



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **64437** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/68 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ВТОРИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ В ОСІБ ЛІТНЬОГО ВІКУ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

1

2

(21) u201104001

(22) 04.04.2011

(24) 10.11.2011

(46) 10.11.2011, Бюл.№ 21, 2011 р.

(72) ЛІШНЕВСЬКА ВІКТОРІЯ ЮРЬЄВНА, БОДРЕЦЬКА ЛАРИСА АНАТОЛІЙВНА, БРЮЗГІНА ТЕТЯНА СЕМЕНІВНА, САМОЦЬ ІРИНА АНАТОЛІЙВНА
(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ ІМ. Д. Ф. ЧЕБОТАРЬОВА" НАМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб діагностики вторинної резистентності до ацетилсаліцилової кислоти в осіб літнього віку, що включає стандартну агрегатометрію за методом Born G. для визначення рівня агрегаційної активності тромбоцитів, який **відрізняється** тим, що додатково визначають вміст арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів від загальної кількості жирних кислот і при значенні менше 16 % діагностують вторинну резистентність до ацетилсаліцилової кислоти.

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології і може бути використаний для діагностики резистентності до ацетилсаліцилової кислоти у хворих із серцево-судинною патологією, переважно осіб похилого віку.

Актуальність корисної моделі обумовлена з'ясуванням високою (до 30-40 % випадків) частотою резистентності (нечутливості) тромбоцитів пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи до ацетилсаліцилової кислоти (АСК), яка є «золотим стандартом» антиагрегантної терапії. Нечутливість до антитромбоцитарної терапії значно погіршує ефективність лікування хворих, підвищує ризик розвитку у них гострих судинних подій (інфарктів та інсультів) і скорочує тривалість їх життя.

Незважаючи на високу прогностичну значущість аспірино-резистентності, стандартні методи діагностики цього стану відсутні. Основною причиною діагностичних труднощів є велика кількість механізмів розвитку резистентності до АСК, як первинних, так і вторинних (генетичні, метаболічні, пов'язані із міжклікарськими взаємодіями та багато інших) що значно ускладнює пошук універсального способу діагностики резистентності до АСК. Особливо складним це питання є в осіб літнього віку у яких вторинна аспірино-резистентність в майже 60 % випадків пов'язана із дефіцитом арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів (внаслідок порушення функціонування ферментів, регулюючих утворення арахідонової кислоти із попередників).

Для цих пацієнтів не є чутливим найбільш поширений і найбільш стандартизований спосіб діагностики аспірино-резистентності за допомогою ви-

вчення in vitro впливу арахідонової кислоти, як індуктора агрегації, на рівень агрегаційної активності тромбоцитів (Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease Eur Heart J 2007;28:1702-1708). При низькому рівні арахідонової кислоти, який спостерігається в мембранах тромбоцитів людей літнього віку, активація кров'яних пластинок відбувається альтернативними шляхами (не через синтез тромбоксану A2, рівень якого при недостатньому рівні субстрату для синтезу знижений) і тому відповідь тромбоцитів на індукцію агрегації арахідоновою кислотою у таких пацієнтів не відображає реальний рівень активності кров'яних пластинок, а проведення тестів, які б дозволили визначити загальну активність тромбоцитів в даному методі не передбачено, що є недоліком.

Аналогічні недоліки має також широко відомий спосіб діагностики аспірино-резистентності за допомогою визначення рівня стабільного метаболіту тромбоксану (2,3-dinor-TxB2) в сечі (Patrono C, Ciabattini G, Pugliese F, Pierucci A, Blair IA, FitzGerald GA Estimated rate of thromboxane secretion into the circulation of normal humans. J Clin Invest 1986;77:590-594).

Найбільш близьким до запропонованого способу є Спосіб діагностики аспірино-резистентності за допомогою оцінки активності НАД-НАДФ-системи тромбоцитів (Патент RU2348041). Цей спосіб дозволяє дослідити наявність загальної активації кров'яних пластинок, не обмежений ви-

(13) **U**

(11) **64437**

(19) **UA**

значенням лише одного шляху активації тромбоцитів. Однак застосування цього способу має недоліки, пов'язані із деструкцією тромбоцитів в процесі активації. Очевидно, що оцінити метаболічні процеси в зруйнованих тромбоцитах неможливо.

Таким чином, в основу корисної моделі покладено задачу створення більш досконалого способу діагностики вторинної резистентності до АСК в осіб літнього віку. Основою даного способу є одночасне визначення рівня арахідонової кислоти, як показника вторинної резистентності до АСК, в мембранах тромбоцитів та рівня агрегаційної активності тромбоцитів *in vitro*.

Спосіб здійснюється наступним чином: агрегаційна активність тромбоцитів вивчається на двоканальному лазерному аналізаторі, оцінюється рівень індукованої АДФ (кінцева концентрація 5 мкмоль/л), адреналіном (кінцева концентрація 1 мкмоль/л) та арахідоновою кислотою (кінцева концентрація 0,5 мг/мл) агрегації. При виявленні підвищеного рівня агрегаційної активності тромбоцитів проводиться вивчення спектру жирних кислот ліпідів мембран тромбоцитів газохроматографічним методом в ізотермічному режимі. Кількісну оцінку спектру жирних кислот розраховують методом нормалізації площин в процентному співвідношенні.

Приклад 1. Пацієнт К., 72 роки. Діагноз: ІХС: післяінфарктний кардіосклероз (2002). СН II-A. Приймає АСК в дозі 100 мг на добу протягом 8 років. В результаті обстеження отримані наступні результати: рівень агрегаційної активності тромбоцитів: адреналін-індукованої - 46 % (норма до 20 %), АДФ-індукованої - 56 % (норма до 20 %), індукованої арахідоновою к-тою - 7 % (норма до 20 %). Рівень арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів - 7,8 % від загальної кількості жирних кислот (норма 16 %). Висновок: підвищення загальної активності тромбоцитів свідчить про наявність резистентності до АСК, яка, згідно з результатами визначення рівня арахідонової кислоти, є вторинною, пов'язаною із дефіцитом арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів.

Приклад 2. Пацієнт Л., 74 роки. Діагноз: ІХС: стабільна стенокардія III ф. к. СН II-A. Приймає АСК в дозі 100 мг на добу протягом 2 років. В ре-

зультаті обстеження отримані наступні результати: рівень агрегаційної активності тромбоцитів: адреналін-індукованої - 13 % (норма до 20 %), АДФ-індукованої - 16 % (норма до 20 %), індукованої арахідоновою к-тою - 17 % (норма до 20 %). Рівень арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів - 17,8 % від загальної кількості жирних кислот (норма 16 %). Висновок: отримані дані свідчать про збережену чутливість до АСК.

Приклад 3. Пацієнт Т., 73 роки. Діагноз: ІХС: стабільна стенокардія III ф. к. Гіпертонічна хвороба II ст. Ризик високий. СН II-A. Приймає АСК в дозі 100 мг на добу протягом 5 років. В результаті обстеження отримані наступні результати: рівень агрегаційної активності тромбоцитів: адреналін-індукованої - 57 % (норма до 20 %), АДФ-індукованої - 58 % (норма до 20 %), індукованої арахідоновою к-тою - 29 % (норма до 20 %). Рівень арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів - 15,8 % від загальної кількості жирних кислот (норма 16 %). Висновок: отримані дані свідчать про наявність резистентності до АСК, не пов'язаної із змінами рівня арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів (мають інші механізми розвитку).

Отриманим способом обстежено 150 хворих на ІХС. З них у 67 хворих діагностовано резистентність до АСК: у 44 хворих - вторинна, пов'язана із дефіцитом арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів; у 23 хворих - не пов'язана із змінами рівня арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів.

Перевагою запропонованого способу є висока діагностична точність. Означений спосіб дозволить оцінити загальну активність тромбоцитів на тлі терапії АСК, а також визначити наявність вторинної резистентності до АСК в осіб літнього віку, хворих на ІХС, пов'язаної із дефіцитом арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів та призначити відповідне лікування.

Впровадження запропонованого засобу дозволить оптимізувати діагностику вторинної резистентності до АСК, що буде сприяти покращанню якості лікування серцево-судинної патології у людей різного віку. Запропонований спосіб може бути використаний в клініко-діагностичних закладах та установах системи охорони здоров'я.