

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044878**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.10.09**

**(51)** Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**202191860**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.12.27**

---

**(54) L-ТРИЙОДТИРОНИН (Т3) ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ОСЛАБЛЕНИИ  
МИКРОСОСУДИСТОЙ ОККЛЮЗИИ**

---

**(31)** 19151064.3; 19386057.4

**(32)** 2019.01.09; 2019.12.16

**(33)** EP

**(43)** 2021.11.12

**(86)** PCT/EP2019/087056

**(87)** WO 2020/144073 2020.07.16

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЮНИ-ФАРМА КЛЕОН ЦЕТИС  
ФАРМАСЬЮТИКЛ ЛАБОРАТОРИЗ  
С.А.; ЦЕТИ ЮЛИЯ (GR)**

**(56)** US-A1-2011142947  
US-A1-2005059574  
WO-A1-9500135

ALEXANDER MDZINARISHVILI ET AL.:  
"Engineering triiodothyronine (T3) nanoparticle for  
use in ischemic brain stroke", DRUG DELIVERY  
AND TRANSLATIONAL RESEARCH, vol. 3,  
no. 4, 8 December 2012 (2012-12-08), pages  
309-317, XP055568569, Germany, ISSN: 2190-393X,  
DOI:10.1007/S13346-012-0117-8, figure 5  
WO-A1-02051403

**(72)** Изобретатель:  
**Пантос Константинос, Мурузис  
Йорданис (GR)**

**(74)** Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

---

**(57)** В изобретении описано применение L-трийодтиронина (Т3) в ходе нового лечения для ограничения или предотвращения микрососудистой окклюзии (MVO) после успешного первичного чрескожного коронарного вмешательства (PPCI) при развитии острого инфаркта миокарда с подъемом ST-сегмента (STEMI).

---

**B1**

**044878**

**044878**

**B1**

Настоящее изобретение относится к новым лечению и схеме лечения после успешного первичного чрескожного коронарного вмешательства (PPCI) при развитии острого инфаркта миокарда с подъемом ST-сегмента (STEMI) с целью ограничения или предотвращения развития микрососудистой окклюзии (MVO).

STEMI развивается при окклюзии большой эпикардиальной коронарной артерии вследствие атеросклеротического заболевания. Успешное PPCI восстанавливает кровоток в окклюзированной коронарной артерии. Однако в ходе реперфузии окклюзия может развиваться на уровне малых сосудов, то есть явление, известное как MVO, и таким образом кровоток нельзя восстановить во всем миокарде несмотря на успешное PPCI на крупных сосудах. MVO является преобладающим и частым осложнением после PPCI у пациентов с STEMI и связано с большим объемом инфаркта, плохим восстановлением функции желудочков и снижением выживаемости.

Острый инфаркт миокарда является основной причиной повышенной заболеваемости и смертности пациентов. Быстрое восстановление кровотока в окклюзированной эпикардиальной коронарной артерии с помощью первичного чрескожного коронарного вмешательства (PPCI) после острого инфаркта миокарда с подъемом ST-сегмента (STEMI) в настоящее время является наиболее эффективным способом лечения для снижения объема инфаркта миокарда и сохранения систолической функции левого желудочка. Однако уровни смертности и заболеваемости остаются значительными. Современные данные свидетельствуют о том, что такие показатели в основном связаны с развитием MVO и они связаны с неблагоприятным ремоделированием левого желудочка и худшими клиническими исходами. Золотым стандартом диагностики MVO является кардиальная магнитно-резонансная томография с контрастированием в течение 14 дней после STEMI. MVO у каждого пациента можно количественно определить как объем миокарда левого желудочка (LV) в процентах, который не характеризуется адекватной перфузией, несмотря на восстановление кровотока в окклюзированной крупной коронарной артерии.

MVO также можно оценить с помощью кинокоронарной ангиографии, неполной регрессии (разрешения) подъема сегмента ST, измеренной в ходе электрокардиографии и контрастной эхокардиографии миокарда. В настоящее время не существует эффективного лечения для предотвращения или сведения к минимуму тяжести MVO, и в настоящее время она считается необратимой.

Явление MVO относится к неспособности к реперфузии ранее ишемизированного миокарда при наличии открытой эпикардиальной коронарной артерии. MVO развивается почти у половины пациентов с STEMI после PPCI и ассоциируется с наихудшими исходами, независимо от объема инфаркта (J Thorac Dis. 10 (3): 1343-1346 (март 2018)). По данным мета-анализа 1025 пациентов с STEMI, которых подвергали реперфузии с помощью PPCI, и после кардиальной магнитной резонансной томографии с контрастированием (CMR), выполненной в течение первой недели, MVO была связана с состояниями при сочетании сердечной смерти, застойной сердечной недостаточности и повторного инфаркта миокарда с отношением рисков 3,74, тогда как объем инфаркта миокарда (MI) не определялся по данным многомерного регрессионного анализа Кокса после поправки на искажающие результаты факторы. Позднее в ходе мета-анализа с использованием данных отдельных пациентов из семи рандомизированных первичных испытаний PCI (n=1688 пациентов) состоянии MVO оценивали в течение 7 сут после реперфузии с помощью CMR с использованием визуализации с поздним усилением сигнала гадолинием (Eur Heart J. 14, 38 (47): 3502-3510 (декабрь 2017)). Состояние пациентов оценивали с использованием точки отсечения для MVO 0,47%, которая представляла собой медианное значение (у 50% пациентов величина составляла менее, а у 50% пациентов более этой величины). Повышенный коэффициент риска комбинированного критерия оценки в течение 1 года общей смертности или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью был обнаружен у пациентов с большой степенью MVO (выше медианы 0,47%). Этот эффект не зависел от объема инфаркта, возраста, пола, статуса курения и наличия гипертонии, гиперлипидемии и диабета.

Несмотря на наличие открытой эпикардиальной коронарной артерии после PPCI у пациентов с MVO существуют области продолжающейся гипоперфузии на уровне микроциркуляции. Терапевтические подходы, которые теоретически могли снизить MVO за счет обеспечения проходимости микроциркуляции, не дали результатов. Примечательно, что важные достижения в методах PCI (такие как аспирационная тромбэктомия или стратегия отсроченного стентирования) оказали ограниченное влияние на частоту MVO и связанные с ними исходы (J Thorac Dis; 10 (3): 1343-1346 (2018)). В последнее время было установлено, что высокие дозы интракоронарного аденозина и нитропруссид натрия не способны снизить объем MVO и MI в когорте из 247 реперфузированных пациентов с STEMI (Eur Heart J. 37: 1910-1919 (2016)). Некоторые экспериментальные исследования свидетельствовали о том, что индукция терапевтической гипотермии в течение нескольких минут после восстановления кровотока в коронарной артерии с проксимальной окклюзией значительно снижает число случаев невосстановленного кровотока, но не влияет на объем инфаркта.

В итоге, не существует эффективных способов лечения MVO у пациентов с STEMI.

Таким образом, не существует эффективных методов лечения MVO у пациентов с STEMI. В связи с этим в этой области существует безотлагательная необходимость в обоснованном исследовании новых методов лечения. В этом контексте настоящее изобретение относится к новому действию L-

трийодтиронина (Т3) на ограничение микрососудистой окклюзии у пациентов с STEMI после PPCI.

Однако в настоящее время введение тиреоидных гормонов (ТН) во всех случаях, включая острый инфаркт миокарда, исключено из-за давно распространенного мнения о том, что ТН может отрицательно влиять на ишемический миокард. Среди клиницистов существует сильное предубеждение рассматривать даже восстановление уровня ТН до нормального у пациентов с гипотиреозом и острым инфарктом миокарда. Фактически, в настоящее время считается, что использование ТН в этих условиях может увеличить частоту сердечных сокращений, что приводит к увеличению потребления кислорода и расхода энергии и, таким образом, может привести к ухудшению травмы миокарда и объема инфаркта. Более того, высокие уровни ТН связаны с увеличением развития аритмий, что является одной из причин ранней смертности у этих пациентов. В связи с этим ранние клинические исследования, такие как проект Sogonagu Drug Project в 1970-х гг., показали, что длительное введение высоких доз D-тироксина пациентам после острого инфаркта миокарда приводит к увеличению смертности. Эти данные привели в основном к очень осторожному применению ТН для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (CAD). Однако надежные эпидемиологические данные, показывающие, что вызванный стрессом низкий уровень Т3 связан с худшими исходами у пациентов с CAD, возродили исследовательский интерес к этой области. Согласно этим данным, был проведен ряд экспериментов для изучения эффективности долгосрочной ТН-заместительной терапии при восстановлении сердечной функции у животных с экспериментальным инфарктом миокарда. Было показано, что лечение близкими к физиологическим дозами ТН благоприятно ремоделирует постишемический миокард с благоприятными изменениями картины экспрессии тяжелой цепи миозина (МНС) (снижение экспрессии  $\beta$ -МНС и увеличение экспрессии  $\alpha$ -МНС), изменяет форму эллипсоида и улучшает фракцию выброса левого желудочка. Интересно отметить, что на модели инфаркта миокарда у мышей ТН-заместительная терапия приводила к восстановлению функции, в то время как продолжительное лечение высокими дозами ТН привело к увеличению смертности (Ann Transl Med. 6 (12): 254 (июнь 2018)).

В документах US 2011/0142947A1 и US 2005/0059574A1 описаны композиции Т3, пригодные для применения при остановке сердца, остановке сердца с отсутствием электрического тока сердца, кардиогенном шоке и острой сердечной недостаточности. Эти патологические состояния отличаются от инфаркта миокарда или ишемии и реперфузии миокарда. Фактически, у небольшой части пациентов с STEMI (5-10%) может произойти остановка сердца, кардиогенный шок и острая сердечная недостаточность.

В заявке WO 95/00135 и статье Mdzinarishvili A., Drug Deliv. and Transl. Res. 3:309-317 (2013), описано использование Т3 при ишемии центральной нервной системы и ишемическом инсульте мозга. Эти патологические образования полностью отличаются от MI или ишемии и реперфузии миокарда и в этом контексте полностью выходят за рамки настоящего изобретения.

В документе WO 02/051403 описано значение измеренных уровней Т3 в крови в качестве биомаркера для оценки прогноза у пациентов с инфарктом миокарда (индикатор смертности). Однако, в частности, в примере 1 описан обращенный Т3 (rT3), который представляет собой другую молекулу по сравнению с Т3, прежде всего, отсутствующий де-йодированный йод расположен во внутреннем кольце молекулы тироксина по сравнению с внешним кольцом Т3. В связи с этим обращенный Т3 неактивен.

Эффективность ТН-заместительной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда (AIM) была исследована в ходе недавних клинических испытаний в фазе II (исследование THIRST - EudraCT: 2009-010869-23). В этом рандомизированном контролируемом исследовании перорального введения Т3 с участием 37 пациентов с STEMI и низкими уровнями FT3 в сыворотке было показано, что Т3-заместительная терапия в течение 6 месяцев является безопасной и эффективной для снижения регионарной сердечной дисфункции. Фракция выброса левого желудочка и объем инфаркта миокарда, оцененные с помощью кардиальной магнитно-резонансной томографии (CMR), не показали никаких преимуществ. В этом испытании Т3 начинали вводить через 72 ч после начала развития STEMI, и препарат вводили три раза в сутки (максимальная дозировка 15 мкг/м<sup>2</sup>/сут). В ходе этих небольших испытаний было установлено, что нормализация уровней Т3 в сыворотке у пациентов с STEMI с низким уровнем циркулирующего Т3 является безопасной, если терапию Т3 начинали через несколько дней после острого события.

Потенциальный эффект раннего введения высокой дозы ТН (неотложное лечение) после индексного события также исследовали на экспериментальных моделях ишемии-реперфузии (I/R) с использованием изолированных препаратов сердца крысы. Таким образом, введение высоких доз Т3 (трийодтиронина) в начале реперфузии привело к усиленному постишемическому восстановлению функции и меньшему повреждению миокарда, на что указывает апоптоз. В этих условиях эксперимента *ex vivo* было установлено, что Т4 (L-тироксин) не оказывает действие на повреждение миокарда (Heart Fail Rev., 20(3):273-82 (май 2015)). На основе этих данных была запланирована фаза II испытаний (Thy-REPAIR - EudraCT: 2016-000631-40) для проверки этих результатов в клинической практике. В ходе испытаний Thy-REPAIR исследовали лечение высокими дозами Т3 (внутривенно, начиная немедленно после реперфузии) и продолжали лечение в течение 48 ч пациентов с передним или переднебоковым STEMI, которым проводили первичное PCI. Эти испытания представляли собой двойное слепое рандомизированное испытание. Пер-

вичной конечной точкой этого испытания являлось восстановление функции миокарда через 6 месяцев после индексного события, поскольку эта функция оценивалась с помощью кардиальной магнитно-резонансной томографии (CMR) при выписке и через 6 месяцев после острого инфаркта миокарда. В ходе таких испытаний исследовали также потенциальное действие ТЗ лечения на объем инфаркта и его ремоделирование, оценивая изменения объемов и геометрии левого желудочка (LV).

В ходе этого испытания были получены определенные результаты, которые привели к настоящему изобретению.

Изобретение прежде всего относится к L-трийодтирону для применения при лечении, как заявлено в прилагаемых пунктах формулы изобретения. В широком смысле настоящее изобретение относится к L-трийодтирону для применения при лечении микрососудистой окклюзии. В этом случае лечение MVO относится к ослаблению микрососудистой окклюзии по сравнению с пациентами, которым не вводили ТЗ. MVO оценивали как с использованием CMR, которую проводили через 7-12 сут после первичного чрескожного коронарного вмешательства (PPCI), так и по восстановлению подъема ST на электрокардиограмме (ЭКГ). Объем инфаркта и фракция выброса оценивали методом CMR. Объем инфаркта также оценивали ферментативным методом при измерении уровня тропонина в крови.

Настоящее изобретение прежде всего относится в лекарственному препарату, включающему трийодтиронин (ТЗ), введенный пациентам с инфарктом миокарда с подъемом ST-сегмента, которым осуществляют первичное чрескожное коронарное вмешательство (PPCI).

Настоящее изобретение прежде всего относится к применению раствора ТЗ, который вводят внутривенно в виде раствора с концентрацией ТЗ в интервале от 5 до 20 мкг/мл, прежде всего 10 мкг/мл.

Обычно лечение начинают с введения относительно высокой дозы после реперфузии. Доза для такого струйного введения может находиться в интервале от 0,7 до 0,9 мкг/кг. Таким образом с использованием раствора ТЗ, включающего 10 мкг L-трийодтиронина в 1 мл раствора, пациентам можно осуществлять струйное введение в течение 2-3 мин в объеме от 4,0 до 8,0 мл.

Такую струйную дозу можно вводить внутривенно.

После высокой струйной дозы пациентам можно осуществлять непрерывное введение ТЗ в течение 24-72 ч. Обычно пациентам осуществляют непрерывное введение ТЗ в интервале от 0,1 до 0,2 мкг/кг/ч.

Такие дозы рассматриваются как более высокие по сравнению с нормальным лечением пациентов с нарушенной функцией щитовидной железы (например, пациенты с гипотиреозом или гипотиреозидным отеком). Соответственно, и в ходе лечения в течение приблизительно 48 ч, пациенту с массой тела в интервале от 60 до 100 кг можно вводить в общей сложности от 350 до 600 мкг ТЗ. Эта доза в 8-12 раз выше по сравнению с дозой, использованной в испытаниях в третьей фазе (Thirst trial) для восстановления уровня ТЗ до нормального интервала.

### Описание фигур

На фиг. 1 указаны уровни трийодтиронина в сыворотке крови во время госпитализации у пациентов после острого инфаркта миокарда, которым вводили плацебо и ТЗ.

На фиг. 2 указана частота сердцебиения во время госпитализации пациентов с STEMI, которым вводили плацебо и ТЗ.

На фиг. 3 указана степень рубцевания в процентах левого желудочка (LV), оцененная с помощью кардиальной магнитно-резонансной томографии при выписке у пациентов с STEMI, которым вводили плацебо и ТЗ.

На фиг. 4 указано среднее значение MVO, измеренное методом кардиальной магнитной резонансной томографии при выписке у пациентов с STEMI, которым вводили плацебо и ТЗ.

На фиг. 5 указана доля пациентов в процентах с высокой степенью MVO у пациентов в группе, в которой вводили плацебо, и в группе, в которой вводили ТЗ. ТЗ значительно снижает процент пациентов с высокой степенью MVO.

На фиг. 6 представлена электрокардиограмма пациента с STEMI при поступлении (А) и после успешного PPCI (В). Следует обратить внимание на подъем ST в случае А (синие стрелки), показывающий наличие ишемии миокарда, и регрессию подъема ST (красные стрелки) в случае В, указывающее на восстановление кровотока. У пациентов с большой степенью MVO подъем сегмента ST на ЭКГ после PPCI не восстанавливается, что указывает на стойкую ишемию миокарда.

На фиг. 7 указана регрессия подъема ST в процентах (%) на ЭКГ, полученных при поступлении пациентов и после PPCI в группе, в которой вводили плацебо, и в группе, в которой вводили ТЗ.

На фиг. 8 указаны уровни тропонина в течение времени у пациентов с STEMI, которым вводили плацебо и ТЗ.

На фиг. 9 представлена корреляция сердечной функции (фракция выброса через 6 месяцев) и объема инфаркта, измеренные методом CMR в группе плацебо. Согласно предыдущим исследованиям существует строгая обратная зависимость.

На фиг. 10 представлена корреляция сердечной функции (фракция выброса через 6 месяцев) и объема инфаркта, измеренные методом CMR в группе, в которой пациентов лечили ТЗ. Сердечная функция не связана со степенью повреждения, что указывает на другой патофизиологический процесс.

На фиг. 11 показано, что анализ методом CMR не позволяет выявлять различие объема инфаркта

(степень повреждения) в группе плацебо и группе Т3.

На фиг. 12 показана фракция выброса (EF) левого желудочка, оцененная методом эхокардиографии в различные моменты времени у пациентов с STEMI, которым вводили плацебо и Т3.

На фиг. 13 показаны фракция выброса (EF) левого желудочка и конечно-диастолический (LVEDVi) и конечно-систолический объемы (LVESVi) левого желудочка, оцененные методом кардиальной магнитно-резонансной томографии (CMR) при выписке пациентов с STEMI, которым вводили плацебо и Т3.

На фиг. 14 показаны фракция выброса левого желудочка и конечно-диастолический (LVEDVi) и конечно-систолический объемы (LVESVi) левого желудочка, оцененные методом кардиальной магнитно-резонансной томографии (CMR) через 6 месяцев у пациентов с STEMI, которым вводили плацебо и Т3.

Практикующий клиницист может ознакомиться со следующим объяснением и таблицами, в которых показана схема дозировки при введении Т3 в зависимости от массы тела пациента.

Таблица 1. Схемы дозировки при инъекции раствора Т3 в дозе 10 мкг/мл в соответствии с массой тела пациента

Масса тела пациента	Струйное введение в течение 2-3 мин	Непрерывное введение в течение 24 ч (скорость насоса 10,4 мл/ч)
62 кг (миним.)	5,0 мл (50 мкг Т3)	17 мл (170 мкг Т3) в 233 мл NaCl 0,9%
66 кг	5,5 мл (55 мкг Т3)	18 мл (180 мкг Т3) в 232 мл NaCl 0,9%
70 кг	5,5 мл (55 мкг Т3)	19 мл (190 мкг Т3) в 231 мл NaCl 0,9%
74 кг	6 мл (60 мкг Т3)	20 мл (200 мкг Т3) в 230 мл NaCl 0,9%
77 кг	6 мл (60 мкг Т3)	21 мл (210 мкг Т3) в 229 мл NaCl 0,9%
81 кг	6,5 мл (65 мкг Т3)	22 мл (220 мкг Т3) в 228 мл NaCl 0,9%
85 кг	7,0 мл (70 мкг Т3)	23 мл (230 мкг Т3) в 227 мл NaCl 0,9%
89 кг	7,0 мл (70 мкг Т3)	24 мл (240 мкг Т3) в 226 мл NaCl 0,9%
92 кг	7,5 мл (75 мкг Т3)	25 мл (250 мкг Т3) в 225 мл NaCl 0,9%
>95 кг (макс.)	7,5 мл (75 мкг Т3)	26 мл (260 мкг Т3) в 224 мл NaCl 0,9%

Ниже представлен другой пример для клинициста.

Пациенту массой тела 77 кг вводили внутривенным струйным вливанием в течение 2-3 мин в дозе 6 мл раствора Т3 с концентрацией 10 мкг/мл (всего 60 мкг Т3) после начала реперфузии в ходе первичного PCI. В последствии и в течение следующих 24 ч, пациенту вводили раствор, состоящий из 21 мл раствора Т3 для инъекции с концентрацией 10 мкг/мл (всего 210 мкг Т3), разбавленного в 229 мл 0,9% NaCl, который вводили с помощью насоса с постоянной скоростью потока 10,4 мл/ч. Последнюю стадию повторяли в течение еще 24 ч, таким образом общее количество Т3, введенное пациенту с начала лечения, составляло 480 мкг. В табл. 2 суммировано общее количество Т3, введенное каждому пациенту с начала лечения.

Таблица 2. Общее количество Т3, введенное каждому пациенту после лечения в течение 48 ч

Масса тела пациентат	Общая доза Т3, введенная в течение 48 ч
62 кг (миним.)	390 мкг
66 кг	415 мкг
70 кг	435 мкг
74 кг	460 мкг
77 кг	480 мкг
81 кг	505 мкг
85 кг	530 мкг
89 кг	550 мкг
92 кг	575 мкг
>95 кг (макс)	575 мкг

Очевидно, что настоящее изобретение основано на неожиданном открытии того, что с использованием схемы дозировки, как представлено в настоящем изобретении (высокая доза Т3 выше любых назначений заместительной терапии гипотиреоза), снижается степень микрососудистой окклюзии (MVO). В настоящее время MVO после реперфузии считается важным прогностическим фактором выживания таких пациентов независимо от объема инфаркта. Таким образом любое снижение MVO может снизить процент смертности у пациентов с STEMI, которые проходят курс лечения с использованием PCI.

В ходе испытаний трийодтиронин использовали в форме раствора Т3® для инъекций с концентрацией 10 мкг/мл, причем в каждом флаконе содержится 150 мкг L-трийодтиронина в общем объеме 15 мл. Лекарственный препарат представляет собой прозрачный бесцветный раствор, содержащий активную субстанцию, лиотиронин натрия (Liothyronine sodium), и другие ингредиенты, включая декстран 70, 1 н. NaOH и воду для инъекций. Лиотиронин натрия синтезировали in vitro. Лекарственный препарат можно также поставлять в лиофилизированной форме и разбавлять его водой для инъекций или физиологическим раствором непосредственно перед применением.

## Пример 1.

№	Название ингредиента(ов)	Количество/1 мл
	Активный ингредиент:	
1.	Лиотиронин натрия	10,0 мкг
	Другой ингредиент (ты)	
1.	Декстран 70	60,0 мг
2.	NaOH 1 н.	Достаточное количество до pH 10
3.	Вода для инъекции	Достаточное количество до 1,0

Введенная доза составляла 0,8 мкг/кг, которую вводили внутривенным струйным введением, начиная сразу после успешного открытия «виновного» сосуда (перекрытие которого приводит к инсульту (инфаркту)) в гемодинамической лаборатории и с последующим вливанием в дозировке 0,113 мкг/кг/ч внутривенно в течение 48 ч. Введение лекарственного средства значительно увеличивало уровни ТЗ в сыворотке через 24 и 48 ч (5,5 (0,5) нг/мл и 4,5 (0,5) нг/мл соответственно по сравнению с 0,79 (0,06) нг/мл и 0,76 (0,06) нг/мл в группе плацебо,  $p < 0,01$ ). Такое лечение повышало уровни ТЗ в сыворотке значительно выше нормального диапазона в течение 72 ч и позволяло вернуться к норме при выписке (день 7, фиг. 1).

Введение высокой дозы ТЗ приводит к незначительному увеличению частоты сердечных сокращений в течение первых 3 дней (рис. 2). В отличие от общепризнанного мнения было установлено, что при введении ТЗ несмотря на возможное увеличение потребления кислорода, увеличения объема инфаркта (IS) не наблюдается, (фиг. 3).

Неожиданно был выявлен важный и удивительный результат настоящего исследования по данным стандартной кардиальной магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением, которая включает определение средней микрососудистой окклюзии и частоты развития микрососудистой окклюзии у этих пациентов. Фактически, кардиальная магнитная резонансная томография с гадолинием представляет собой золотой стандарт для обнаружения MVO у пациентов с STEMI. У каждого пациента с MVO можно количественно определить долю миокарда левого желудочка (LV) в процентах, в которой не происходит адекватная перфузия, несмотря на восстановление кровотока в окклюзированной крупной коронарной артерии.

Действительно, наблюдалось снижение степени средней микрососудистой окклюзии у получавших ТЗ пациентов с STEMI по данным CMR при выписке (через 7-12 дней после явления, фиг. 4).

Заболеваемость MVO оценивали с использованием значения 0,47% в качестве порогового значения для пациентов с большой и малой степенью MVO, как описано ранее. Этот анализ проводили дополнительно и полученные данные являются убедительными доказательствами влияния ТЗ на MVO. В группе плацебо ( $n=9$ ) большая степень MVO наблюдалась у 56% пациентов, что соответствует ранее опубликованным сообщениям в литературе. Неожиданно было установлено, что в группе пациентов, получавших ТЗ ( $n=12$ ), большая степень MVO наблюдалась только у 25% пациентов,  $p=0,05$  (фиг. 5).

Эти неожиданные результаты в отношении MVO были также подтверждены другими измерениями. Изменения подъема ST на электрокардиограммах до и после PPCI, измеренные как восстановление ST (%), строго коррелируют со степенью MVO (фиг. 6). Действительно, полученные ранее данные свидетельствуют о том, что неполная регрессия подъема сегмента ST после PPCI у пациентов с STEMI отражает наличие микрососудистой дисфункции и дисфункции левого желудочка, особенно у пациентов с инфарктом левой передней нисходящей артерии (LAD).

Было установлено, что средняя регрессия подъема ST после PPCI повышается в группе ТЗ по сравнению с группой плацебо (фиг. 7). По данным измерений, средняя регрессия подъема ST составляет 34% в группе плацебо по сравнению с 54% в группе, получавшей ТЗ ( $p=0,05$ ). Эти измерения предоставляют убедительные доказательства влияния ТЗ на MVO.

В течение времени уровни тропонина в крови в основном являются показателем повреждения миокарда. Согласно настоящему изобретению, уровни тропонина аналогичны в группах ТЗ и плацебо, что указывает на аналогичный объем инфаркта в соответствии с данными CMR. Таким образом, очевидно, что влияние ТЗ на MVO не зависит от объема инфаркта (фиг. 8).

Соответственно, лечение с использованием ТЗ связано с улучшением сердечной функции при выписке и через 6 месяцев. Этот эффект, согласно полученным авторами изобретения данным, скорее объясняется влиянием ТЗ на MVO, чем объемом инфаркта. Как показано на фиг. 9, функциональное восстановление через 6 месяцев в группе плацебо в значительной степени зависит от объема инфаркта. Таким образом, больший объем инфаркта приводит к более низкому функциональному восстановлению через 6

месяцев. Это соответствует известному уровню техники.

Неожиданно было установлено, что в группе Т3 (фиг. 10) восстановление функции не зависит от повреждения миокарда и указывает на новое действие Т3 на ишемический миокард (то есть действие на MVO). До сих пор этот конкретный эффект Т3 на заживление (восстановление) миокарда после ишемического/реперфузионного повреждения не был описан ни одним экспериментальным или клиническим исследованием.

Интересно отметить открытие того факта, что хотя данные CMR ясно указывают на сходство объема инфаркта в группе плацебо и группе Т3 (см. фиг. 11), эхокардиографические данные свидетельствуют об улучшении фракции выброса LV у получавших Т3 пациентов с STEMI, непосредственно и позднее после индексного события (см. фиг. 12).

Дополнительное доказательство улучшения функции миокарда благодаря лечению Т3 были продемонстрированы по величинам фракции выброса левого желудочка (EF%), конечного диастолического (LVEDVi) и конечного систолического (LVESVi) объемов левого желудочка, по данным CMR в группе Т3 и группе плацебо при выписке (фиг. 13).

Аналогичным образом, улучшение сердечной функции у получавших Т3 пациентов сохранялось через 6 месяцев (фиг. 14).

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение L-трийодтиронина (Т3) для лечения микрососудистой окклюзии (MVO) коронарной артерии, причем лечение MVO начинают после первичного чрескожного коронарного вмешательства (PPCI), где PPCI осуществляют у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом ST-сегмента (STEMI).

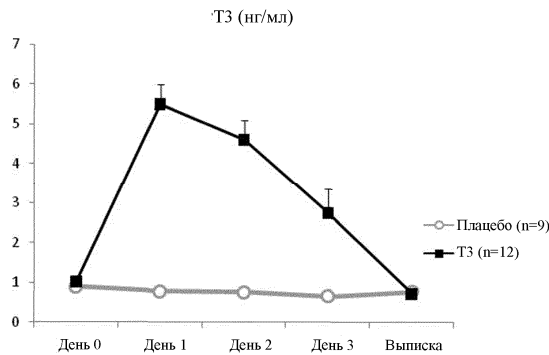
2. Применение по п.1, где MVO измеряется с помощью кардиальной магнитной резонансной томографии.

3. Применение по п.1 или 2, где Т3 вводят внутривенно в виде раствора с концентрацией Т3 в интервале от 5 до 20 мкг/мл.

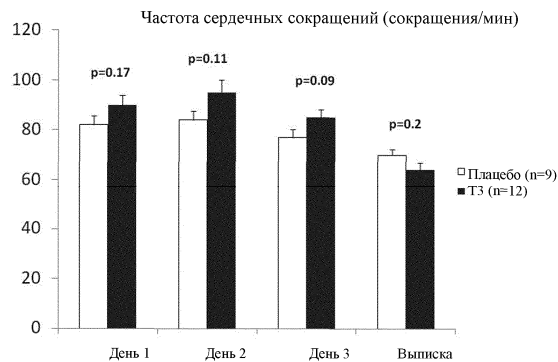
4. Применение по п.3, где пациенты получают исходную струйную инъекцию в дозе от 0,7 до 0,9 мкг Т3 на кг массы тела пациента.

5. Применение по п.3 или 4, где пациенту после струйной инъекции осуществляют непрерывное введение в интервале от 0,1 до 0,2 мкг/кг/ч.

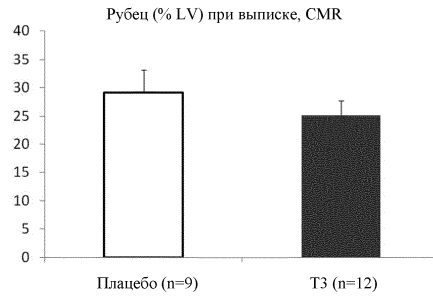
6. Применение по пп.3-5, где пациенты получают всего от 350 до 600 мкг Т3 в течение приблизительно 48 ч.



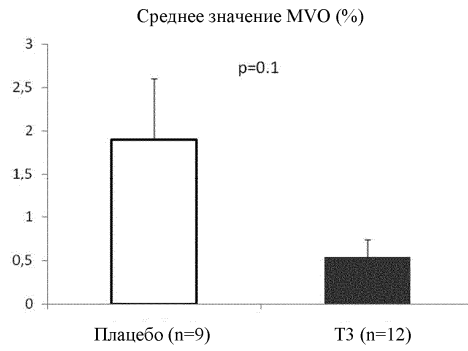
Фиг. 1



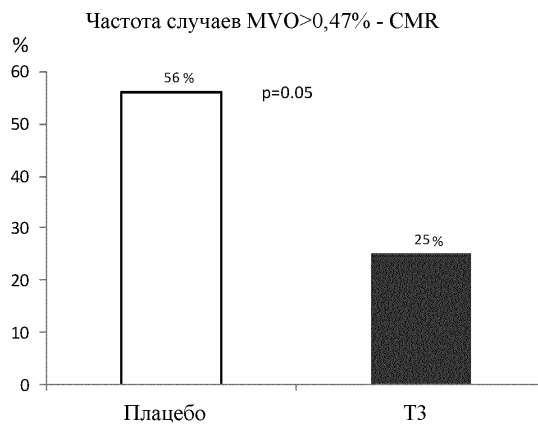
Фиг. 2



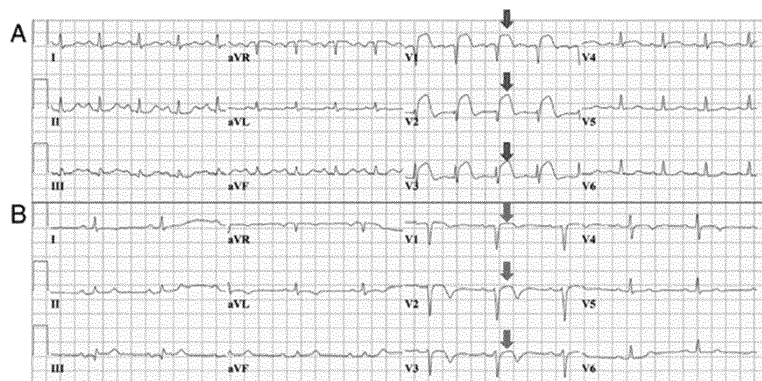
Фиг. 3



Фиг. 4



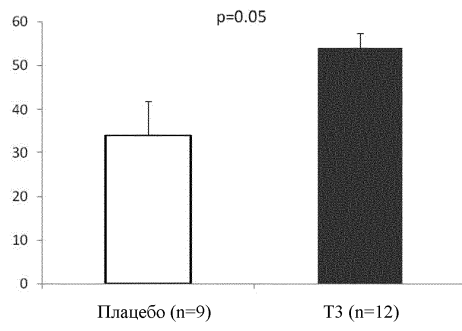
Фиг. 5



Фиг. 6

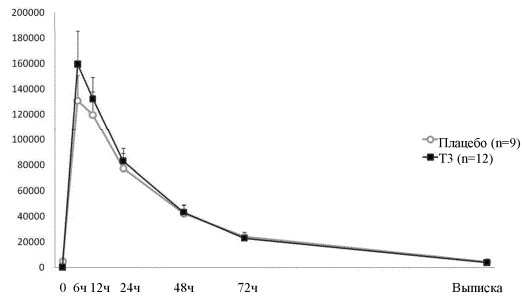


Регрессия подъема ST после PCI (%)



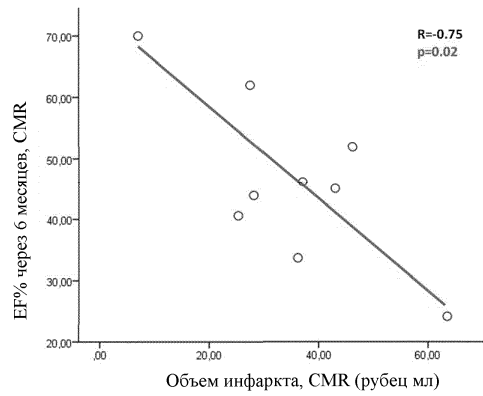
Фиг. 7

Тропонин, часы (пг/мл)



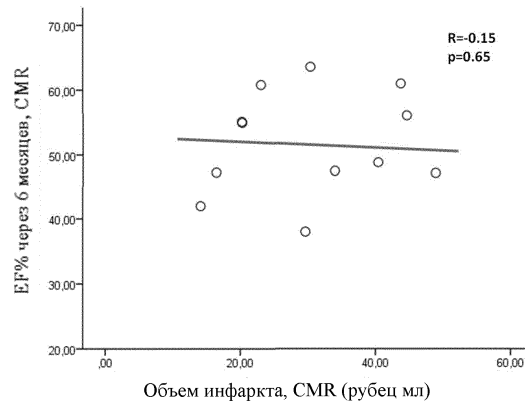
Фиг. 8

Группа плацебо (n=9)

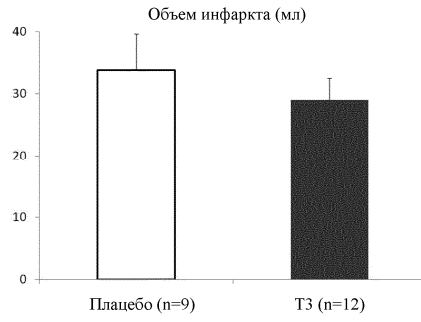


Фиг. 9

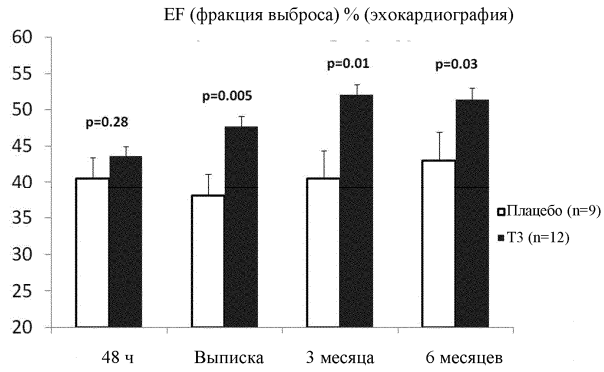
Группа T3 (n=12)



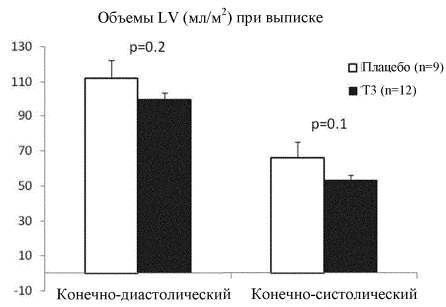
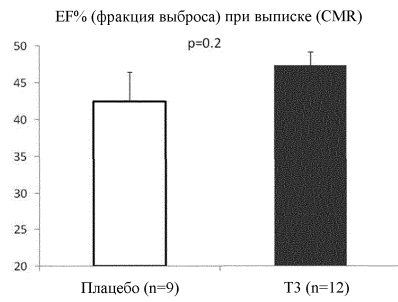
Фиг. 10



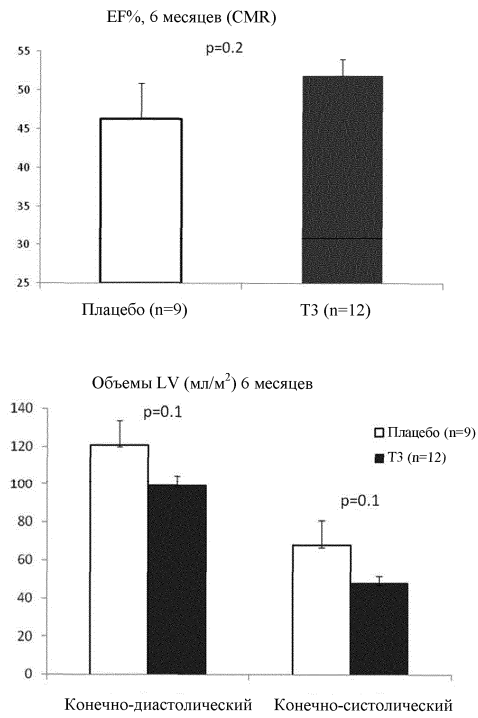
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14

