт.ст. Пульс 88 в 1 минуту, ритмичен, удовлетворительного наполнения и напряжения.

При пальпации прекардиальной области определена наибольшая болезненность в середине грудины и слева от грудины. Поставлен диагноз: стенокардия напряжения.

С целью быстрой ликвидации болевого синдрома выполнена прекардиальная блокада (ПБ) путем подкожного введения 0,5% раствора лидокаина 20,0 мл с 1000 МЕ гепарина (50 МЕ/мл) в середину поверхности грудины с направлением иглы к левому краю грудины. После введения раствора лидокаина с гепарином образован инфильтрат в средней части грудины. Ладонью левой руки проводят легкую усиливающуюся компрессию на инфильтрат со смещением его к левому краю грудины до исчезновения инфильтрата с экспозицией до двух минут. Болевой синдром исчез на четвертой минуте.

Дыхание у больной стало углубленным - 12 дыханий в 1 минуту. АД 124/70 мм рт.ст., пульс уменьшился до 72 в 1 минуту.

При активном обследовании через две недели больная считает себя совершенно здоровой после однократной прекардиальной блокады, участвует в соревнованиях по волейболу.

Предложенный способ профилактики ИБС (стенокардии) позволял достичь положительных результатов у наших больных от однократного применения ПБ от 3-х суток до 3-х недель и более.

Пример 2. Клинический случай. Больной М. 72-летний мужчина, пенсионер. На момент вызова предъявлял жалобы на частые приступы сжимающих болей за грудиной и слева от нее с иррадиацией в левую руку. Болевой синдром возникает при минимальных физических нагрузках и во время сна.

В анамнезе: приступы сжимающих болей за грудиной появились 7 лет назад. Курит с детства, выкуривает более 20 сигарет в день. В возрасте 52 лет диагностирован хронический необструктивный бронхит. С тех пор постоянно беспокоит кашель со слизисто-гнойной мокротой. На протяжении последних 3-х лет страдает стенокардией, которая за последние 7 месяцев резко прогрессировала - со II -до IV функционального класса.

Антиангинальные препараты больной принимал нерегулярно и не находился под постоянным амбулаторным наблюдением врача.

При осмотре: общее состояние больного средней тяжести, признаков недостаточности кровообращения и нарушений ритма нет. Над легкими - перкуторный звук с коробочным оттенком. Аускультативно: над легкими жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы; тоны сердца умеренно приглушены, ритмичные, АД 168/106 мм рт.ст. ЧСС - 86 в 1 мин, ЧДД - 18 дыханий в 1 мин. На ЭКГ ишемическое снижение сегмента

ST на 1,2 mV в отведениях I, aVL, V3-V6.

При пальпации кожных покровов над областью сердца наивысшая точка болезненности определена на уровне III межреберья у левого края грудины.

Больному выполнена прекардиальная блокада 0,5% раствором лидокаина 26,0 мл с 3120 МЕ гепарина (120 МЕ/мл) путем подкожного введения в III межреберье слева, отступая на 1,5 см от грудины, с направлением иглы по III межреберью. На инфильтрат, возникший от введенного местного анестетика с гепарином в III межреберье, накладывают левую ладонь с легкой усиливающейся компрессией или подушечку с песком на 2 минуты. Болевой синдром абсолютно не исчез через 6 минут, тупые незначительные боли сохранились, хотя субъективно больной отмечал значительное улучшение. В связи с некупирующимися болями тупого характера больной госпитализирован. АД 156/98 мм рт.ст. ЧСС - 76 в 1 мин, ЧДД - 12 в 1 мин. На контрольной ЭКГ через 45 минут после ПБ депрессия ST уменьшилась на 0,8 mV.

В стационаре больной получал антиангинальные препараты с аспирином регулярно: изосорбид динитрат 100 мг/сутки, верапамил 0,24 мг/сутки и аспирин 125 мг в сутки. Ежедневно дважды в сутки проводят прекардиальную блокаду 0,5% раствором лидокаина по 30,0 мл с 3600 МЕ гепарина (120 МЕ/мл) с последующей компрессией ладонью или мешочком с песком на подкожный инфильтрат до полного его исчезновения в прекардиальной области. На 4-е сутки прекардиальную блокаду проводят ежедневно (однократно в сутки) на фоне комбинированной терапии в течение 4-х суток, исчезли приступы стенокардии в покое, во сне, возросла переносимость физических нагрузок. Больной стал совершать ежедневные прогулки. Больной совсем не отказался от приема одной таблетки нитроглицерина на прогулках из-за страха возможных появлений болей в области сердца. Выписан домой на 10-е сутки.

В этой ситуации назначение прекардиальных блокад позволило достичь улучшения качества лечения и выживаемости больных - за счет позитивных действий комбинации местных анестетиков с малыми дозами гепарина и компрессией на подкожный инфильтрат до исчезновения его в прекардиальной области.

Сложные ситуации в настоящее время достаточно часто ставят клиницистов в весьма затруднительное положение. Такие больные крайне плохо переносят антиангинальные активные препараты и требуют нестандартного подхода со стороны врача.

Применение прекардиальной блокады позволило проводить профилактику ИБС путем однократного использования ПБ при стенокардии с положительным результатом от 3-х суток до 3-х недель и более.

Лечение ИБС с двукратным применением ПБ в сутки, а затем однократным в сутки до получения стабильного клинического состояния больного.

Предлагаемый способ профилактики и лечения ИБС с помощью прекардиальной блокады местными анестетиками с малыми дозами гепарина и компрессией инфильтрата имеет значительные преимущества у больных в неотложной кардиологии, прост в исполнении, легко воспроизводим и при его использовании достигается указанный технический результат. Таким образом заявляемое изобретение соответствует критерию "промышленная применимость".

#### Формула изобретения

1. Способ профилактики и лечения ишемической болезни сердца путем блокады местными анестетиками, отличающийся тем, что проводят прекардиальную блокаду подкожным введением 20,0-

30,0 мл местного анестетика с малыми дозами гепарина в зону наибольшей болезненности и дополнительно осуществляют компрессию на подкожный инфильтрат до его исчезновения, при этом для профилактики гепарин вводят в дозе 50 МЕ/мл местного анестетика однократно, а для лечения - 120 МЕ/мл местного анестетика ежедневно не более двух раз в сутки на фоне антиангинальной терапии до стабилизации общего состояния.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве гепарина используют низкомолекулярный гепарин - фраксипарин.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве местного анестетика применяют лидокаин.