

Изобретение относится к медицине, в частности к кардиологии, и может быть использовано в стационарных и амбулаторных условиях для подбора адекватного индивидуального лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Известен способ определения показаний к назначению антагонистов кальция больным ИБС (см. а.с. № 1292730, МПК А 61 В 5/02) - прототип, заключающийся в определении содержания кальция в плазме и в эритроцитах до начала лечения. При соотношении содержания кальция в плазме крови и эритроцитах 1 - 1,55 считают показанным лечение антагонистами кальция (АК) и прогнозируют положительный эффект лечения в 94 % случаях.

Недостаток прототипа заключается в сложности способа исследования плазмы и эритроцитов крови, предусматривающего метод плазменной фотометрии с использованием дорогостоящего ацетилена. Кроме того, использование метода плазменной фотометрии требует специальных защитных мероприятий от ультрафиолетового излучения и воздействия продуктов сгорания ацетилена. Точность способа составляет 94 %.

Задача изобретения: упрощение способа при сохранении точности исследования.

Для решения поставленной задачи авторами предложен способ, включающий исследование крови, при проведении которого в двух пробах эритроцитов определяют активность Са-АТФ-азы калориметрическим методом, причем первую пробу

принимают за контрольную, а во вторую пробу перед исследованием добавляют ингибитор кальмодулина. При увеличении активности Са-АТФ-азы во второй пробе по сравнению с величиной этого показателя в контрольной пробе назначают антагонисты кальция (АК).

Выбор авторами изобретения Са-АТФ-азы в качестве критерия адекватности лечения антагонистами кальция позволяет упростить способ по сравнению с прототипом при сохранении точности исследования. Это обусловлено тем, что для нормальной жизнедеятельности любой клетки необходимо поддержание на клеточной мембране ионных градиентов, в частности градиента ионов  $\text{Ca}^{2+}/\text{Ca}_i/\text{Ca}_e$ , где  $\text{Ca}_e$  -внеклеточная концентрация ионов кальция,  $\text{Ca}_i$  - внутриклеточная концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  ммоль/л. Как известно, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  являются универсальным внутриклеточным посредником - регулятором. Значительная часть энергии, вырабатываемой клеткой, расходуется на выброс ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из цитоплазмы на создание и поддержание кальциевого градиента.

Одним из механизмов, осуществляющих выведение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из клетки, в частности эритроцитов, является кальциевый насос мембран, использующий для этих целей энергию АТФ.

Биохимическим показателем активности кальциевого насоса эритроцитов является связанный с мембраной фермент Са-АТФ-аза эритроцитов. Эффективное функционирование этого фермента на внутренней и наружной поверхности мембран эритроцитов способствует постоянному наличию кальциевого градиента  $\text{Ca}_i(\text{Ca}_e)$ , являющийся производным от уровня Са-АТФ-азы. Поэтому для определения показаний к назначению антагонистов кальция больным ишемической болезнью сердца (ИБС) представляется целесообразным в качестве критерия выбрать активность Са-АТФ-азы эритроцитов, что повышает чувствительность способа исследования.

Одним из регуляторов активности Са-АТФ-азы эритроцитов является кальмодулин - термостабильный белковый регулятор. Использование высокоспецифического ингибитора кальмодулина - R 24571 (кальмидазолиум) позволило выявить неоднозначную реакцию Са-АТФ-азы эритроцитов на R 24571. Проведенные исследования показали, что у части больных ИБС ингибитор кальмодулина активизирует Са-АТФ-азу эритроцитов, у остальных больных кальмодулин снижает активность Са-АТФ-азы. Было установлено, что антиангинальная активность антагонистов кальция была высокой в группе больных, у которых кальмодулин активизирует Са-АТФ-азу. В то же время у больных, у которых кальмодулин снижает активность Са-АТФ-азы, клинический эффект АК отсутствовал.

Использование калориметрического метода для осуществления предложенного способа способствует упрощению процесса исследования и улучшению условий труда по сравнению с методом плазменной фотометрии по прототипу.

Применение данного способа в широкой медицинской практике позволяет упростить методику исследования и сократить срок лечения в стационаре до 16-17 дней благодаря выбору адекватной терапии с момента поступления больного в стационар.

Заявляемый способ осуществляют следующим образом:

1. До начала лечения производят забор венозной крови и разделяют эритроциты на две пробы, причем первую пробу принимают за контрольную.
2. Добавляют во вторую пробу ингибитор кальмодулина - кальмидазолиум, например R 24571, доводя его концентрацию до 2 ммоль в пробе.
3. Определяют в двух пробах активность Са-АТФ-азы калориметрическим методом.
4. Назначают антагонисты кальция при увеличении активности Са-АТФ-азы относительно величины этого показателя в контрольной пробе.

Возможность осуществления предложенного способа показана на примерах.

Пример 1. Больной К., 50 лет. Клинический диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения и покоя, III функциональный класс. Постинфарктный (1984) и атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II ст. Недостаточность кровообращения (НК) II А степени.

По данным коронарографии: правый тип коронарного кровообращения, сужение на 75 % просвета в проксимальном отделе передней межжелудочковой ветви, на 50 %

- в проксимальном отделе огибающей ветви. По данным велоэргометрии (ВЭМ) толерантность к физической нагрузке - 50 Вт за 3 мин. Пороговая реакция: боль за грудиной

- 2 балла, депрессия сегмента ST до 1,5 мм в V4-5 отведениях по ЭКГ. Потребность в нитроглицерине за одну неделю -30+4 таблетки.

По предложенному способу у больного натошак производят забор крови из вены о количестве 2 мл и

разделяют ее на две пробы. Первую пробу принимают за контрольную, а во вторую пробу добавляют кальмодулин, доводя его концентрацию до 2 ммоль в пробе. Определяют калориметрическим методом в двух пробах активность Са-АТФ-азы по известной методике (см. В.В. Петруняка, Е.Л. Северина и др. // Биохимия. - 1989. - Т. 54. - № 6. - С. 974 - 979).

Результаты исследования: в контрольной пробе активность Са-АТФ-азы составляет  $250 \pm 16$  мкм Р/л эритроцитов мин., во второй пробе  $308 \pm 18$  мкм Р/л эритроцитов мин., т.е. наблюдается увеличение активности Са-АТФ-азы по сравнению с величиной этого показателя в контрольной пробе. Поэтому больному К. был назначен антагонист кальция - нифедипин в средней терапевтической дозе.

После двухнедельного курса лечения у больного повысилась толерантность к физической нагрузке до 75 Вт. Пороговые реакции: боль за грудиной - 1 балл без признаков ишемии миокарда на ЭКГ. Потребность в приеме нитроглицерина за одну неделю уменьшилась до 7 + 2 таблеток.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Оптимальный критерий к назначению АК больным ИБС по предложенному способу дает возможность повысить терапевтический эффект при индивидуальном подходе к выбору медикаментозных средств.

Пример 2. Больной 3., 52 лет. Клинический диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения, III функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (1986). Гипертоническая болезнь II ст. Н К I ст. По данным коронарографии: правый тип коронарного кровообращения, сужение на 75 % просвета в средней трети передней межжелудочковой артерии, локальный стеноз (на 50 %) в проксимальном отделе огибающей ветви. Толерантность к физической нагрузке - 50 Вт за две минуты, по данным ВЭМ. Пороговые реакции: боль за грудиной

- 2 балла, депрессия сегмента ST до 2 мм в V4 - 6 отведениях. Потребность в нитроглицерине за одну неделю - 32+5 таблеток.

По предложенному способу у больного натошак производят забор венозной крови в количестве 2 мл, которое разделяют на 2 пробы, причем первую из них принимают за контрольную. Во вторую пробу добавляют кальмодулин, доводя его концентрацию до 2 ммоль. Проводят биохимическое исследование крови, в процессе которого в двух пробах калориметрическим методом определяют активность Са-АТФ-азы по известной методике.

Результаты исследования: в контрольной пробе активность Са-АТФ-азы равна  $260 \pm 14$  мкм Р/л эритроцитов мин. и во второй пробе -  $200 \pm 12$  мкм Р/л эритроцитов мин., т.е. наблюдается уменьшение значения биохимического критерия по сравнению с величиной этого показателя в контрольной пробе.

Больному 3. был назначен АК - нифедипин в средней терапевтической дозе. После двухнедельного курса лечения АК был подтвержден отрицательный терапевтический эффект: толерантность к физической нагрузке не повысилась. Этот показатель также не изменился после увеличения дозы нифедипина. Потребность в приеме нитроглицерина за одну неделю существенно не уменьшилась ( $30 \pm 5$  таблеток).

Больному 3. были подобраны другие адекватные медикаментозные средства, т.к. лечение АК ему не показано.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Предложенный способ обеспечивает упрощение методики биохимического исследования и может прогнозировать терапевтический эффект при назначении антагонистов кальция.

В таблице показано преимущество предложенного способа по сравнению с известным.

Контрольные показатели	Способы	
	Предложенный	Известный
1. Точность способа, %	95	94
2. Необходимость использования дорогостоящего оборудования и химических реактивов	Нет необходимости, т.к. используют калориметрический метод исследования, не требующий дорогостоящего оборудования	Необходимость использования плазменной фотометрии и баллонов с ацетиленом

Продолжение таблицы

Контрольные показатели	Способы	
	Предложенный	Известный
3. Необходимость специальных защитных мероприятий в процессе исследования	Нет необходимости	Необходимость осуществлять защиту от УФ-излучения и воздействия продуктов сгорания ацетилена в процессе исследования