



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **59874** (13) **U**
(51) **МПК**
G01N 33/49 (2006.01)
A61B 5/103 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ОБУМОВЛЕНОЇ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО

1

2

(21) u201008327

(22) 05.07.2010

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) ВОЛКОВ ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ, САМОХІ-НА ЛЮБОВ МИХАЙЛІВНА, СЕРДОБІНСЬКА-КАНІВЕЦЬ ЕМЕРІТА МИКОЛАЇВНА, СЕРІК СЕРГІЙ АНДРІЙОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб контролю ефективності лікування хронічної серцевої недостатності, обумовленої ішемічною хворобою серця, у пацієнтів на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу та без нього, який поряд з загальноприйнятими обстеженнями включає проведення біохімічних досліджень сироватки крові з визначенням та оцінкою, до та після 12 тижнів лікування, контрольних показників та призначення комбінації лікарських засобів стан-

дартної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково до та після лікування оцінюють функціональний стан хворих за допомогою тесту з 6-ти хвилинної ходьби за стандартною методикою, як контрольні показники у сироватці крові визначають баланс активності хімази тучних клітин та α -2-макроглобуліну (α -2-МГ) і, якщо, у порівнянні з встановленою нормою, виявлено дисбаланс в системі хімаза- α -2-МГ, до комбінації лікарських засобів стандартної терапії додають стабілізатор мембран тучних клітин у терапевтично ефективній і безпечній дозі, роблять висновок про ефективність вибраної терапії при нормалізації балансу активності хімази тучних клітин та α -2-МГ через 12 тижнів лікування, при збільшенні дистанції 6-ти хвилинної ходьби не менше ніж на 30% у порівнянні з вихідним значенням судять про покращення функціонального стану та підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до терапії, кардіології, і може бути використана у стаціонарних умовах та в діагностичних центрах для контролю ефективності лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН), обумовленої ішемічною хворобою серця (ІХС), у пацієнтів на гіпертонічну хворобу (ГХ), з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та без нього.

Відомий Спосіб лікування СН в експерименті шляхом пригнічення дегрануляції тучних клітин (ТК) (Патент США №5952353; А61К 31/4523, 31/00, 31/352, 31/4535, 31/4738; 31/4741; 31/4535 Janicki J., Brower Gr.L. Treating/preventing heart failure via inhibition of mast cell degranulation. Заявка № 156759. Дата подання заявки: Sep., 1998 Опубл.

31.10.2000.), який полягає у застосуванні інгібіторів дегрануляції ТК у щурів та хом'яків, таких як кетотифен (бензоциклогептатіофен), кромолін натрію або недокроміл натрію, протягом 5-8 тижнів, що попереджає збільшення розміру лівого шлуночка (ЛШ), пов'язане з розвитком СН, сприяє ділятації ЛШ і прогресивному зменшенню жорсткості його стінок, збільшенню податливості. Оцінку ефективності пригнічення дегрануляції ТК проводять за активністю матриксної металопротеїнази, яка позитивно корелює з числом ТК, або активністю міокардіальної колагенази, зміни якої узгоджуються зі збільшенням об'єму ЛШ. Крім того, проводять оцінку смертності, пов'язаної з перенаванта-

(13) **U**

(11) **59874**

(19) **UA**

женням об'єму ЛШ, яка показала зменшення на 37%.

У відомій експериментальній роботі підтверджена ефективність використання у тварин препарату з групи стабілізаторів мембран ТК, а саме кетотифену, при СН. Але недоліком є відсутність клінічних даних щодо ефектів кетотифену, крім того, гіпертрофія ЛШ після лікування лишається значно збільшеною ($p < 0,05$).

Відомий також "Спосіб корекції балансу цитокінів у сироватці крові хворих на ІХС з проявами СН при наявності ЦД 2-го типу та метаболічного синдрому" (див. патент України №31152u: МПК А61К 31/00; А61К 47/00. Опубл. 25.03.2008 Бюл. №6), - обраний за прототип, який, поряд з загальноприйнятими клініко-інструментальними обстеженнями, включає проведення біохімічних досліджень крові з визначенням у якості контрольних показників концентрації в сироватці крові прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6. Обстеження хворих здійснюють до та після 12 тижнів лікування. Для нормалізації балансу прозапальних цитокінів призначають комплексну терапію, що включає інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ) та селективний β -адреноблокатор. При цьому у якості іАПФ використовують лізіноприл, а у якості селективного β -адреноблокатору - карведілол. Лікарські засоби призначають у цільових дозах. За зменшеннями значень вищевказаних контрольних показників судять про ефективність обраної комбінації лікарських засобів стандартної терапії.

Недоліком прототипу є урахування лише запальних механізмів патогенезу, відсутня можливість оцінки розвитку вазоактивних процесів, що знижує ефективність контролю лікування.

В основу корисної моделі поставлена задача: здійснити патогенетично обґрунтований вибір лікарського засобу, додавання якого до стандартної терапії забезпечить можливість оцінки розвитку вазоактивних процесів та прогресування ХСН, сприятиме покращенню функціонального стану хворих на ІХС з ГХ, ЦД 2-го типу та без нього.

Ця задача вирішується у способі контролю ефективності лікування ХСН у пацієнтів на ІХС з ГХ, ЦД 2-го типу та без нього, який, поряд з загальноприйнятими обстеженнями, включає проведення біохімічних досліджень сироватки крові з визначенням та оцінкою, до та після 12 тижнів лікування, контрольних показників та призначення комбінації лікарських засобів стандартної терапії.

Ознаки, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такі:

- додатково до та після лікування оцінюють функціональний стан хворих за допомогою тесту з 6-ти хвилинної ходи за стандартною методикою;

- у якості контрольних показників у сироватці крові визначають баланс активності хімази ТК та α -2-макроглобуліну (α -2-МГ);

- якщо, у порівнянні з встановленою нормою, виявлено дисбаланс в системі хімаза- α -2-МГ, до комбінації лікарських засобів стандартної терапії додають стабілізатор мембран ТК у терапевтично ефективній і безпечній дозі;

- свідчать про ефективність обраної терапії при нормалізації балансу активності хімази ТК та α -2-МГ через 12 тижнів лікування;

- при збільшенні дистанції 6-ти хвилинної ходи не менш, ніж на 30%, у порівнянні з вихідним значенням, судять про покращення функціонального стану та підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Вибір в якості оціночних критеріїв активності хімази, яка вивільняється ТК, та найбільш суттєвого інгібітора хімази - α -2-МГ в сироватці крові, оцінка балансу їхньої активності дозволяє характеризувати участь тканинної ренін-ангіотензинової системи в розвитку вазоконстрикторних ефектів і забезпечує можливість контролю ефективності лікування шляхом призначення стабілізатора мембран ТК, наприклад кетотифену, який своєю дією здатен пригнічувати дегрануляцію мембрани ТК, сприяти нормалізації діяльності вказаних клітин і опосередковано впливати на активність α -2-МГ - найбільш суттєвого інгібітора хімази ТК.

Відомо, що ХСН у пацієнтів на ІХС у поєднанні з ГХ та ЦД 2-го типу характеризується активацією ренін-ангіотензинової системи (РАС), один із основних продуктів якої є вазоконстрикторний агент ангіотензин II (АII), що утворюється як за участю ангіотензин-перетворюючого ферменту, так і в тканинній РАС, де основним АII-утворюючим ферментом є хімаза ТК. Враховуючи, що основним інгібітором хімази є α -2-МГ, врівноваження балансу хімаза- α -2-МГ вказує на стабільність РАС, що свідчить про ефективність проведення комплексної терапії, і як наслідок сприяє перенесенню хворими навантаження, покращенню якості життя.

Вибір у якості лікарського засобу стабілізатора мембран ТК, наприклад кетотифену, обумовлено тим, що додавання якого до стандартної терапії забезпечить пригнічення дегрануляції ТК, стабілізацію їх функціонування, тим самим сприятиме нормалізації балансу в системі хімаза- α -2-МГ.

Дослідження згідно корисної моделі проведені в ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України". Обстежено 100 хворих на ХСН II-IV ф.к., обумовленої ІХС, при наявності ГХ, з них з ЦД 2-го типу - 51 хворих (середній вік - 46,5 років), і 25 здорових людей в контролі. З них отримували кетотифен 25 хворих з ЦД 2-го типу і 22 хворих без ЦД 2-го типу. Статистичну обробку даних проведено методом Ст'юдента-Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

Відтворюваність способу, що заявляють - 95%.

Запропонований спосіб здійснюють у такій послідовності:

1. Для лікування ХСН, обумовленої ІХС, у пацієнтів на ГХ з ЦД 2-го типу та без нього проводять загальноприйняті обстеження, яке включає інструментальні та лабораторні методи дослідження. Призначають комбінацію лікарських засобів стандартної терапії: іАПФ - еналаприл в дозі 2,5-20 мг/добу, β -адреноблокатор - бісопролол - 1,25-10 мг/добу, ацетилсаліцилову кислоту - 75-100 мг/добу, діуретики в ефективних та безпечних дозах. При фракції викиду (ФВ) менш, ніж 35%, призначають антагоніст альдостерону - спіронолактон в дозі 25-50 мг/добу. Деяким пацієнтам з метою

досягнення антиангінального ефекту додавали нітрати, наприклад ізосорбід-5-мононітрат в дозі 20-60 мг/добу, при виявленні дисліпідемії додатково призначали симвастатин у дозі 20 мг/добу. Хворим з ЦД 2-го типу призначають цукрознижачий препарат - метформін гідрохлорид в дозі 500-1700 мг/добу і/або гліклазид - 80-320 мг/добу. Контроль ефективності здійснюють після 12 тижнів лікування.

2. Згідно корисної моделі додатково до та після лікування оцінюють функціональний стан хворих за допомогою тесту з 6-ти хвилинної ходьби за стандартною методикою (Goodlin S.J. End-of-life care in heart failure. Curr. Cardiol. Rep. 2009; 11 (3): 184-275).

3. У якості контрольних показників у сироватці крові визначають баланс активності хімази ТК та α -2-МГ відомими ферментативними методами, наприклад: Патент України №34208 МПК G01N 33/48, A61B 19/02. Набір для визначення активності хімази в біологічних рідинах. Опубл.: 15.12.2003. Бюл. №12; Патент України №72345 МПК G01N 33/48, A61J 1/00, C12N 9/66 Набір для визначення активності α -2-МГ в біологічних рідинах. Опубл. 15.02.2005. Бюл. №2.

4. Якщо, у порівнянні з встановленою нормою, виявлено дисбаланс в системі хімаза- α -2-МГ, а саме на фоні зниженої активності α -2-МГ активність хімази у пацієнтів без ЦД 2-го типу не менш, ніж $3,55 \times 10^{-3}$ Е, у пацієнтів з ЦД 2-го типу - не менш, ніж $5,22 \times 10^{-3}$ Е, до комбінації лікарських засобів стандартної терапії додають стабілізатор мембран ТК, наприклад, кетотифен (ЗАО "Лекхім-Харків", Україна) в терапевтично ефективній і безпечній дозі - 3 мг/добу (вибір дози, яка перевищує стандартну, обумовлений наміром досягти більш ранній і виражений клінічний ефект).

5. Через 12 тижнів лікування повторно визначають у сироватці крові баланс активності хімази ТК та α -2-МГ відомими ферментативними методами, як вказано в п. 3, та оцінюють функціональний стан хворих за допомогою тесту з 6-ти хвилинної ходьби, як вказано в п. 2.

6. Свідчать про ефективність обраної терапії при нормалізації балансу активності хімази ТК та α -2-МГ (контрольний рівень для хімази: $4,04 \pm 0,14 \text{ Е} \times 10^{-3}$, для α -2-МГ: $0,0050 \pm 0,0008 \text{ мкЕкв/хв}$ (мікроеквівалент задіяних хімічних зв'язків, який відповідає активності 1 г/л трипсину за хв)).

7. При збільшенні дистанції 6-ти хвилинної ходьби не менш, ніж на 30%, у порівнянні з вихідним значенням, судять про покращення функціонального стану та підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Можливість здійснення корисної моделі підтверджується клінічними прикладами:

Приклад 1

Хворий Д., 69 років, знаходився у відділенні ІХС ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України" з діагнозом ІХС, стабільна стенокардія напруги ІV ф.к. Післяінфарктний (2004 р. Q-негативний, 2004 р. Q-позитивний) кардіосклероз. Хронічна аневризма ЛШ. Легенева гіпертензія. ГХ ІІІ стадії. СН ІІ Б стадії із зниженою систолічною

функцією ЛШ. Гостра ЛШ-недостатність на догоспітальному етапі. ЦД, ІІ тип, компенсований.

Скарги: на задуху, напади загроюдинного болю при ході в спокійному темпі на 200-500 м, підйомі сходами на 5-10 сходинок, що проходять у спокої. Напади задухи підсилюються у горизонтальному положенні, з-за чого вимушений спати на високій подушці. Пацієнта також турбує головний біль при підвищенні артеріального тиску (АТ), важкість у правому підребер'ї, набряки гомілок, стоп, періодична сухість у ротовій порожнині, почуття спраги, свербіж та сухість шкіри, загальна слабкість.

Анамнез захворювання: ГХ близько 30 років, прогресуючий перебіг захворювання з АТ до 250/120 мм.рт.ст. ІХС, стабільна стенокардія напруги близько 8 років, перенесені Q-негативний та Q-позитивний інфаркт міокарда в 2004 році. Близько 6 років ЦД з підвищенням рівня глюкози крові до 12 ммоль/л. Лікувався періодично (діуретики, глікозиди, нітрати, аспірин, статини, ІАПФ, бета-блокатори короткими курсами 1-2 місяці).

Об'єктивні дані: Загальний стан середнього ступеню важкості. Гіперемія обличчя, ціаноз губ, набряки стоп, гомілок. У легенях везикулярне дихання, у нижніх відділах по обидва боки дрібнопухирчасті хрипи на фоні послабленого дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 2 см. Аускультативно тони серця приглушені, ритмічні, тахікардія, частота серцевих скорочень (ЧСС) 98 уд/хв. АТ=145/90 мм.рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Печінка збільшена на 2 см, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацкого негативний.

До лікування хворому проводять загальноприйнятні інструментальні та біохімічні дослідження.

Ультразвукове дослідження: ФВ 35% - встановлено знижену систолічну функцію міокарду.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини: виявлено гідроторакс.

Результати біохімічних досліджень.

У крові: еритроцити $3,93 \text{ г/л}$, Нв 129 г/л , лейкоцити $5,14 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцити 54,3%, лімфоцити 40,6%, моноцити 5,1%, тромбоцити 210 т/мм^3 , швидкість осадку еритроцитів (ШОЕ) 8 мм/год; аспартатамінотрансфераза (АсАТ) 0,20 ммоль/год; аланінамінотрансфераза (АлАТ) 0,40 ммоль/год; зафіксовано підвищення креатиніну до 115 мкмоль/л; присутня гіперглікемія глюкоза - 9,7 ммоль/л; гіперхолестеринемія відсутня - загальний холестерин (ХС) 2,61 ммоль/л, тригліцериди 0,88 ммоль/л, ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) 0,40 ммоль/л.

Призначають комбінацію лікарських засобів стандартної терапії: еналапріл 2,5 мг 2 рази/добу, бісопролол 1,25 мг 1 раз/добу, аспекард 100 мг/добу, фуросемід 40 мг/добу, спіронолактон 25 мг/добу, метформін 850 мг 2 рази/добу.

Згідно корисної моделі до лікування додатково оцінюють функціональний стан хворих за допомогою тесту 6-ти хвилинної ходи за стандартною методикою (див п. 2 опису).

Результати дослідження: пройдена дистанція за 6 хв становить лише 75 м.

У якості контрольних показників у сироватці крові визначають баланс активності хімази ТК та

α -2-МГ відомими ферментативними методами (див. п. 3 опису).

Результати дослідження:

Активність хімази - $11,8 \text{ Е} \times 10^{-3}$, що більше за рівень ($5,22 \text{ Е} \times 10^{-3}$) в 2,26 раза; активність α -2-МГ - $0,0031 \text{ мкЕкв/хв}$, що менш контрольного рівня ($0,0050 \pm 0,0008$).

У порівнянні з встановленою нормою (для хімази: $4,04 \pm 0,14 \text{ Е} \times 10^{-3}$, для α -2-МГ: $0,0050 \pm 0,0008 \text{ мкЕкв/хв}$) виявлено дисбаланс в системі хімаза - α -2-МГ, а саме зростання активності хімази на фоні зниженої активності α -2-МГ. Свідчать про розвиток вазоконстрикції, обумовлений надлишковою активацією хімази ТК.

До комбінації лікарських засобів стандартної терапії додають стабілізатор мембран ТК, наприклад кетотифен (ЗАО "Лекхім-Харків", Україна) в терапевтично ефективній і безпечній дозі 3 мг/добу .

Через 12 тижнів лікування повторно визначають у сироватці крові баланс активності хімази ТК та α -2-МГ відомими ферментативними методами, як вказано в п. 3 опису та оцінюють функціональний стан хворих за допомогою тесту з 6-ти хвилинної ходьби за стандартною методикою, як вказано в п. 2.

Результати повторного дослідження:

Активність хімази - $4,56 \text{ Е} \times 10^{-3}$ (на рівні контролю: $4,04 \pm 0,14 \text{ Е} \times 10^{-3}$);

Активність α -2-МГ - $0,0043 \text{ мкЕкв/хв}$ - в межах норми.

Свідчать про ефективність обраної терапії за нормалізацією балансу активності хімази ТК та α -2-МГ, та про гальмування розвитку вазоконстрикції.

Оцінюють функціональний стан хворого за допомогою тесту з 6-ти хвилинної ходи за стандартною методикою (як вказано вище).

Результати повторного дослідження:

Виявлено збільшення пройденої дистанції 6-ти хвилинної ходьби (150 м), у порівнянні з вихідним значенням (75 м), на 50% , тобто не менш, ніж на 30% . Судять про покращення функціонального стану, підвищення толерантності до фізичного навантаження у даного хворого.

Приклад 2 (без ЦД 2-го типу)

Хвора С., 54 років, знаходилася у відділенні ІХС ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України" з діагнозом: ІХС, стабільна стенокардія напруги II ф.к. Післяінфарктний (13.05.2004 р. Q-негативний) кардіосклероз. ГХ III стадії. СН II А стадії із збереженою систолічною функцією.

Скарги: на задуху, напади за грудинного болю при ході в спокійному темпі на $200\text{-}500 \text{ м}$, підйомі сходами на 2-й поверх, що проходять у спокої. Турбує головний біль при підвищенні АТ, періодичні набряки стоп, загальна слабкість.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою з 2000 р., коли стали турбувати болі за грудиною при фізичному навантаженні, підвищення АТ. В 2004 р. перенесла інфаркт міокарду. Близько 5-ти років турбує задуха при фізичному навантаженні, періодичні набряки стоп. Зберігається почуття важкості за грудиною при підйомі на 1-й або 2-й поверх, що проходить у спокої, або після прийому

таблетки нітрогліцерину. При погіршенні самопочуття приймає діуретики, нітрати, аспірин, статини, іАПФ, β -блокатори.

Об'єктивні дані: Загальний стан середнього ступеню важкості. Ціаноз губ, набряки стоп. У легенях послаблене везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на $1,5 \text{ см}$. Аускультативно тони серця приглушені, ритмічні, ЧСС 78 уд/хв . АТ= $185/95 \text{ мм.рт.ст}$. Живіт м'який, безболісний. Печінка збільшена на 2 см , селезінка не пальпується. Симптом Пастернацкого негативний.

До лікування проводять загальноприйнятні інструментальні та біохімічні дослідження.

Ультразвукове дослідження: ФВ 55% - встановлено збережену систолічну функцію міокарду.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини: застійні явища не виявлено.

У крові: еритроцити $4,94 \text{ г/л}$, Нв 152 г/л , лейкоцити $6,44 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцити $62,0\%$, лімфоцити $33,8\%$, моноцити $4,2\%$, тромбоцити 242 т/мм^3 , ШОЕ 8 мм/год ; АсАТ $0,20 \text{ ммоль/год}$, АлАТ $0,40 \text{ ммоль/год}$; креатинін 115 мкмоль/л ; глюкоза - $9,7 \text{ ммоль/л}$; виявлено гіперхолестеринемію - загальний ХС $5,58 \text{ ммоль/л}$, тригліцериди $2,65 \text{ ммоль/л}$, ХС ЛПДНЩ $1,19 \text{ ммоль/л}$.

Призначають комбінацію лікарських засобів стандартної терапії: еналапріл 10 мг 2 рази/добу, бісопролол 5 мг 1 раз/добу, аспекард 100 мг/добу , гіпотіазид $12,5 \text{ мг/добу}$, симвастатин 20 мг/добу .

Згідно корисної моделі до лікування додатково оцінюють функціональний стан хворих за допомогою тесту з 6-ти хвилинною ходою за стандартною методикою (див п. 2 опису).

Результати дослідження: пройдена дистанція за 6 хв складає 380 м .

У якості контрольних показників у сироватці крові визначають баланс активності хімази ТК та α -2-МГ відомими ферментативними методами (див. п. 3 опису).

Результати дослідження:

Активність хімази - $7,76 \text{ Е} \times 10^{-3}$ (більш, ніж оціночний рівень - $3,55 \text{ Е} \times 10^{-3}$);

Активність α -2-МГ - $0,0036 \text{ мкЕкв/хв}$ - менш за норму (в нормі не менш, ніж $0,0050 \pm 0,0008 \text{ мкЕкв/хв}$).

У порівнянні з встановленою нормою виявлено дисбаланс в системі хімаза - α -2-МГ, а саме зростання активності хімази на фоні зниженої активності α -2-МГ. Свідчать про розвиток вазоконстрикції, обумовлений надлишковою активацією хімази ТК.

До комбінації лікарських засобів стандартної терапії додають стабілізатор мембран ТК, наприклад кетотифен (ЗАО "Лекхім-Харків", Україна) в терапевтично ефективній і безпечній дозі 3 мг/сут .

Через 12 тижнів лікування повторно визначають у сироватці крові баланс активності хімази ТК та α -2-МГ відомими ферментативними методами, як вказано в п. 3 опису та оцінюють функціональний стан хворих за допомогою тесту 6-ти хвилинної ходи за стандартною методикою, як вказано в п. 2.

Результати повторного дослідження:

Активність хімази - $4,16 \times 10^{-3}$ (на рівні контролю: $4,04 \pm 0,14 \times 10^{-3}$);

Активність α -2-МГ - 0,0058 мкЕкв/хв - в межах норми (в нормі не менше ніж $0,0050 \pm 0,0008$ мкЕкв/хв).

Свідчать про ефективність обраної терапії за нормалізацією балансу активності хімази ТК та α -2-МГ, що виражається в гальмуванні розвитку вазоконстрикції.

Оцінюють функціональний стан хворого за допомогою тесту з 6-ти хвилинною ходьбою за стандартною методикою (як вказано вище).

Результати повторного дослідження:

Виявлено збільшення пройденої дистанції 6-ти хвилинної ходьби (510 м), у порівнянні з вихідним значенням (350 м), на 31,37%, тобто не менш, ніж на 30%.

Судять про покращення функціонального стану, підвищення толерантності до фізичного навантаження та ефективність обраної терапії у даного хворого.

Приклад 3

ЦД 2-го типу без призначення кетотифену.

Хворий 72 років, госпіталізований до відділення ІХС ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України" з діагнозом ІХС, стабільна стенокардія напруги III ф.к. Післяінфарктний (неуточненої давнини) кардіосклероз. Шлуночкова екстрасистолія. ГХ III ст. СН II А стадії із збереженою систолічною функцією ЛШ. ЦД II тип, середньої важкості.

Скарги: на задиху, напади за грудинного болю при ході в повільному темпі на 150-500 м, підйомі сходами, що проходять у спокої; на головний біль при підвищенні АТ, періодичні набряки нижніх кінцівок, свербіж шкіри нижніх кінцівок, загальну слабкість.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим з 1995 р., коли було діагностовано ГХ. В 2005 р. виявлено ЦД 2-го типу, з цього ж року турбують перебої в серцевій діяльності, періодичні набряки нижніх кінцівок.

Об'єктивні дані: Загальний стан відносно задовільний. Ціаноз губ, набряки стоп. У легенях ослаблений везикулярний подих. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1,5 см. Аускультативно тони серця приглушені, аритмічні за рахунок поодиноких екстрасистол, тахікардія, ЧСС 100 уд/хв., АТ 180/95 мм.рт.ст.

До лікування хворому проводять загальноприйнятні інструментальні та біохімічні дослідження.

Ультразвукове дослідження: ФВ 50% - систолічна функція ЛШ збережена.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини: легені без очагових та інфільтративних змін. Синуси вільні. Корні не розширені.

У крові: еритроцити 4,60 г/л, Нв 132 г/л, лейкоцити $5,04 \times 10^9$ /л, гранулоцити 58,2%, лімфоцити 38,0%, моноцити 3,8%, тромбоцити 181 т/мм³, ШОЕ 11 мм/год; АсАТ 0,55 ммоль/год, АлАТ 0,25 ммоль/год, виявлено підвищення креатиніну до 106 мкмоль/л; присутня гіперглікемія: глюкоза - 8,9 ммоль/л; присутня гіперхолестеринемія - загальний ХС 6,84 ммоль/л, тригліцериди 1,9 ммоль/л, ХС ЛПДНЦ 0,85 ммоль/л.

Призначають стандартну терапію: еналапріл 10 мг 2 рази/добу, бісопролол 10 мг 1 раз/добу, аспекард 100 мг/добу, гіпотіазид 12,5 мг/добу, вазиліп 20 мг/добу, метформін 500 мг 2 рази/добу.

Згідно корисної моделі до лікування додатково оцінюють функціональний стан хворих за допомогою тесту з 6-ти хвилинною ходьбою за стандартною методикою (див п. 2 опису).

Результати дослідження: пройдена дистанція за 6 хв складає 210 м. У якості контрольних показників у сироватці крові визначають баланс активності хімази ТК та α -2-МГ відомими ферментативними методами (див. п. 3 опису).

Результати дослідження:

Активність хімази - $4,76 \times 10^{-3}$ (менш, ніж оціночний рівень - $5,22 \times 10^{-3}$);

Активність α -2-МГ 0,0035 мкЕкв/хв - нище за норму (в нормі не менш, ніж $0,0050 \pm 0,0008$ мкЕкв/хв).

У порівнянні з встановленою нормою виявлено дисбаланс в системі хімаза- α -2-МГ, обумовлений лише зниженням активності α -2-МГ без надлишкової активації хімази ТК.

Продовжують лікування з використанням комбінації лікарських засобів лише стандартної терапії.

Через 12 тижнів лікування повторно визначають у сироватці крові баланс активності хімази ТК та α -2-МГ відомими ферментативними методами, як вказано в п. 3 опису та оцінюють функціональний стан хворих за допомогою тесту з 6-ти хвилинної ходьби за стандартною методикою, як вказано в п. 2.

Результати повторного дослідження:

Активність хімази - $4,56 \times 10^{-3}$ (на рівні контролю: $4,04 \pm 0,14 \times 10^{-3}$);

Активність α -2-МГ - 0,0046 мкЕкв/хв - в межах норми (в нормі $0,0050 \pm 0,0008$ мкЕкв/хв).

Свідчать про ефективність обраної терапії за нормалізацією балансу активності хімази ТК та α -2-МГ.

Оцінюють функціональний стан хворого за допомогою тесту з 6-ти хвилинної ходьби за стандартною методикою (як вказано вище).

Результати повторного дослідження: Виявлено збільшення пройденої дистанції 6-ти хвилинної ходи (305 м), у порівнянні з вихідним значенням (210 м), на 34,09%, тобто не менш, ніж на 30%.

Судять про покращення функціонального стану, підвищення толерантності до фізичного навантаження, ефективність стандартної терапії у даного хворого.

Загальний висновок

У клінічних прикладах підтверджується, що визначення балансу активності хімази та α -2-МГ дозволяє одержати об'єктивну інформацію про необхідність призначення хворим на ХСН, обумовлену ІХС, при наявності ГХ, з ЦД 2-го типу або без нього стабілізатора мембран ТК, наприклад кетотифену, та оцінити ефективність лікування як за результатами біохімічного дослідження вказаного балансу, так і за збільшенням дистанції 6-ти хвилинної ходьби.

Технічний результат

При використанні корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з прототипом, завдяки оцінці балансу активності хімази ТК та α -2-МГ у сироватці крові забезпечується патогенетично обґрунтований вибір лікарського засобу, додавання якого до стандартної терапії сприяє корекції порушень

вказаного балансу, гальмуванню розвитку та прогресування ХСН, обумовленої ІХС, з ГХ, ЦД 2-го типу та без нього, покращенню функціонального стану, підвищенню толерантності до фізичного навантаження.