



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46803 (13) U
(51) МПК (2009)
A61B 8/02
A61B 8/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ БАЛАНСУ ВАЗОКОНСТРИКТОРНИХ І ВАЗОДИЛАТОРНИХ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ СИСТЕМ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

1

(21) u200906395
(22) 19.06.2009
(24) 11.01.2010
(46) 11.01.2010, Бюл.№ 1, 2010 р.
(72) МАЛЮКОВА НАТАЛІЯ ГЕОРГІЇВНА
(73) ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
(57) Спосіб визначення балансу вазоконстрикторних і вазодилаторних нейрогуморальних систем при хронічній серцевій недостатності, що включає реєстрацію електричної збудливості серця і обчислення показників кардіоінтервалограми: мода (Мо), амплітуда моди (АМо), варіаційний розмах (ΔX), індекс вегетативної рівноваги (ІВР)

2

$= \text{АМо} / \Delta X$, який відрізняється тим, що показники кардіоінтервалограми визначають до і через 2 години після перорального прийому 200 мг інгібітору фосфодіестерази агапурину, причому при початково переважно зниженому (або нормальному) показнику ІВР (контроль $209,0 \pm 26,0$) і його збільшенні через 2 години після прийому 200 мг агапурину більш ніж на 15 % баланс нейроендокринних систем оцінюють як зміщений у бік вазоконстрикторних, а при вихідному переважно збільшеному (або нормальному) показнику ІВР і його зниженні після прийому агапурину більш ніж на 15 % - вазодилаторних нейрогуморальних систем.

Корисна модель стосується медицини, а саме, терапії, і може бути використана у визначенні балансу вазоконстрикторних і вазодилаторних нейрогуморальних систем при хронічній серцевій недостатності (ХСН).

Баланс вазоконстрикторних і вазодилаторних нейрогуморальних систем при ХСН має велике значення, тому що характеризує загальний нейроендокринний статус і ступінь дисфункції ендотелію, є одним з найважливіших факторів розвитку і прогресування ХСН, що визначають ригідність і рефрактерність до терапії, прогноз і плин захворювання, тому встановлення цього балансу важливо в клінічній практиці для своєчасного виявлення наявних порушень і їх корекції та призначення відповідного лікування.

Відомий спосіб оцінки балансу вазоконстрикторних і вазодилаторних нейрогуморальних систем здійснюється за допомогою визначення окремих показників активності ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС), симпато-адреналової (САС), антидіуретичної систем (АДС), ендотеліну, натрій-уретичного пептиду (НУП), брадикініну, простагліну. При перевазі підвищеної активності РААС, САС, АДС, ендотеліну, діагностують зсув балансу у бік вазоконстрикторних, а при високій активності контрегуляторних систем: НУП, брадикініну, простагліну - у бік вазодилаторних ней-

рогуморальних систем [Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность. Руководство для врачей. 5-е изд., переработанное и дополненное. - М: Практическая медицина, 2008. - 414 с. - С.394].

Спільною суттєвою ознакою аналога і корисної моделі, що заявляється, є така:

- визначення балансу вазоконстрикторних і вазодилаторних нейрогуморальних систем шляхом дослідження ендокринних регуляторних механізмів.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що численні біологічні і радіоімунологічні методики потребують реактивів і устаткування, відповідної не доступній кожній лікувальній установі апаратури, комерційних наборів для радіоімуноаналізів, пункції вени для забору крові і не використовуються у практичній медицині в зв'язку з коштовністю і недоступністю. Крім того, визначення окремих показників нейро-ендокринного статусу, істотно порушеного в умовах ХСН, не дозволяє виявити вплив нейрогуморальних систем на діяльність органів і систем.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб оцінки балансу вегетативної нейро-ендокринної системи за допомогою кардіоінтервалографії, який полягає у наступному: по електрокардіограммі (ЕКГ) досліджують тривалість 50-100 послідовних інтервалів

(13) U

(11) 46803

(19) UA

R-R. Обчислюють наступні показники: мода (Mo) - значення кардіоінтервала, що найбільш часто зустрічається, амплітуда моди (Амо) - число кардіоінтервалів, які відповідають Мо, виражене в % загального числа кардіоциклів масиву, варіаційний розмах (ΔX) - різниця між максимальним і мінімальним значеннями тривалості інтервалів у даному масиві кардіоциклів, індекс напруги (IH) = $A \text{ Mo} / 2 \times \text{Mo} \times \Delta X$. При значеннях $\Delta X < 0,15$, $A \text{ Mo} \rightarrow 50$, $IH \rightarrow 200$ діагностується перевага симпатичної, а при значеннях $\Delta X \rightarrow 0,30$, $A \text{ Mo} < 30$, $IH < 50$ - парасимпатичної вегетативної нервової системи [Бавевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин СМ. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. - С.74-75.].

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- дослідження балансу нейро-ендокринної системи шляхом реєстрації електричної збудливості серця і обчислення показників кардіоінтервалограм.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що використовується для оцінки балансу тільки вегетативної нейро-ендокринної системи і не може бути застосований для встановлення балансу вазоконстрикторних і вазодилататорних нейрогуморальних систем при ХСН.

Встановлено, що баланс між вазодилататорними і вазоконстрикторними нейро-гуморальними системами здійснюється системою циклічних нуклеотидів: циклічним аденозинмонофосфатом (цАМФ) і циклічним гуанозинмонофосфатом (цГМФ), що є внутрішньоклітинними посередниками як вегетативної нервової системи, так і інших різних гормонів і біологічно активних речовин. ЦАМФ і цГМФ здатні стимулювати синтез білків, змінювати активність ферментів і проникність мембран. При цьому ланками цього ланцюга реакцій, що визначають її специфічність для даного регулятора стосовно даного виду клітин, є ланка взаємодії регулятор-рецептор і ланка білків, що фосфорилуються під дією активованих цАМФ протеїнкіназ. Реципрокність взаємодії двох різних месенджерних систем цАМФ і цГМФ і зсув їх функціональної рівноваги здійснюється за допомогою неселективних форм фосфодіестерази. Застосування інгібіторів фосфодіестерази супроводжується зміною співвідношення цАМФ і цГМФ, що залежить від вихідної концентрації гормонів-вазоконстрикторів і вазодилататорів і обумовлених їм збільшенням концентрації кальцію в клітинах та електричної збудливості провідної системи серця, що дає можливість встановлювати баланс вазодилататорних і вазоконстрикторних нейрогуморальних систем за даними кардіоінтервалограм в залежності від прийому інгібітору фосфодіестерази агапуріну.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки доступного способу визначення балансу вазоконстрикторних і вазодилататорних нейрогуморальних систем шляхом реєстрації електричної збудливості серця і обчислення показників кардіоінтервалограм до і після призначення інгібітору фосфодіестерази агапуріну, що дозволить встановлювати баланс вазоконстрикторних і вазодилата-

торних нейро-гуморальних систем за даними ЕКГ у будь-якій лікувальній установі.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі оцінки балансу нейроендокринних систем шляхом реєстрації електричної збудливості серця і обчислення показників кардіоінтервалограм: мода (Mo) - значення кардіоінтервала, що найбільш часто зустрічається, амплітуда моди (А Мо) - число кардіоінтервалів, які відповідають Мо, виражене в % загального числа кардіоциклів масиву, варіаційний розмах (ΔX) - різниця між максимальним і мінімальним значеннями тривалості інтервалів у даному масиві кардіоциклів, індекс вегетативної рівноваги (IBP) = $A \text{ Mo} / \Delta X$, новим є те, що показники кардіоінтервалограм визначають до і через 2 години після перорального прийому 200мг інгібітору фосфодіестерази агапуріну. Причому при початково переважно зниженому (або нормальному) показнику IBP (контроль $209,0 \pm 26,0$) і його збільшенні через 2 години після прийому 200мг агапуріну більш ніж на 15% баланс нейро-ендокринних систем оцінюють як зміщений убік вазоконстрикторних, а при вихідному переважно збільшеному (або нормальному) показнику IBP і його зниженні після прийому агапуріну більш ніж на 15% - вазодилататорних нейро-гуморальних систем.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому:

Проведеними дослідженнями встановлено, що відносини показників активності найважливіших нейро-гуморальних систем (РААС, АДС, НУП) тісно корелюють з показниками кардіоінтервалограм, що дозволяє встановлювати зміни балансу вазоконстрикторних і вазодилататорних нейрогуморальних систем за даними звичайної ЕКГ і призначати з урахуванням отриманих результатів диференційовану патогенетичну терапію ХСН. Використання пропонованого методу дозволить виявити ступінь збереження нейрогуморальних компенсаторних механізмів, визначити вагу і прогноз захворювання.

Пропонований спосіб дослідження не вимагає спеціального устаткування і навичок і дозволяє здійснювати його при наявності звичайної ЕКГ. Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних впливів дозволить установлювати баланс вазоконстрикторних і вазодилататорних нейрогуморальних систем в хворих ХСН у будь-якій лікувальній установі, і, тим самим, підвищити ефективність діагностики і лікування цього захворювання.

Спосіб здійснюють таким чином.

За даними ЕКГ визначають тривалість 50-100 послідовних інтервалів R-R, обчислюють наступні показники: мода (Mo) - значення кардіоінтервала, що найбільш часто зустрічається, амплітуда моди (А Мо) - число кардіоінтервалів, які відповідають Мо, виражене в % загального числа кардіоциклів масиву, варіаційний розмах (ΔX) - різниця між максимальним і мінімальним значеннями тривалості інтервалів у даному масиві кардіоциклів, індекс вегетативної рівноваги (IBP) = $A \text{ Mo} / \Delta X$ до і через 2 години після прийому 200мг агапуріну. Причому при початково переважно зниженому (або нормальному) показнику IBP (контроль $209,0 \pm 26,0$) і його збільшенні через 2 години після прийому 200мг

агапуріну більш ніж на 15% баланс нейроендокринних систем оцінюють як зміщений у бік вазоконстрикторних, а при вихідному переважно збільшеному (або нормальному) показнику IBP і його зниженні після прийому агапуріну більш ніж на 15% - вазодилаторних нейро-гуморальних систем.

Приклад 1. Хворий Б., 38 років, історія хвороби №1055, діагноз: ревматизм, неактивна фаза, стеноз устя аорти, ХСН 1ст. За даними кардіоінтервалограми: до прийому 200мг агапуріну IBP-340,9 (контроль 209,0±26,0), через 2 години після прийому агапуріну IBP-181,8 (зниження на 46,7%). При радіоімунологічному дослідженні активність реніну плазми (АРП)-7,2нг/мл/час (контроль 5,72±0,6нг/мл/час), концентрація альдостерону у плазмі крові (КАП)-482,5пг/мл (контроль - 136,9±12,7пг/мл), вазопресину - 0,078пг/мл (контроль - 0,7±0,1пг/мл), натрій-уретичного пептиду (НУП) - 170,9 фмоль/мл (контроль - 30,8±7,9фмоль/мл). Спочатку збільшений IBP і позитивна динаміка цього показника після прийому агапуріну свідчить про достатню активність конфронтуючих вазоконстрикторним вазодилатор-

них нейро-гуморальних систем, що підтверджується наявністю при підвищеній активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи високого рівню НУП і низької концентрації вазопресину.

Приклад 2. Хворий Г., 74 років, історія хвороби №4889, діагноз: ішемічна хвороба серця: стенокардія напруги, функціональний клас Ш, ХСН ПБ-Ш ст., екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія, варикозне розширення вен нижніх кінцівок. При аналізі кардіоінтервалограми до прийому 200мг агапуріну IBP-19,5 (контроль 209,0±26,0), через 2 години після прийому агапуріну IBP-254,55 (підвищення на 1203,4%). При радіоімунологічному дослідженні АРП-5,168нг/мл/час (контроль 5,72±0,6нг/мл/час), КАП-333,9пг/мл (контроль - 136,9±12,7пг/мл), рівень вазопресину - 2,0пг/мл (контроль - 0,7±0,1пг/мл), НУП-25,4 фмоль/мл (контроль - 30,8±7,9фмоль/мл). Баланс вазоконстрикторних і вазодилаторних нейро-гуморальних систем за даними кардіоінтервалограми і результатами тесту з агапуріном характеризується як зміщений у бік переваги вазоконстрикторних систем, що підтверджується збільшенням КАП і плазматичного АДГ при рівні НУП у межах контролю.