

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до кардіології, та може бути використаний у стаціонарних умовах для об'єктивного відбору груп хворих на гострий інфаркт міокарду (ГІМ) з прихованою (латентною) серцевою недостатністю і визначення показів для лікування бета-адреноблокаторами цієї категорії хворих.

Серцева недостатність (СН) є найбільш частим ускладненням інфаркту міокарда в гострому і віддаленому періодах та супроводжується високою летальністю. Тому своєчасне виявлення та лікування цього ускладнення є самостійною клінічною задачею.

Препарати з групи бета-адреноблокаторів є на теперішній час признаними засобами лікування хворих ГІМ і входять в состав комплексної стандартної терапії інфаркту міокарда. Але до теперішнього часу не визначені покази для призначення того чи іншого бета-блокатора у хворих на ГІМ з прихованою серцевою недостатністю та без неї.

Тому розробка способів диференційованого лікування бета-адреноблокаторами хворих на ГІМ в даний час дуже актуальна.

Відомий спосіб лікування хворих на ГІМ бета-адреноблокаторами (див. Herlitz J., Karlson B.W., Hjalmarson A. //Sweden // Mortality and morbidity during one year of follow-up in suspected acute myocardial infarction in relation to early diagnosis:experiences from the MIAMI trial // The Journal of Internal Medicine. - 1990. - №228(2). - P.125-131). Відомий спосіб полягає у тому, що усім хворим на ГІМ призначають бета-адреноблокатор, метопролол, в першу добу захворювання у складі стандартної терапії ГІМ спочатку внутрішньовенне по 5мг тричі з інтервалом в 5 хвилин, потім по 50мг чотири рази на добу на протязі двох діб перорально, далі по 100мг двічі на добу перорально. Оцінку функції міокарда здійснювали за даними клініко-інструментального обстеження з визначенням загального стану хворого, частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ). Відомий спосіб лікування хворих на ГІМ дозволяє забезпечити адекватний захист міокарда в першу добу ГІМ та знизити летальність.

Недоліком відомого способу є те, що бета-адреноблокатор метопролол призначають усім хворим незалежно від клінічних проявів СН. Крім цього, спосіб не є безпечним, тому що метопролол вводять внутрішньовенне в першу добу ГІМ, що може привести до таких ускладнень, як неконтрольована гіпотензія або посилення класу СН по Killip.

Відомий також спосіб лікування хворих на ГІМ бета-адреноблокаторами (див. Basu S., Senior S., Raval U. et al.// United Kingdom// Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. //The Circulation. - 1997. - №96. - P.183-191) - прототип. Спосіб лікування за прототипом, який здійснюють після попереднього проведення клініко-інструментального обстеження хворого на ГІМ, моніторингу показників АТ і ЧСС, оцінки клінічних ознак СН за класифікацією Killip, полягає у тому, що усім хворим на ГІМ призначають у комплексі стандартної терапії бета-адреноблокатор карведілол, 2,5мг внутрішньовенне на першу добу ГІМ, далі 6,25мг карведілолу перорально через 4 години після ін'єкції, далі 6,25мг двічі на добу на протязі двох діб, на 3 добу доза становить 12,5мг двічі і далі титрується поступово до 25мг двічі на добу.

Призначення з першої доби усім хворим бета-адреноблокатору карведілолу і подальше його застосування у комплексі стандартної терапії ГІМ уберігає міокард, зменшує зону ураження. Лікування згідно способу-прототипу спрямовано на зниження летальності хворих на ГІМ.

Недоліком способу лікування хворих на ГІМ за прототипом є те, що він не передбачає диференційованого підходу для призначення адекватної терапії в залежності від можливої наявності групи хворих з прихованою СН і групи хворих без прихованої СН.

Це обумовлено тим, що оцінку функції міокарду у способі здійснюють на підставі лише клінічних ознак СН. У способі не використовують біохімічні та ехокардіографічні методи досліджень, які дають можливість одержати більш об'єктивну інформацію про функціональний стан міокарда.

Крім цього, введення карведілолу усім хворим у першу добу ГІМ внутрішньовенне не є безпечним і може привести до ускладнень (неконтрольована гіпотензія або посилення класу СН по Killip).

В основу винаходу поставлена задача розробити такий спосіб лікування бета-адреноблокаторами хворих на ГІМ, у якому визначення об'єктивних показів для призначення того чи іншого бета-адреноблокатора дозволить здійснити диференційований підхід до лікування хворих на ГІМ з прихованою серцевою недостатністю та без неї, а хворим з прихованою СН призначити адекватну терапію і забезпечити попередження прогресування СН.

Задача вирішується у запропонованому способі диференційованого лікування бета-адреноблокаторами хворих на ГІМ, який здійснюють після попереднього проведення клініко-інструментального обстеження хворого на ГІМ, вимірювання ЧСС і АТ, здійснення оцінки клінічних ознак СН по класифікації Killip і полягає у призначенні з першої доби усім хворим на ГІМ у складі комплексної стандартної терапії бета-адреноблокатору.

Відрізняючими ознаками заявляемого способу, у порівнянні з прототипом, є те, що:

- з першої доби ГІМ у якості бета-адреноблокатора призначають селективний бета-адреноблокатор метопролол перорально;
- починаючи з 3 доби, усім хворим додатково проводять ехокардіографічне дослідження і визначають фракцію викиду (ФВ);
- тим хворим на ГІМ, у яких ФВ менш, ніж 40%, проводять біохімічне дослідження плазми крові і визначають показник нейрогуморальної активації, а саме мозковий натрійуретичний пептид (МНП);
- і, у тій групі хворих, у яких за результатами біохімічного дослідження рівень МНП більш, ніж 80пг/мл, судять про перебіг ГІМ з наявністю прихованої СН і пероральний прийом селективного бета-адреноблокатору метопрололу припиняють та переходять на пероральний прийом неселективного бета-адреноблокатору карведілолу;
- а у тій групі хворих, у яких рівень МНП менш, ніж 80пг/мл, судять про перебіг захворювання без наявності прихованої СН і пероральний прийом селективного бета-адреноблокатору метопрололу продовжують.

Доцільність призначення бета-адреноблокаторів хворим на ГІМ з першої доби, як препаратів, які збільшують тривалість життя, знижують частоту ранніх та пізніх ускладнень інфаркту міокарда, доведена в багатоцентричних

дослідженнях MIAMI (1985), ISIS-1(1986), TIMI-II(1991) і обумовлена властивостями бета-адреноблокаторів, зокрема метопрололу, зменшувати потребу міокарда в кисні, що сприятиме зменшенню зони ураження міокарду, припиненню болювого синдрому, а також зниженню кількості випадків життєвозагрозливих шлуночкових порушень серцевого ритму. Пероральний прийом метопрололу у запропонованому способі лікування є більш безпечнішим, ніж внутрішньовенне введення препарату у способі лікування за прототипом.

Додаткове проведення ехокардіографічного дослідження з визначенням ФВ усім хворим, починаючи з 3 доби захворювання, дозволяє визначити хворих на ГІМ з систолічною дисфункцією міокарда (ФВ<40%). Визначення значення ФВ, починаючи з 3 доби ГІМ, обумовлено тим, що з раніше проведених досліджень відомо (Т.З. Рябова, А.А. Соколов, В.А. Дудко и др.// Динамика структурных и функциональных показателей левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда.// Кардиология - 2002г. - №9. - с.30-34), що значне зниження ФВ у хворих на ГІМ спостерігається, починаючи з 3 доби захворювання.

Додаткове проведення біохімічного дослідження плазми крові у хворих з систолічною дисфункцією міокарда (ФВ<40%), вибір та визначення рівня такого інформативного показника нейрогуморальної активації, як МНП, дозволяє виявити групу хворих на ГІМ, у яких є прихована СН.

Це обумовлено тим, що відомо (Stein BC, Levin RI.//USA//Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease.//Am Heart Journal. - 1998. - №135. - P.914-923), що МНП, пептидний гормон з сімейства натрійуретичних пептидів, секретується в шлуночках серця міоцитами шлуночків у відповідь на навантаження об'ємом та тиском і є специфічним для оцінки функції шлуночків. Визначення плазменного рівню МНП на 3 добу обумовлено тим, що в перші доби ГІМ рівень МНП коливається в великих межах із-за можливого подовження зони ураження міокарду, загальної нестабільності центральної та периферичної гемодинаміки.

Комплексна оцінка значення показника ФВ та рівня МНП дає можливість більш об'єктивно визначити покази для призначення того чи іншого бета-адреноблокатора і дозволяє здійснити диференційований підхід до лікування хворих на ГІМ з прихованою СН та без неї.

Доцільність призначення на 3 добу ГІМ карведілолу хворим з прихованою СН обумовлена тим, що неселективний бета-адреноблокатор карведілол з додатковими властивостями альфа-адреноблокади та антиоксидантними затверджено (Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22:1527-1560) як препарат у лікуванні хворих з хронічною СН, він покращує виживаність та функціональний клас СН навіть у хворих з IV функціональним класом за класифікацією NYHA за даними багатоцентрового дослідження COPERNICUS.

Призначення карведілолу хворим на ГІМ з прихованою СН забезпечує попередження прогресування СН та знижує летальність цієї категорії хворих.

Дослідження заявляемого способу лікування, які проведені на 68 хворих на ГІМ в клініці Інституту терапії АМН України, показали, що, у порівнянні з прототипом, визначення об'єктивних показів для призначення того чи іншого бета-адреноблокатора дозволяє здійснити диференційоване лікування хворих на ГІМ з прихованою СН та без неї. Крім цього, своєчасне врахування прихованої СН дає можливість провести адекватну терапію цієї категорії хворих на ГІМ та забезпечує попередження прогресування СН.

Спосіб диференційованого лікування хворих на ГІМ, що заявляють, здійснюють таким чином.

1. При госпіталізації проводять клініко-інструментальне обстеження хворого, визначають його загальний стан, вимірюють ЧСС та АТ, визначають ступінь СН за класифікацією Killip, оцінюють одержану інформацію.

2. З першої доби ГІМ усім хворим призначають у складі комплексної стандартної терапії бета-адреноблокатор.

3. Згідно з винаходом, у якості бета-адреноблокатору з першої доби ГІМ призначають перорально селективний бета-адреноблокатор метопролол.

4. Починаючи з 3 доби, усім хворим на ГІМ додатково проводять ехокардіографічне дослідження серця і визначення значення показника ФВ методом секторальної двохмірної ехокардіографії з верхівкової області серця у чотирьохкамерній позиції з використанням ехокардіографа "Aloka SSD-280LS".

5. Хворим з систолічною дисфункцією міокарда (ФВ менш, ніж 40 %), проводять біохімічне дослідження плазми крові і визначають показник нейрогуморальної активації, а саме рівень МНП.

Визначення плазменного рівню МНП здійснюють за відомою стандартною методикою іммуноферментним методом (James A. De Lemos, David A. Morrow, Jane H. Benttley et al.// The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes.// The New England Journal of Medicine -2001 - №4 - P.1014-1021).

Для цього беруть 5мл венозної крові в пробірку, яка містить 5 крапель 6% розчину ЕДТА та 500кДж/мл апротиніну. Центрифугують кров при 1500об/хв на протязі 15 хвилин при 0°C. Використовують набір реагентів Peninsula Laboratories, виробництва USA. К 1мл плазми додають 1 мл 1% трифторацетата, центрифугують при 6000 об на протязі 20 хвилин при 4°C. Колонки промивають 100% ацетонітрилом 3 рази по 3 мл, далі 1% розчином трифторацетата. Елююють пептид, випарюють рідину. В чарунки вносять 50мкл зразків, в кожен чарунку додають 25мкл розчину антитіл, інкубують 1 годину, додають 25мкл біотинілізованого аналіту, інкубують 2 години. За допомогою фотометра при довжині хвилі 450нм проводять вимірювання оптичної щільності розчину в оптичних одиницях. За допомогою калібровочної кривої визначають концентрацію МНП в пг/мл.

6. У тієї групи хворих, у яких за результатами біохімічного дослідження рівень МНП більш, ніж 80пг/мл, судять про перебіг ГІМ з наявністю прихованої СН і пероральний прийом селективного бета-адреноблокатору метопрололу припиняють та переходять на пероральний прийом неселективного бета-адреноблокатору карведілолу.

7. А у тієї групи хворих, у яких рівень МНП менш, ніж 80пг/мл, судять про перебіг ГІМ без наявності прихованої СН та прийом селективного бета-адреноблокатору метопрололу продовжують.

Можливість здійснення запропонованого способу підтверджується прикладами.

Приклад 1.

Хворий К., 72 років, № історії хвороби 2893, 08.09.2002 був госпіталізований у відділення реанімації та інтенсивної терапії Інституту терапії АМН України з діагнозом: гострий передній інфаркт міокарда з зубцем Q. Хворий скаржився на хвилеподібний інтенсивний біль за грудиною на протязі 1,5 годин, який спостерігався у стані спокою. Діагноз ГІМ підтверджено ЕКГ-даними та виміром креатинфосфокінази 392U/л. Хворий на протязі 11 років страждав на гіпертонічну хворобу 11ст. АТ при госпіталізації - 160/100мм.рт.ст., ЧСС - 65уд/хв, у хворого спостерігалися ознаки СН II функціонального класу за класифікацією Killip.

Згідно з винаходом хворому на першу добу ГІМ у якості бета-адреноблокатору був призначений метопролол перорально.

На 3 добу хворому було додатково проведено ехокардіографічне дослідження, значення ФВ-36%, що менш, ніж 40% і свідчить про наявність сістолічної дисфункції міокарда у цього хворого. Для виявлення наявності прихованої СН хворому було проведене біохімічне дослідження плазми крові імуноферментним методом, значення плазменного рівню МНП на 3 добу - 96пг/мл, що більш, ніж 80пг/мл і є ознакою прихованої СН. Даному хворому було припинено пероральний прийом метопрололу і призначено карведілол перорально. У хворого больовий синдром в ранньому періоді ГІМ не подовжувався, шлуночкових порушень ритму не виявлено. При подальшому спостереженні на протязі 3 місяців не було виявлено збільшення класу СН.

Приклад 2.

Хворий Д., 46 років, № історії хвороби 1994, 18.05.2002 був госпіталізований у відділення реанімації та інтенсивної терапії Інституту терапії АМН України з діагнозом: гострий передній інфаркт міокарду з зубцем Q. При госпіталізації хворий скаржився на сильний біль за грудиною і у лівій половині грудної клітини, який спостерігався у стані спокою протягом 9 години, прийом нітрогліцерину не приводив до вгамовування білю, тому хворий викликав "Швидку допомогу", після введення наркотичних анальгетиків хворий був невідкладно госпіталізований. Діагноз ГІМ підтверджено ЕКГ-даними та вимірюванням рівню креатинфосфокінази. На протязі 2 років хворий страждав на гіпертонічну хворобу. АТ при госпіталізації 140/80мм.рт.ст., ЧСС-72уд/хв. У хворого спостерігалися ознаки I функціонального класу СН за класифікацією Killip.

Згідно з винаходом хворому на першу добу ГІМ у якості бета-адреноблокатору був призначений метопролол перорально.

На 3 добу хворому було додатково проведено ехокардіографічне дослідження, значення ФВ-39%, що менш, ніж 40% і свідчить про наявність сістолічної дисфункції міокарда у цього хворого. Для виявлення наявності прихованої СН хворому було проведене біохімічне дослідження плазми крові імуноферментним методом, значення плазменного рівню МНП на 3 добу - 33,4пг/мл, що менш, ніж 80пг/мл і свідчить про відсутність прихованої СН. Даному хворому лікування було продовжено бета-адреноблокатором метопрололом. При подальшому спостереженні, через 3 місяці, ознак СН у хворого не спостерігалося.

Заключення: проведення на 3 добу додаткових досліджень (ехокардіографічного та біохімічного), визначення та сумісна оцінка показників ФВ та МНП дало змогу при використанні заявляемого способу в медичній практиці виявити у хворого (приклад 1) приховану СН і змінити селективний бета-адреноблокатор метопролол на неселективний бета-адреноблокатор карведілол, препарат з додатковими властивостями альфа-адреноблокади та антиоксидантними, що дозволило попередити прогресування СН у даного хворого. У 2 прикладі у хворого не виявлено прихованої СН за вищенаведеними дослідженнями, тому продовження лікування метопрололом було доцільним.

Технічний результат.

Використання способу в медичній практиці забезпечує, в порівнянні з прототипом, можливість визначення об'єктивних показів для призначення того чи іншого бета-адреноблокатора, дозволяє здійснити диференційоване лікування хворих на ГІМ з прихованою СН та без неї. Крім цього, своєчасне врахування прихованої СН дає можливість провести адекватну терапію цієї категорії хворих на ГІМ та забезпечує попередження прогресування СН.