



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52133 (13) U
(51) МПК (2009)
A61B 5/02
A61B 8/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ФАРМПРЕПАРАТУ НА РЕГІОНАРНУ СИСТОЛІЧНУ ФУНКЦІЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

1

(21) u201003098

(22) 18.03.2010

(24) 10.08.2010

(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.

(72) СЛЕДЗЕВСЬКА ІРИНА КАЗИМИРІВНА,
СТРОГАНОВА НІНЕЛЬ ПАВЛІВНА, БАБІЙ ЛІАНА
МИКОЛАЇВНА, САВИЦЬКИЙ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР "ІНСТИ-
ТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРА-
ЖЕСКА" АМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб визначення впливу фармпредпарату на
регіонарну систолічну функцію лівого шлуночка у
хворих на гострий інфаркт міокарда, який включає
визначення показників стану регіонарної функції
лівого шлуночка до прийому фармпредпарату та
після введення, порівняння визначених показників,

2

оцінювання за характером їх змін ефективності
впливу фармпредпарату, який **відрізняється** тим,
що визначають у висхідному стані регіонарну фрак-
цію викиду (рФВ) для двох перетинкових, двох
верхівкових і двох задньобоккових зон і відповідно
до них максимальну швидкість вигнання ($p_{ШВ_{\max}}$) в
цих зонах, визначають уражені зони, а після вве-
дення фармпредпарату вимірювання проводять
повторно у попередньо визначених уражених зо-
нах і у випадку, якщо показники фракції викиду та
максимальної швидкості вигнання в ураженій зоні
після введення фармпредпарату підвищуються бі-
льше ніж на 20 %, роблять висновок про позитив-
ний ефект впливу фармпредпарату на регіонарну
систолічну функцію лівого шлуночка.

Спосіб відноситься до області медицини, а
саме до кардіології і може бути використаний для
оцінки ефективності фармпредпаратів при лікуванні
хворих з гострим інфарктом міокарда.

Відомий та широко використовується спосіб
оцінки ефективності лікарських фармпредпаратів у
хворих на ішемічну хворобу серця шляхом прове-
дення проб (парна велоергометрія) з дозованим
фізичним навантаженням, в початковому стані і на
піку дії фармпредпарату. Порівняльна оцінка пара-
метрів велоергометрії в початковому стані і на піку
дії фармпредпарату дозволяє оцінити вплив фарм-
предпарату і забезпечує індивідуальний вибір фарм-
предпарату для використання в лікуванні кожного
хворого [Профилактическая фармакология в кар-
диологии /под. ред. В.И. Метелицы, Р.Г. Оганова, -
М., Медицина, 1988.-384 с.].

Проте, даний спосіб, як і багато інших модифі-
кацій цього способу, не може бути використаний у
хворих з гострим інфарктом міокарда внаслідок
протипоказань до застосування фізичних наван-
тажень в гострому періоді інфаркту міокарда. Крім
того, такий метод проведення парних фармаколо-
гічних тестів не несе інформації про стан кардіоге-

модинаміки в цілому і про регіональні особливості
функції міокарда в умовах його ураження.

Відомий спосіб визначення показань до приз-
начення бета-адреноблокаторів при інфаркті міо-
карда у підгострій стадії та контролю за ефектив-
ністю їх дії (UA 24521, МПК A61B8/02, дата
публікації: 21.07.1998), за яким бета-
адреноблокатори призначають тільки тим хворим
з інфарктом міокарда в підгострому періоді, у яких
зростання частоти пульсу після зміни положення з
горизонтального у вертикальне більше 16 ударів
за хвилину, а дозу фармпредпаратів підбирають
таким чином, щоб зростання частоти пульсу при
зміні положення з горизонтального на вертикальне
було у межах від 10 до 16 ударів за хвилину.

Недоліком такого способу є обмежена зона
його застосування, та неврахування в способі ме-
ханізму дії бета-адреноблокаторів.

Відомий спосіб оцінки ефективності лікарських
фармпредпаратів, зокрема есенціальних фосфо-
ліпідів у хворих на хронічні форми ішемічної хво-
роби серця (див. RU2121808, МПК A61B5/02,
A61K31/23, A61K31/24, A61K31/195, A61K31/465
дата публікації: 20.11.1998), що передбачає засто-
сування стандартної велоергометричної проби,

(13) U

(11) 52133

(19) UA

визначення систолічного та діастолічного тиску, частоти серцевих скорочень, з реєстрацією тетраполярної грудної реограми з визначенням ударного індексу та застосування коефіцієнту інотропної функції міокарда по формулі, що пропонується автором.

Недоліком способу є те, що він дає лише загальну оцінку гемодинаміки без врахування індивідуальних характеристик гемодинаміки певних зон лівого шлуночка, які є визначальними для оцінки впливу фармпрепарату у хворого при гострому інфаркті міокарда.

Найбільш близький до запропонованого способу є спосіб підбору ефективної дози бета-блокаторів у хворих на ішемічну хворобу серця (див. RU 2180796, МПК А61В5/02, дата публікації: 27.03.2002), що полягає в тому, що до прийому лікарського фармпрепарату і на піку його дії визначається частота серцевих скорочень, систолічний тиск і кінцево-систолічний за даними ехокардіографії і розраховується подвійний добуток (ПД). При зіставленні отриманих результатів оцінюють характер їх змін і ефективність одержаної дози.

Спосіб може бути застосований і для хворих на гострий інфаркт міокарда. Проте, дозволяючи достатньо надійно оцінювати параметри загальної гемодинаміки, він не забезпечує достатньої точності та достовірності висновку щодо впливу фармпрепарату на регіонарну гемодинаміку та регіонарну систолічну функцію лівого шлуночка, що особливо важливо в умовах гострого інфаркту міокарду, коли частина останнього частково або повністю виключена з процесу напруги і скорочення.

Завданням розробки є створення способу визначення впливу фармпрепарату на регіонарну систолічну функцію лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда, в якому за рахунок застосування для здійснення процесу визначення емпіричним шляхом підібраних показників стану регіонарної функції лівого шлуночка, нового прядку дій по визначенню цих показників та емпіричним шляхом підбраного рівня зміни цих показників після введення фармпрепарату забезпечується підвищення точності та достовірності висновку щодо впливу фармпрепарату на регіонарну систолічну функцію лівого шлуночка.

Для вирішення цього завдання спосіб визначення впливу фармпрепарату на регіонарну систолічну функцію лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда передбачає визначення показників стану регіонарної функції лівого шлуночка до прийому фармпрепарату та після введення, порівнянні визначених показників, оцінці по характеру їх змін ефективності впливу фармпрепарату.

Новим у способі є те, що визначають у початковому стані регіонарну фракцію викиду (рФВ) для двох перетинкових, двох верхівкових і двох задньобоківих зон і відповідної до них максимальної швидкості вигнання ($rШВ_{\text{мак}}$) в цих зонах, визначають уражені зони, а після введення фармпрепарату вимірювання проводять повторно у попередньо визначених уражених зонах і у випадку, якщо показники фракції викиду та максимальної швидкості вигнання в ураженій зоні після введення фа-

рмпрепарату підвищуються більше ніж на 20 %, роблять висновок про позитивний ефект впливу фармпрепарату на регіонарну систолічну функцію лівого шлуночка.

Досліджені за способом зміни регіонарної функції міокарду лівого шлуночка в уражених зонах під впливом фармпрепарату дозволяють більш точно оцінити резервні можливості міокарда при інфаркті, та можливість відновлення його функції за рахунок частково збереженого життєздатного міокарду в зоні ураження.

Запропонований спосіб ілюструється прикладами його застосування.

У прикладах застосування способу стан регіонарної фракції викиду (рФВ) для двох перетинкових, двох верхівкових і двох задньобоківих зон і відповідної до неї максимальної швидкості вигнання ($rШВ_{\text{мак}}$) визначали за допомогою рівновісної кардіосинхронізованої радіонуклідної вентрикулографії з ^{99m}Tc (370-430 МБк), яку здійснювали в початковому стані і на піку дії лікарського фармпрепарату. Метод рівновісної кардіосинхронізованої радіонуклідної вентрикулографії дозволяє в автоматичному режимі проводити ділення області інтересу лівого шлуночка згідно способу на 6 зон (у нашому прикладі на 6 - дві передньо-перетинкові, дві верхівкові і дві задньо-бокові), будувати для кожної зони криву «активність - час» і, диференціюючи її одержувати першу похідну, і визначати регіонарні фракції викиду і відповідні максимальні швидкості вигнання, які відображають здібність міокарда до скорочення і розвитку напруги.

При проведенні рівновісної кардіосинхронізованої радіонуклідної вентрикулографії в початковому стані визначаємо основні показники кардіогемодинаміки (фракцію вигнання (ФВ), функціональні об'єми лівого шлуночка (ЛШ), швидкісні показники вигнання), які відповідали загальноприйнятим уявленням про зміну функції ЛШ у хворих на гострий ІМ. Аналіз даних про регіонарні порушення функції, систоли міокарду ЛШ, дозволив об'єктивно кількісно оцінити її порушення і визначити зони ураження. При цьому у хворих з передньо-перетинково-верхівковою локалізацією зменшення рФВ і $rШВ_{\text{мак}}$ відзначали в зонах 1,2,3,4, при задньо-боковій локалізації ІМ - в зонах 4,5,6, а також в зоні, зв'язаній анатомічно із зоною 6.

Введення лікарського фармпрепарату і повторне визначення регіонарних показників функції міокарда ЛШ дозволяє оцінити характер і величину реакції ЛШ на застосований фармпрепарат. При цьому збільшення величини регіонарної фракції викиду (рФВ) і регіонарної швидкості вигнання максимальної ($rШВ_{\text{мак}}$) в зоні ураження оцінюється як частково позитивний результат, що свідчить про ефективність фармпрепарату; відсутність збільшення рФВ і $rШВ_{\text{мак}}$ в зоні ураження оцінюється як істинно негативний результат і свідчить про неефективність фармпрепарату; відсутність приросту рФВ і $rШВ_{\text{мак}}$ в зоні ураження, але наявність і збільшення в інтактній зоні - як помилково позитивний результат; наявність же збільшення рФВ і $rШВ_{\text{мак}}$ в зоні ураження, що не перевищує помилку

методу вимірювання (для РНВГ $\pm 10\%$) оцінюють як псевдонегативний результат.

У прикладі у хворих з гострим ІМ (n=35), проведені проби з ізосорбідом мононітратом (моносаном) (доза 40 міліграм per os). На підставі аналізу змін величини рФВ і рШВ_{мак} (проаналізовані зміни в 124 зонах) розраховані показники інформативності запропонованого способу визначення ефективності фармпрепарату на регіонарну функцію систоли міокарду ЛШ у хворих на ІМ. За загальноприйнятими формулами:

Чутливість = 96,2 %,

Специфічність = 61,1 %

Передбачувальна цінність позитивного результату = 93,5 %

Передбачувальна цінність негативного результату = 73,3 %.

Середні величини рФВ і рШВ_{мак} наведені в Таблиці 1 у хворих з дійсно позитивними результатами фармакологічної проби.

Розрахунок середніх величин змін рФВ і рШВ_{мак} для всіх зон

% Δ ФВ = (34,8 \pm 3,2) %

% АШВ_{мак} = (32,7 \pm 3,5) %.

Визначення нижньої дискримінаційної величини (ДВ) рФВ та рШВ_{мак}, який характеризується їх позитивною зміною, яка визначається шляхом віднімання із середньої арифметичної потрійної величини середньої квадратичної похибки величини:

ДВ рФВ = 34,8 % - 9,6 % = 25,2 %

ДВ рШВ_{мак} = 32,7 % - 10,5 % = 22,2 %.

Порівняння отриманих дискримінаційних величин з індивідуальними даними про коливання вивчаємих параметрів в групі хворих на ІМ дозволяє вибрати 20 % як міру визначення реакції на фармпрепарат, отже при повторному дослідженні регіонарної функції ЛШ на піку діастолі фармпрепарату у випадку якщо рФВ і рШВ_{мак} підвищується більше, ніж на 20 % можна зробити висновок про позитивний ефект фармпрепарату на регіонарну систолічну функцію ЛШ.

Хворий К., 56 років, знаходився у відділенні інфаркту міокарда і відновлювального лікування ННЦ «Інститут кардіології ім.акад. М.Д.Стражеска» АМН України з діагнозом :ІХС: гострий ІМ з зубцем Q передньо-перетинково-верхівкової ділянки лівого шлуночка. Атеросклероз вінцевих судин. СН І стадії. Хворому проведено РНВГ з ^{99m}Tc (Індикаторна доза 380 МБк). Аналіз результатів РНВГ в висхідному стані дозволив встановити зниження загальної ФВ і порушення регіонарної систолічної функції ЛШ в зоні ураження : зменшення величини рФВ в ділянках передньо-перетинкової (1,2 ділянки), та верхівкової (3, 4 ділянка). Хворий прийняв моносан (ізосорбід мононітрат) в дозі 40 мг.

Повторна реєстрація РНВГ дозволила встановити помірне збільшення загальної ФВ з 35 % до 42 % і значну зміну показників регіонарної систолічної функції міокарда ЛШ в зоні ураження (Таблиця 2). Середній приріст рФВ в ділянці ураження становив 48,3 % в порівнянні з величинами показника в висхідному стані (ділянки 1-4), середній приріст рШВ_{мак} в зоні ураження (зони 1-4) становив 29,9 %.

Отже, отримані у хворого К. з Q-ІМ передньої локалізації дані про збільшення величин рФВ та рШВ_{мак} в зоні ураження, які перевищують 20 %, дозволяють зробити висновок про позитивний ефект впливу фармпрепарату на регіонарну систолічну функцію ЛШ.

Таким чином запропонований «Спосіб визначення впливу фармпрепарату на регіонарну систолічну функцію лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда» є безпечним (не потребує проведення фізичних навантажень та спеціальної підготовки хворого) і може бути проведений у хворих на гострий інфаркт міокарда, дозволяє оцінити регіонарну систолічну функцію лівого шлуночка і її зміни під впливом фармпрепаратів, є високоінформативним у виявленні позитивного фармакологічного тесту.

Таблиця 1

Зміни регіонарної систолічної функції ЛШ при проведенні фармакологічної проби з ізосорбідом мононітратом (моносан) в дозі 40 мг у хворих з гострим інфарктом міокарда

Група	Показники	Величина показника (М \pm m) за регіонарними зонами ЛШ					
		1	2	3	4	5	6
Хворі з ППВ локалізацією ІМ	Δ ФВ, %	Зони ураження при ППВ ІМ				=	=
		10,7 \pm 3,9	10,9 \pm 2,7	10,3 \pm 3,7	10,6 \pm 3,6		
	% Δ ФВ, %	26,7 \pm 2,7	39,1 \pm 2,9	49,7 \pm 3,3	83,6 \pm 3,4	=	=
	Δ ШВ _{мак} , с ⁻¹	1,05 \pm 0,14	0,74 \pm 0,09	0,83 \pm 0,08	0,84 \pm 0,08	=	=
Хворі з ЗБ Локалізацією ІМ	% Δ ШВ _{мак} , %	47,7 \pm 7,3	33,7 \pm 4,5	50,6 \pm 6,1	33,5 \pm 4,7	=	=
	Δ ФВ, %	8,0 \pm 1,01	=	=	Зона ураження при ЗБ ІМ		
					8,1 \pm 0,7	10,6 \pm 3,8	11,2 \pm 1,4
	% Δ ФВ, %	20,9 \pm 1,99	=	-	21,7 \pm 4,3	37,7 \pm 2,2	35,2 \pm 2,53
	Δ ШВ _{мак} , с ⁻¹	0,79 \pm 0,04	=	=	0,99 \pm 0,16	0,89 \pm 0,03	0,59 \pm 0,01
	% Δ ШВ _{мак} , %	22,9 \pm 2,1	=	=	39,5 \pm 3,6	39,9 \pm 5,07	49,3 \pm 3,9

Таблиця 2

Зміна регіонарної систолічної функції ЛШ у хворого К. з гострим ІМ передньо-перетинково-верхівкової локалізації при проведенні фармакологічної проби з ізосорбідом мононітратом (моносан) в дозі 40 мг

Сегменти	Величина показника							
	рФВ, %				рШВ _{мак}			
	Висх.	Моносан	Δ	Δ %	Висх.	Моносан	Δ	Δ %
1	21	30	9	42,8	2,01	2,64	0,66	32,8
2	18	40	12	66,6	1,98	2,72	0,74	37,3
3	21	35	14	66,7	2,02	2,76	0,74	36,6
4	35	41	6	17,1	2,65	3,0	0,35	13,2
5	45	46	-	-	2,65	2,87	0,22	8,3
6	50	50	-	-	3,11	3,23	0,12	3,8