



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60053 (13) A
(51) 7 G01N33/48, A61K35/74МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ФІБРИНОЛІТИКАМИ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

1

(21) 2003010429
(22) 17 01 2003
(24) 15 09 2003
(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.
(72) Малаєва Любов Трохимівна, Ефремова Ольга Олександрівна
(73) ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
(57) Спосіб контролю ефективності лікування фібринолітиками гострого інфаркту міокарда (ГІМ), який полягає у тому, що проводять серійні біохімічні дослідження ферментативної активності сироватки крові хворого, визначають величину активності маркера некротичних процесів - ізоферменту креатинфосфокінази (МВ-КФК) у момент надходження хворого до стаціонару, у динаміці лікування фібринолітиками і далі у певні періоди часу, який відрізняється тим, що у момент надходження хворого здійснюють збір демографічних даних з урахуванням віку хворого, активність ізоферменту МВ-КФК досліджують до призначення фібринолітиків і далі через 3-4 години протягом першої доби перебування хворого у стаціонарі, додатково та одночасно визначають активований частковий

2

тромбопластиновий час (АЧТЧ), розраховують коефіцієнт ефективності лікування (Кеф) за формулою
$$\text{Кеф} = -0,803 + 0,032 \times B + 0,00043 \times \text{МВ} - \text{КФК} - 0,0015 \times \text{АЧТЧ}$$
де
Кеф - коефіцієнт ефективності лікування,
0,803 - вільний цифровий коефіцієнт рівняння регресії
0,00043, 0,0015 - додаткові коефіцієнти рівняння регресії,
B - вік хворого (повних років),
МВ-КФК - МВ фракція креатинфосфокінази - маркер некротичних процесів,
АЧТЧ - активований частковий тромбопластиновий час - показник згортання крові,
при значенні коефіцієнта ефективності лікування (Кеф) менше ніж 1,5, лікування фібринолітиками оцінюють як ефективне і надалі проводять планову терапію, а при значенні Кеф більше ніж 1,5, лікування фібринолітиками оцінюють як неефективне і призначають додаткову антитромботичну терапію (антикоагулянтами прямої дії)

Винахід належить до галузі медицини, а саме до кардіології і може бути використаний у спеціалізованих інфарктних відділеннях для контролю ефективності лікування фібринолітиками гострого інфаркту міокарда

Ефективність фібринолітичної терапії (ФЛТ) при гострому інфаркті міокарда (ГІМ) до останнього часу залишається предметом спорів. Основною метою ФЛТ є раннє відновлення кровотока по інфаркт-зв'язаній артерії для обмеження розміру ІМ і попередження порушень скорочувальної функції серця. У найбільших міжнародних багатоцентрових дослідженнях з ефективності терапії хворих звичайно розділяють по демографічних характеристиках, частоті ускладнень і летальності госпітального періоду інфаркту міокарда. Дослідження останніх років показали можливий вплив індивідуальних особливостей кожного хворого на довго-

строковий прогноз і ефективність різних схем терапевтичного впливу

У даний час є обов'язковим одночасно з фібринолітиком застосовувати гепарин шляхом безупинної в/в інфузії, що продовжують до 5 діб. При цьому не враховується ефективність проведеної фібринолітичної терапії

У той же час експерти ЕКО підкреслюють, що накопичені до дійсного часу дані не свідчать про необхідність застосування гепарину у всіх хворих, які одержували фібринолітичну терапію. Спільні зусилля дослідників і лікарів дали розуміння того, що локалізація і походження тромбу, як, утім, і загальний стан хворого, мають важливе значення при рішенні питання про доцільність комбінації фібринолітичної терапії і гепаринотерапії в кожному конкретному випадку, з огляду на високу вартість

(13) A

(11) 60053

(19) UA

цих препаратів і зв'язаний з їх застосуванням ризик розвитку серйозних геморагічних ускладнень

Лікар, найчастіше призначаючи гепарин разом з фібринолітиком, більше покладається на свою інтуїцію, чим на чіткі, математично обґрунтовані дані. Перед практичним лікарем нерідко стоїть задача доцільності застосування фібринолітиків і гепарина в конкретного хворого. У зв'язку з цим розробка способів контролю ефективності проведеної фібринолітичної терапії для більш об'єктивного призначення надалі антикоагулянтів у першу добу захворювання в даний час дуже актуальна (Руксин В.В. Тромбозы в кардиологической практике -2-е изд., -СПб. Невский Диалект, М. Издательство БИНОМ, 2001 –125 с. ил.)

Відомий «Спосіб неінвазивного визначення прохідності коронарної артерії при лікуванні хворих гострим інфарктом міокарда тромболітичними препаратами» (А с №1705743, G01N33/48 // Оpubл. БИ. СРСР, 15.01.1992р.) - прототип. Сутність прототипу полягає у проведенні серійного біохімічного дослідження ферментативної активності сироватки крові хворого на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) у момент надходження хворого до стаціонару, у динаміці фібринолітичної терапії (початок, середина, завершення) і далі через 4-6 часів у плинні 2-х діб.

У якості маркера некротичних процесів визначають величину активності ізоферменту кріатинфосфокінази (МВ-КФК).

При дослідженні динаміки активності ізоферменту МВ-КФК визначають показник реперфузії (КРЕП), час від моменту завершення тромболітичного до максимальної величини активності МВ-КФК (T_{\max}) і показник диференціації (K_d) оклюзивних від неоклюзивних тромбозів. КРЕП визначають по формулі. Надалі, по трьох показниках, які обчислюють, диференціюють оклюзивний тромбоз від неоклюзивного, успішний тромболізис від безуспішного.

Недоліком прототипу є обмеженість призначення способу лише для визначення прохідності коронарної артерії у хворих на ГІМ та для прогнозування ефективності використання фібринолітичної терапії. У способі не здійснюється контроль ефективності лікування фібринолітиками, не враховується вік хворого, що виключає індивідуальні особливості в прогнозуванні. Спосіб не передбачає можливість коректування іншими препаратами в випадку неефективного тромболітичного. Прогнозування здійснюється у плинні 2-х діб, що також знижує можливість як можна більш ранньої корекції проведеної терапії.

Тривалість анпозного приступу до госпіталізації, що враховується в розрахунковій формулі, величина суб'єктивна, кожним хворим оцінювана по-різному, що знижує вірогідність висновків.

Також у способі не враховується динаміка змін показників МВ-КФК після досягнення максимального рівня, тобто залишається невизначеність у трактуванні результатів. Така же невизначеність виникає і при трактуванні результатів дослідження. У відомому способі по трьох показниках визначаються три можливі ситуації. Фактично по трьох показниках з розбивкою кожного на два діапазони

(а те і на три), можна визначити мінімум вісім можливих ситуацій.

В основу винаходу поставлена задача розробки такого способу контролю ефективності лікування фібринолітиками гострого інфаркту міокарда, у якому вибір специфічних біохімічних критеріїв з одночасним урахуванням віку хворого дозволить оцінити ефективність проведеної фібринолітичної терапії в першу добу лікування хворого на ГІМ, що забезпечить своєчасний підбір індивідуальної тактики лікування та дасть можливість відвернути ускладнення ГІМ та раптову смерть.

Поставлена задача вирішується в способі контролю ефективності лікування фібринолітиками гострого інфаркту міокарда, який полягає у тому, що проводять серійні біохімічні дослідження ферментативної активності сироватки крові хворого, визначають величину активності маркера некротичних процесів - ізоферменту кріатинфосфокінази (МВ-КФК) у момент надходження хворого до стаціонару, у динаміці лікування фібринолітиками і далі у певні періоди часу.

Відрізняючими ознаками винаходу, у порівнянні з прототипом, є те, що у момент надходження хворого здійснюють збір демографічних даних з урахуванням віку хворого, до призначення фібринолітиків і далі через 3-4 години у плинні першої доби додатково та одночасно з визначенням активності ізоферменту МВ-КФК досліджують такий показник, як активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), розраховують коефіцієнт ефективності лікування ($K_{\text{еф}}$) за формулою $K_{\text{еф}} = -0,803 + 0,032 \times B + 0,00043 \times \text{МВ-КФК} - 0,0015 \times \text{АЧТЧ}$ де

$K_{\text{еф}}$ - коефіцієнт ефективності лікування,
- 0,803 - вільний цифровий коефіцієнт рівняння регресії

- 0,00043, 0,0015 - додаткові коефіцієнти рівняння регресії,

B - вік хворого (повних років),
МВ-КФК - МВ фракція кріатинфосфокінази - маркер некротичних процесів,

АЧТЧ - активований частковий тромбопластиновий час - показник згортання крові,

- при значенні коефіцієнта ефективності лікування ($K_{\text{еф}}$) менш, ніж 1,5 лікування фібринолітиками оцінюється як ефективне і надалі проводиться планова терапія,

- при значенні $K_{\text{еф}}$ більш, ніж 1,5 лікування фібринолітиками оцінюється як неефективне і призначається додаткова антитромботична терапія (антикоагулянтами прямої дії).

Додаткове врахування такого демографічного показника, як вік хворого, дозволить враховувати індивідуальні особливості організму.

Вибір у комплексі біохімічних показників додатково показника згортання крові АЧТЧ у динаміці лікування дозволить більш точно оцінити ступінь ушкодження міокарда, а також коагуляційний гемостаз у хворих на гострий інфаркт міокарда.

Коефіцієнт $K_{\text{еф}}$, що запропоновано авторами, дає змогу оцінити комплексний вплив обраних показників на наслідок ГІМ.

Дослідження відповідно способу, що заявлено, були проведені на базі Інституту Терапії АМН

України та інфарктного відділення 27 МКЛ м Харкова на 97 пацієнтів, хворих на ГІМ

Використання запропонованого способу в практиці охорони здоров'я дає змогу здійснювати контроль за фібринолітичною терапією, виділяти пацієнтів з неефективним фібринолізмом і змінювати тактику лікування, дає можливість попередження передозування препаратів і зниження ризику розвитку геморагічних ускладнень

Запропонований спосіб здійснюють таким чином

1 Згідно винаходу, з моменту надходження хворого в стаціонар проводять збір демографічних даних з урахуванням віку хворого

2 Визначають активність МВ КФК до призначення фібринолітиків, у динаміці лікування ними і далі, кожні 3-4 години в плінні першої доби перебування хворого в стаціонарі. Визначення активності специфічного маркера некрозу МВ-КФК проводять відомим імуоферментним методом за стандартом з допомогою реактивів фірми LAXEMA (Worzbwag U et al J Clin Chem Clin Biochem, 15, 131 (1977)), що дозволить більш точно оцінити ступінь ушкодження міокарда

3 Одночасно з цим у динаміці лікування в плінні доби визначають додатково показник огортання крові - АЧТЧ, що дає можливість оцінити коагуляційний гемостаз у хворих на гострий інфаркт міокарда. Визначення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) здійснювалося за відомою, стандартною методикою (Баркаган З С, Момот А П - Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза - М «Ньюдиамед», 2001 - 296 с) визначали час згортання бідної тромбоцитами цитратної плазми при додаванні оптимальної кількості кальцію в умовах стандартизації контактної (каоліном) і фосфоліпідної (єрпрофосфатидом) активації процесу згортання

4 Розраховують коефіцієнт ефективності лікування (Кеф) фібринолітиками у плінні першої доби перебування хворого в стаціонарі по формулі

5 Обробка результатів здійснюється на комп'ютері. Виходячи з значення Кеф дають висновок про необхідність подальшого призначення антикоагулянтів прямої дії тактику лікування, а саме при значенні коефіцієнта ефективності лікування (Кеф) менш, ніж 1,5 лікування фібринолітиками оцінюється як неефективне і надалі проводиться планова терапія, при значенні Кеф більш, ніж 1,5 лікування фібринолітиками оцінюється як - неефективне і призначається додаткова антитромботична терапія (антикоагулянтами прямої дії)

Можливість здійснення способу, який заявляється, підтверджується прикладами

Приклад 1

Чоловік, 50 років Історія хвороби N 2386 (ХНІИТ)

Клінічний діагноз 1ХС Гострий (12 09 00) крупносерцевий заднебазальний с залученням бокових відділів лівого шлуночка інфаркт міокарда НК ІІА ст

Діагноз підтверджено ЕКГ та лабораторними даними

Результати об'єктивного обстеження загальний стан середньої ваги Шкірні покриви бліді Задишки немає Над легенями при перкусії - легене-

вий звук, аускультативно - послаблене дихання, хрипів немає Серцеві тони ритмічні, заглушені, $PI=4CC=64$ уд, за 1 хвилину, АТ-150/100 мм рт ст Живіт м'який, болю при пальпації немає Печінка коло краю правої реберної дуги Набряків немає Була призначена терапія на фоні базисної терапії, що включала нітрати, аспірин, антиангінальну терапію, хворому при надходженні вводилася стрептаза в дозі 1,5 млн ЕД в/в капельно за схемою в плінні 60 хвилин

Згідно формули винаходу, проводять серійні біохімічні дослідження ферментативної активності сироватки крові хворого, визначають величину активності маркера некротичних процесів - ізоферменту кріатинфосфокинази (МВ КФК) у момент надходження хворого до стаціонару, у динаміці лікування фібринолітиками і далі через 3-4 години. Додатково та одночасно визначають активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ). Результати досліджень у хворого 13 09 00 в 5²⁰ - МВ-КФК - 264Е/л, АЧТЧ - 31сек, 13 09 00 в 9²⁰ - МВ-КФК - 1395Е/л, АЧТЧ - 34,4сек, 13 09 00 в 13⁰⁰ - МВ-КФК - 1282Е/л, АЧТЧ - 25,6сек

Відповідно до способу, що заявлено, при надходженні хворому в стаціонар у першу добу були розраховані Кеф, які дорівнювали 13 09 00 в 5²⁰ - 0,86, 13 09 00 в 9²⁰ - 1,3 і 13 09 00 в 13⁰⁰ - 1,3 Як видно, Кеф лікування до призначення фібринолітиків і далі в першу добу перебування хворого у стаціонарі був менше 1,5, що підтверджує ефективність проведеної терапії. Згодом дійсно в хворого ускладнень госпітального періоду не відзначено. Висновок використання запропонованого способу дає змогу більш об'єктивно контролювати ефективність проведеної фібринолітичної терапії в першу добу ГІМ. В додатковій антитромботичної терапії антикоагулянтами прямої дії хворий не бідував

Приклад 2

Жінка Г, 74 років Історія хвороби N 2431 (ХНІИТ)

Клінічний діагноз 1ХС Гострий (15 09 00) рецидивуючий (28 09 00) проникаючий передній великий інфаркт міокарда Атеросклеротичний кардіосклероз Атеросклероз аорти, судин серця Гіпертонічна хвороба ІІІ ст НК ІІБ ст Ускладнення Аритмічний колапс 29 09 00 г

Діагноз підтверджено ЕКГ та лабораторними даними

Результати об'єктивного обстеження загальний стан середньої ваги Шкірні покриви бліді Задишки немає Над легенями при перкусії - легеневий звук, аускультативно - послаблене дихання, хрипів немає ЧДР-22 за 1 хвилину Серцеві тони ритмічні, приглушені $PI=4CC=60$ уд за 1 хвилину, АТ-100/60мм рт ст Живіт м'який, болю при пальпації немає Печінка нижче краю правої реберної дуги на 1 див Набряків немає Була призначена терапія на фоні базисної терапії, що включала нітрати, аспірин, антиангінальну терапію, бета-блокатори, інгібітори АПФ та діуретики, хворому при надходженні вводилася стрептаза в дозі 1,5млн ЕД в/в капельно за схемою в плінні 60 хвилин

Згідно формули винаходу, проводять серійні біохімічні дослідження ферментативної активності

сироватки крові хворого, визначають величину активності маркеру некротичних процесів - ізоферменту кріатинфосфокінази (МБ КФК) у момент надходження хворого до стаціонару, у динаміці лікування фібринолітиками і далі через 3-4 години. Додатково та одночасно визначають активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ). Результати досліджень у хворої 15.09.00 в 8⁰⁰ - МБ-КФК - 374Е/л, АЧТЧ - 23,8сек, 15.09.00 в 11⁰⁰ - МБ-КФК - 2504Е/л, АЧТЧ - 33сек, 16.09.00 в 8⁰⁰ - МБ-КФК - 2249Е/л, АЧТЧ - 34,4сек.

Відповідно до способу, що заявлено, при надходженні хворої в стаціонар у першу добу були розраховані Кеф, які дорівнювали 15.09.00 в 8 - 1,7, 15.09.00 в 11⁰⁰ - 2,6 і 16.09.00 в 8⁰⁰ - 2,5. Як видно з розрахунків Кеф лікування в першу добу перебування хворої у стаціонарі був увесь час вище 1,5, що підтверджує про неефективність проведеної терапії. Згодом дійсно в хворої був рецидив інфаркту й аритмічний колапс.

Висновок використання запропонованого способу дало змогу контролювати ефективність проведеної фібринолітичної терапії в першу добу ГІМ.

Для запобігання ускладнень ГІМ хвора була узята під особливий контроль і їй був призначений додатково гепарин в дозі 10 тис. ЕД в/в капельно 4 рази в день, призначені індивідуальні засоби лікування.

Технічний результат

Застосування запропонованого способу в практиці охорони здоров'я в порівнянні з відомим (прототипом), забезпечує можливість контролю лікування фібринолітиками хворих на гострий інфаркт міокарда в першу добу та призначення у випадку неефективності додаткової антитромботичної терапії, що, у свою чергу, дозволить зменшити ризик розвитку ускладнень захворювання. Спосіб забезпечує можливість попередження передозування фібринолітиків та антикоагулянтів у першу добу захворювання ГІМ з урахуванням індивідуальних особливостей організму (віку хворого) і зниження ризику розвитку геморагічних ускладнень. Простота проведення способу за рахунок комп'ютерної обробки результатів дає можливість раннього та швидкого контролю ефективності проведеної фібринолітичної терапії.