

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(21) 2000095162

(22) 05.09.2000

(24) 15.06.2001

(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Корж Олексій Миколайович, Бондаренко  
Тетяна Іванівна, Жму́ро Олексій Валентинович

(73) КОРЖ ОЛЕКСІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, БОНДАРЕНКО  
ТЕТЯНА ІВАНІВНА, ЖМУ́РО ОЛЕКСІЙ  
ВАЛЕНТИНОВИЧ

(57) Спосіб прогнозування та контролю ефективності лікування хронічної серцевої недостатності, який заключається у тому, що біохімічне дослідження крові проводять до лікування, у якості

біохімічних критеріїв використовують вміст ендотеліну у плазмі крові, який відрізняється тим, що у якості біохімічного критерію додатково використовують вміст норадреналіну у плазмі крові; до лікування і після одночасно визначають вміст ендотеліну та норадреналіну, при значенні вмісту ендотеліну більш 15,1 нг/л та норадреналіну більш 37,1 нмоль/л до лікування прогнозують ефективність призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II, при значенні вмісту ендотеліну на рівні норми ( $8,3 \pm 1,7$  нг/л) після лікування судять про його ефективність.

Винахід відноситься до медицини і може бути використаний в кардіології для контролю призначення адекватної терапії хворим з хронічною серцевою недостатністю.

Відомий "Спосіб прогнозування ефективності монотерапії антагоністами кальцію під час лікування гіпертонічної хвороби" (Див. заяву №98072193 від 29.04.98 р., МПК G 01 N 33/48), який включає проведення дослідження крові до лікування антагоністами кальцію, як прогностичний критерій використовують ступінь зміни мікроеязкості мембран еритроцитів, який визначають у контрольній та дослідній пробах крові.

Недоліками цього рішення є обмеженість призначення лише для прогнозування ефективності використання антагоністів кальцію, неспецифічність визначення ступіня зміни мікроеязкості мембран еритроцитів, а також вплив супутніх патологій при гіпертонічній хворобі, наприклад ішемічної хвороби серця.

Відомий "Спосіб визначення клінічної ефективності метопрололу у хворих з хронічною серцевою недостатністю" (Див. Пат. України №17273А, МКИ А 61 В 5/00), який включає двоїтижневу медикаментозну розгрізку, вимірювання артеріального тиску до і після проведення проби з метопрололом

Недоліками цього рішення є обмеженість

гуляції судинного тону́су, що відіграють основну роль при розвитку та прогресуванні ХСН.

Відомий також "Спосіб контролю ефективності антиангінальної терапії у хворих на ІХС" (Див. Пат. України №21112, МПК G 01 N 33/49, А 61 В 10/00) -прототип, який включає дослідження крові в процесі лікування, в якості біохімічного критерію використовують вміст ендотеліну в плазмі крові, який визначають до лікування і через 3-4 дні після початку терапії. При зменшенні вмісту ендотеліну в плазмі крові на 20 % і більш порівняно з його вихідною величиною судять про ефективність обраної антиангінальної терапії, наприклад, нітратми у вигляді монотерапії, а також разом з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту або антагоністами кальцію в амбулаторних та стаціонарних умовах.

Вказаний спосіб передбачає контроль ефективності призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, але його недоліком є призначення лише для хворих ІХС на фоні терапії нітратами, а також неврахування активності симпатико-адреналової системи, яка відіграє важливу роль в патогенезі серцево-судинних захворювань.

В основу винаходу поставлена задача розробки способу прогнозування ефективності лікування ХСН, специфічного для призначення анта-

користуючись вміст норадреналіну в плазмі крові, до лікування і після одночасно визначають вміст ендотеліну та норадреналіну.

- при значенні вмісту ендотеліну більш 15,1 нг/л та норадреналіну більш 37,1 нмоль/л до лікування прогнозують ефективність призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II

- при значенні вмісту ендотеліну на рівні норми (8,3 ± 1,7 нг/л) після лікування судять про його ефективність

Вибір додаткового біохімічного критерію - вмісту норадреналіну та те, що його значення визначають одночасно з вмістом ендотеліну у плазмі крові дозволяє одержати діагностично більш значну інформацію яка дозволяє у свою чергу прогнозувати до лікування призначення адекватної медикаментозної терапії а після лікування судити про його ефективність Це обумовлено тим що відомо про особливо важливу роль крім ендотелінової, симпатико-адреналової системи у розвитку та прогресуванні хронічної серцевої недостатності та реалізації механізму дії АРАII

Призначення адекватної медикаментозної терапії сприяє нормалізації рівня ендотеліну та норадреналіну в плазмі крові та нормалізує активність ендотелінової та симпатико-адреналової систем

Це обумовлено тим що вплив АРАII призводить до суттєвого зменшення та нормалізації вмісту ендотеліну та тенденції до зменшення норадреналіну, в зв'язку з чим для оцінки ефективності лікування АРАII використано вміст ендотеліну

Дослідження по запропонованому способу проведені в Інституті терапії АМН України

Відтвореність - ступінь вірогідності відмінностей не перевищує 5 %

Запропонований спосіб здійснюють у такий послідовності

1 До лікування хронічної серцевої недостатності визначають в плазмі крові вміст ендотеліну за відомою методикою радіоімунологічним способом

1.1 Проводять забор венозної крові у кількості 4 мл та додають EDTA в концентрації 4 мг/мл і аprotинін в кількості 500 ЕД/мл крові. Всі операції проводять при температурі 0°C

1.2 Проводять центрифугування протягом 15 хвилин при 1600 оборотів на лабораторній медичній центрифугі

1.3 У плазмі крові визначають вміст ендотеліну відомим методом наприклад по Пат України №21112 (МПК G 01 N 33/49 A 61 B 10/00)

2 Вміст норадреналіну в плазмі крові визначають флуориметричним методом

Для цього беруть кров готують колонки. Після цього в колонки наносили проби. Потім промивали 1н HCl. В отриманому елюенті окисляли норадреналін за допомогою 0,1н натрій-фосфатного буфера 0,01 н розчину йоду та Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Норадреналін визначали на флуориметрі при довжи-

ни довжини світла 310 нм. Ефективність запропонованого способу підтверджується прикладами

Приклад 1 Хворий К, 68 років історія хвороби № 1705

Потрапив до клініки Інституту терапії АМН України з діагнозом ІХС Стабільна стенокардія напруження та спокою, IV функціональний клас Хронічна серцева недостатність (ХСН) III стадії

За запропонованим способом до лікування проводилось біохімічне дослідження плазми крові яке включає визначення вмісту ендотеліну та норадреналіну

Результати дослідження

Вміст ендотеліну - 18,2 нг/л (більш 15,1), норадреналіну - 41,2 нмоль/л (більш 37,1)

Прогнозують значну ефективність призначення АРАII

Хворому призначали ірбесартан 150 мг один раз на добу Курс лікування становив 8 тижнів

Після лікування вміст ендотеліну - 7,4 нг/л, значно знижується і дорівнює нормі, що вказує на ефективність лікування із використанням АРАII

Приклад 2 Хворий К, 59 років, історія хвороби № 2741

Потрапив до клініки Інституту терапії АМН України з діагнозом ІХС Стабільна стенокардія напруження та спокою, III функціональний клас ХСН III стадії

За запропонованим способом до лікування проводилось біохімічне дослідження плазми крові, яке включає визначення вмісту ендотеліну та норадреналіну

Результати дослідження

Вміст ендотеліну - 17,9 нг/л (більш 15,1), норадреналіну - 36,8 нмоль/л (дорівнює нормі)

Прогнозують ефективність призначення АРАII

Хворому призначали лозартан 50 мг один раз на добу Курс лікування становив 7 тижнів

Після лікування вміст ендотеліну - 8,2 нг/л, знижується і дорівнює нормі, що вказує на ефективність лікування із використанням АРАII

Приклад 3. Хворий Ф 50 років, історія хвороби № 1980

Потрапив до клініки Інституту терапії АМН України з діагнозом Ідіопатична дилатаційна кардіоміопатія ХСН III стадії

За запропонованим способом до лікування проводилось біохімічне дослідження плазми крові, яке включає визначення вмісту ендотеліну та норадреналіну

Результати дослідження

Вміст ендотеліну - 13,4 нг/л (менш 15,1), норадреналіну - 35,7 нмоль/л (менш 37,1)

Прогнозують неефективність призначення АРАII

Хворому призначали терапію дилатаційної кардіоміопатії без АРАII Курс лікування становив 8



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39480 (13) A

(51) 7 G01N33/49, A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(21) 2000095162

(22) 05.09.2000

(24) 15.06.2001

(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Корж Олексій Миколайович, Бондаренко  
Тетяна Іванівна, Жму́ро Олексій Валентинович(73) КОРЖ ОЛЕКСІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, БОНДА-  
РЕНКО ТЕТЯНА ІВАНІВНА, ЖМУ́РО ОЛЕКСІЙ  
ВАЛЕНТИНОВИЧ(57) Спосіб прогнозування та контролю ефе-  
ктивності лікування хронічної серцевої недо-  
статності, який заключається у тому, що біохімічне  
дослідження крові проводять до лікування, у якості

біохімічних критеріїв використовують вміст ен-  
дотеліну у плазмі крові, який відрізняється тим,  
що у якості біохімічного критерію додатково  
використовують вміст норадреналіну у плазмі  
крові; до лікування і після одночасно визначають  
вміст ендотеліну та норадреналіну, при значенні  
вмісту ендотеліну більш 15,1 нг/л та но-  
радреналіну більш 37,1 нмоль/л до лікування  
прогнозують ефективність призначення ан-  
тагоністів рецепторів ангіотензину II, при значенні  
вмісту ендотеліну на рівні норми ( $8,3 \pm 1,7$  нг/л)  
після лікування судять про його ефективність.

Винахід відноситься до медицини і може бу-  
ти використаний в кардіології для контролю при-  
значення адекватної терапії хворим з хронічною  
серцевою недостатністю.

Відомий "Спосіб прогнозування ефективнос-  
ті монотерапії антагоністами кальцію під час лі-  
кування гіпертонічної хвороби" (Див. заяву  
№98072193 від 29.04.98 р., МПК G 01 N 33/48),  
який включає проведення дослідження крові до лі-  
кування антагоністами кальцію, як прогностичний  
критерій використовують ступінь зміни мікров'яз-  
кості мембран еритроцитів, який визначають у  
контрольній та дослідній пробах крові.

Недоліками цього рішення є обмеженість  
призначення лише для прогнозування ефектив-  
ності використання антагоністів кальцію, неспе-  
цифічність визначення ступіня змін мікров'язкості  
мембран еритроцитів, а також вплив супутніх па-  
тологій при гіпертонічній хворобі, наприклад  
ішемічної хвороби серця.

Відомий "Спосіб визначення клінічної ефе-  
ктивності метопрололу у хворих з хронічною серце-  
вою недостатністю" (Див. Пат. України №17273А,  
МКИ А 61 В 5/00), який включає двоїтижневу ме-  
дикаментозну розгрізку, вимірювання артеріаль-  
ного тиску до і після проведення проби з метопро-  
лолом.

Недоліками цього рішення є обмеженість  
призначення лише для прогнозування ефектив-  
ності використання бета-блокаторів, а також не-  
використання нейрогуморальних показників ре-

гуляції судинного тону́су, що відіграють основну  
роль при розвитку та прогресуванні ХСН.

Відомий також "Спосіб контролю ефектив-  
ності антиангінальної терапії у хворих на ІХС"  
(Див. Пат. України №21112, МПК G 01 N 33/49; А  
61 В 10/00) -прототип, який включає дослідження  
крові в процесі лікування, в якості біохімічного кри-  
терію використовують вміст ендотеліну в плазмі  
крові, який визначають до лікування і через 3-4 дні  
після початку терапії. При зменшенні вмісту ендо-  
теліну в плазмі крові на 20 % і більш порівняно з  
його вихідною величиною судять про ефективність  
обраної антиангінальної терапії, наприклад, нітра-  
тами у вигляді монотерапії, а також разом з інгі-  
біторами ангіотензинперетворюючого ферменту  
або антагоністами кальцію в амбулаторних та ста-  
ціонарних умовах.

Вказаний спосіб передбачає контроль ефе-  
ктивності призначення інгібіторів ангіотензинперет-  
ворюючого ферменту, але його недоліком є при-  
значення лише для хворих ІХС на фоні терапії ніт-  
ратами, а також неврахування активності симпа-  
тико-адреналової системи, яка відіграє важливу  
роль в патогенезі серцево-судинних захворювань.

В основу винаходу поставлена задача роз-  
робки способу прогнозування ефективності лі-  
кування ХСН, специфічного для призначення анта-  
гоністів рецепторів ангіотензину II (АРАІІ) з одно-  
часним урахуванням активності ендотеліальної та  
симпатико-адреналової системи.

(19) UA (11) 39480 (13) A

Ця задача вирішується авторами шляхом біохімічного дослідження до і після лікування

Відрізняючими ознаками є те, що

в якості біохімічних критеріїв додатково використовують вміст норадреналіну в плазмі крові,

- до лікування і після одночасно визначають вміст ендотеліну та норадреналіну,

- при значенні вмісту ендотеліну більш 15,1 нг/л та норадреналіну більш 37,1 нмоль/л до лікування прогнозують ефективність призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II

- при значенні вмісту ендотеліну на рівні норми (8,3±1,7 нг/л) після лікування судять про його ефективність

Вибір додаткового біохімічного критерію - вмісту норадреналіну та те, що його значення визначають одночасно з вмістом ендотеліну у плазмі крові дозволяє одержати діагностично більш значну інформацію яка дозволяє у свою чергу прогнозувати до лікування призначення адекватної медикаментозної терапії а після лікування судити про його ефективність. Це обумовлено тим, що відомо про особливо важливу роль, крім ендотелінової, симпатико-адреналової системи у розвитку та прогресуванні хронічної серцевої недостатності та реалізації механізму дії АРАІІ

Призначення адекватної медикаментозної терапії сприяє нормалізації рівня ендотеліну та норадреналіну в плазмі крові та нормалізує активність ендотелінової та симпатико-адреналової систем

Це обумовлено тим, що вплив АРАІІ призводить до суттєвого зменшення та нормалізації вмісту ендотеліну та тенденції до зменшення норадреналіну, в зв'язку з чим для оцінки ефективності лікування АРАІІ використано вміст ендотеліну

Дослідження по запропонованому способу проведені в Інституті терапії АМН України

Відтвореність - ступінь вірогідності відмінностей не перевищує 5 %

Запропонований спосіб здійснюють у такій послідовності

1 До лікування хронічної серцевої недостатності визначають в плазмі крові вміст ендотеліну за відомою методикою радіоімунологічним способом

1.1 Проводять забор венозної крові у кількості 4 мл та додають EDTA в концентрації 4 мг/мл і апротинін в кількості 500 ЕД/мл крові. Всі операції проводять при температурі 0°C

1.2 Проводять центрифугування протягом 15 хвилин при 1600 оборотів на лабораторній медичній центрифугі

1.3 У плазмі крові визначають вміст ендотеліну відомим методом, наприклад по Пат. України №21112 (МПК G 01 N 33/49 A 61 B 10/00)

2 Вміст норадреналіну в плазмі крові визначають флюорометричним методом

Для цього беруть кров готують колонки. Після цього в колонки наносили проби. Потім промивали 1н HCl. В отриманому елюенті окисляли норадреналін за допомогою 0,1н натрій-фосфатного буфера 0,01 н розчину йоду та Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Норадреналін визначали на флюориметрі при довжині хвилі 395 та 485 нм

3 Прогнозують ефективність призначення АРАІІ при значенні вмісту ендотеліну більш 15,1 нг/л та норадреналіну більш 37,1 нмоль/л

4 Після лікування визначають вміст ендотеліну і судять про його ефективність при досягненні вмісту ендотеліну нормального значення (8,3±1,7 нг/л)

Можливість здійснення запропонованого способу підтверджується прикладами

**Приклад 1** Хворий К, 68 років історія хвороби № 1705

Потрапив до клініки Інституту терапії АМН України з діагнозом ІХС Стабільна стенокардія напруження та спокою, IV функціональний клас Хронічна серцева недостатність (ХСН) III стадії

За запропонованим способом до лікування проводилось біохімічне дослідження плазми крові, яке включає визначення вмісту ендотеліну та норадреналіну

Результати дослідження

Вміст ендотеліну - 18,2 нг/л (більш 15,1), норадреналіну - 41,2 нмоль/л (більш 37,1)

Прогнозують значну ефективність призначення АРАІІ

Хворому призначали ірбесартан 150 мг один раз на добу Курс лікування становив 8 тижнів

Після лікування вміст ендотеліну - 7,4 нг/л, значно знижується і дорівнює нормі, що вказує на ефективність лікування із використанням АРАІІ

**Приклад 2** Хворий К, 59 років, історія хвороби № 2741

Потрапив до клініки Інституту терапії АМН України з діагнозом ІХС Стабільна стенокардія напруження та спокою, III функціональний клас ХСН III стадії

За запропонованим способом до лікування проводилось біохімічне дослідження плазми крові, яке включає визначення вмісту ендотеліну та норадреналіну

Результати дослідження

Вміст ендотеліну - 17,9 нг/л (більш 15,1), норадреналіну - 36,8 нмоль/л (дорівнює нормі)

Прогнозують ефективність призначення АРАІІ

Хворому призначали лозартан 50 мг один раз на добу Курс лікування становив 7 тижнів

Після лікування вміст ендотеліну - 8,2 нг/л, знижується і дорівнює нормі, що вказує на ефективність лікування із використанням АРАІІ

**Приклад 3.** Хворий Ф, 50 років, історія хвороби № 1980

Потрапив до клініки Інституту терапії АМН України з діагнозом Ідіопатична дилатаційна кардіоміопатія ХСН III стадії

За запропонованим способом до лікування проводилось біохімічне дослідження плазми крові, яке включає визначення вмісту ендотеліну та норадреналіну

Результати дослідження

Вміст ендотеліну - 13,4 нг/л (менш 15,1), норадреналіну - 35,7 нмоль/л (менш 37,1)

Прогнозують неефективність призначення АРАІІ

Хворому призначали терапію дилатаційної кардіоміопатії без АРАІІ Курс лікування становив 8 тижнів

Після лікування вміст ендотеліну - 8,4 нг/л у межах норми, що вказує на ефективність проведеного курсу терапії без АРАІІ

Використання запропонованого способу дає можливість до лікування прогнозувати ефективність призначення АРАІІ хворим із ХСН, що сприяє

поширенню контролю лікування, своєчасному призначенню адекватної терапії хворим з ХСН та профілактиці ускладнень

---

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»  
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101  
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

---

