



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80299

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки:	u 2012 12673	(72) Винахідник(и):	Крахмалова Олена Олегівна (UA), Самохіна Любов Михайлівна (UA), Калашник Дар'я Миколаївна (UA), Талалай Ірина Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	06.11.2012	(73) Власник(и):	ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ НАМН УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2а, м. Харків, 61039 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	27.05.2013	(74) Представник:	Беседіна Алла Семенівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.05.2013, Бюл.№ 10		

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування перебігу та контролю ефективності лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця, у якому призначають бронхолітики, протизапальні, гіполіпідемічні препарати, як антиангінальні препарати призначають антагоністи кальцію та нітрати. Антагоністи кальцію призначають диференційовано, для цього додатково до лікування в сироватці крові спочатку визначають трипсинінгібіторну активність (ТІА) α -1-інгібітора протеїназ (α -1-ІП). Якщо ТІА α -1-ІП менша ніж 10^{-9} г/л год., свідчать про порушення балансу в системі протеїназа-інгібітор протеїназ, яке призводить до прогресування хронічного обструктивного захворювання легень, і таких пацієнтів відокремлюють. Тим хворим, у яких ТІА α -1-ІП знижена, порівняно з встановленою нормою, але більша ніж 10^{-9} г/л год., у сироватці крові визначають активність кальпаїнів і при зниженні активності кальпаїнів не менше ніж у 2 рази, порівняно з встановленою нормою, прогнозують імовірність прогресування серцево-судинної патології та призначають антагоністи кальцію у терапевтично ефективній та безпечній дозі.

U
UA 80299

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до кардіопульмонології, і може бути використана для прогнозування перебігу та контролю ефективності лікування коморбідної ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Проблема ведення пацієнтів з коморбідними захворюваннями складна і багато питань, пов'язаних з призначенням препаратів, лишаються не вирішеними. В клінічній практиці використовують протоколи діагностики і лікування окремо ХОЗЛ та ІХС, а стандарти діагностики поєднаної патології не розроблені. Тому на даний час існує потреба розробки нових способів контролю призначення лікарських препаратів при коморбідних захворюваннях.

Відомий спосіб диференційного лікування хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ (див. Пат. України № 31092. Опубл. 25.03.2008. Бюл. № 6), у якому для зменшення проявів ішемії у складі комплексного лікуванні ІХС та ХОЗЛ призначають β -адреноблокатор карведілол в середній дозі 12,5 мг на добу.

На сьогодні підтверджено високу ефективність карведілолу в лікуванні хворих на ІХС, гіпертонічну хворобу (зменшення кількості госпіталізацій, випадків серцевої смертності, декомпенсації хронічної серцевої недостатності, кількості інфарктів). У дослідженні CAPRIKORN встановлено, що карведілол вірогідно знижує (на 23 %) смертність хворих, що перенесли інфаркт міокарда, однак не вирішеним залишається питання щодо впливу карведілолу на стан бронхіальної прохідності при лікуванні ІХС у хворих на ХОЗЛ. Негативний вплив β -адреноблокаторів на бронхіальну прохідність зворотнопропорційний ступеню кардіоселективності, і тому в різних препаратів він неоднаковий, до того ж селективність β -адреноблокаторів є характеристикою відносною і для хворих з високою реактивністю бронхів вона є недостатньою. Крім того, ступінь селективності різко зменшується при підвищенні дози препарату. У зв'язку з цим, значною перевагою користуються препарати, що мають високу клінічну активність в низьких дозах та не впливають на бронхіальну прохідність.

Відомі різні терапевтичні підходи лікування ІХС у хворих на ХОЗЛ, згідно з якими призначають бронхолітики (інгаляційні антихолінергетичні препарати), дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота, аспірин), гіполіпідемічні препарати (статины), інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента, антагоністи рецепторів до ангіотензину II, як антиангінальні препарати для зменшення проявів ішемії антагоністи кальцію (див. Погорелов В.Н., Денисова С.В. Кардиопульмональная взаимосвязь между ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. Терапия сочетанной патологии. Обзор // Экспериментальная и клиническая медицина.-2009. - № 3, - С. 77-82).

Відомий також "Спосіб лікування ХОЗЛ у поєднанні з ІХС" (див. Пат. України № 16079. Опубл. 17.07.2006. Бюл. № 7), вибраний за прототип, у якому, на підставі клінічних симптомів, можливості виникнення побічних ефектів призначають бронхолітики (холінолітики, β_2 -агоністи, метилксаятини), протизапальні, гіполіпідемічні препарати, як антиангінальні препарати призначають антагоністи кальцію та нітрати.

Загальними недоліками вищевказаних терапевтичних підходів та прототипу є відсутність оцінки перебігу поєднаної патології, яка враховує спільні механізми розвитку ХОЗЛ і ІХС, що не забезпечує можливості диференційованого патогенетично обґрунтованого призначення лікарських засобів комплексної терапії та знижує ефективність лікування.

Задача корисної моделі - забезпечити диференційований підхід до призначення антиангінальної групи препаратів, а саме антагоністів кальцію, з урахуванням перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ІХС та додаткової інформації щодо балансу в системі протеїназа-інгібітор протеїназ, що дозволить підвищити ефективність лікування захворювання в цілому.

Ця задача вирішується у способі прогнозування перебігу та контролю ефективності лікування ХОЗЛ у поєднанні з ІХС, у якому призначають бронхолітики, протизапальні, гіполіпідемічні препарати, як антиангінальні препарати призначають антагоністи кальцію та нітрати.

Ознаки корисної моделі, що відрізняють її від прототипу, є такі:

- антагоністи кальцію призначають диференційовано;
- для цього додатково до лікування в сироватці крові спочатку визначають трипсинінгібіторну активність (ТІА) α -1-інгібітора протеїназ (α -1-ІП);
- якщо ТІА α -1-ІП менша ніж 10^{-9} г/л год., свідчать про порушення балансу в системі протеїн аза-інгібітор протеїназ, яке призводить до прогресування ХОЗЛ, і таких пацієнтів відокремлюють;
- а тим хворим, у яких ТІА α -1-ІП знижена, порівняно з встановленою нормою, але більша ніж 10^{-9} г/л год., у сироватці крові визначають активність кальпаїнів;

- і при зниженні активності кальпаїнів не менше ніж у 2 рази, порівняно з встановленою нормою, прогнозують ймовірність прогресування серцево-судинної патології та призначають антагоністи кальцію у терапевтично ефективній та безпечній дозі.

Додаткове визначення до лікування спочатку TIA α -1-ІП забезпечує можливість відокремити пацієнтів, у яких спостерігається значний зсув балансу в системі протеїназа-інгібітор протеїназ за рахунок зниження інгібіторного потенціалу, що призводить до прогресування ХОЗЛ. Таким пацієнтам доцільна замісна терапія даного інгібітора або стимулювання його вивільнення печінкою (Недостаточність альфа-1-антитрипсина / Н.Е. Моногарова, Т.В. Мороз, А.А. Минав // Гастроентерологія.-2009. - Т. 304). Вибір певного порогового значення TIA α -1-ІП, у даному разі 10^{-9} г/л год., обумовлений чутливістю аналізу вибраного методичного підходу. Цим пацієнтам дослідження активності кальпаїнів та призначення антагоністів кальцію не є доцільним.

Подальше визначення та оцінка активності кальцій-залежних протеїназ - кальпаїнів дозволяє виділити хворих з ймовірністю прогресування серцево-судинної патології, яким доцільним є призначення антагоністів кальцію. Таким чином, антагоністи кальцію призначають диференційовано.

Вибір як критерій прогнозування перебігу та контролю ефективності лікування активності кальпаїнів обумовлено тим, що кальпаїни приймають участь у розвитку апоптогенних змін та порушень скорочувальної здатності міокарда, які віддзеркалюються на формуванні патологічного стану організму. Саме зниження активності кальпаїнів не менше ніж у 2 рази, порівняно з встановленою нормою, вказує на їх суттєву витрату ще на початковому етапі перебігу захворювання за умов активації окисних процесів, коли окислювач модулює кальпаїніндукований протеоліз шляхом прямого окислення цистеїну в активному центрі. При цьому зменшується можливість вивільнення кальпаїнів у кров, що може бути пов'язано з порушенням енергоутворення в мітохондріях. Порушується зв'язування іонів Ca^{2+} і в результаті знижується скорочувальна здатність міокарда. Знижується ефективність кальцієвого насоса саркоплазматичного ретикулуму, Na/Ca -обміну, сповільнюється відтік Ca^{2+} з міоплазми. Це призводить до зниження рівня кальцію у крові, що прямо корелює з активністю кальпаїнів. Надлишок кальцію у міоплазмі, у свою чергу, роз'єднує окислення і фосфорилювання в мітохондріях, як наслідок виникає зниження АТФ і ефективності використання кисню, що призводить до порушення серцевої функції. Зниження рівня кальпаїнів у клітині призводить і до прискорення апоптозу, що впливає на процеси старіння організму.

Дослідження згідно з корисною моделлю проведені в ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України". Всі пацієнти перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у відділі кардіопульмонології. Обстежено 37 пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ІХС. Середній вік обстежених хворих становив $(56,0 \pm 7,2)$ років. Контрольна група - 25 здорових осіб. Завдяки проведенню до лікування додаткового дослідження біохімічних критеріїв TIA та кальпаїнів забезпечена можливість стратифікації хворих у групи з урахуванням перебігу захворювання, визначення доцільності призначення антагоністів кальцію. За результатами досліджень з 37 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС лише 12 пацієнтам призначені антагоністи кальцію.

Статистичну обробку даних проведено методом Стюдента-Фішера з використанням ліцензійного програмного забезпечення "Microsoft Excel".

Відтворюваність результатів при використанні способу, що заявляють, у клінічній практиці - 95 %.

Запропонований процес здійснюють у такій послідовності:

1. У разі надходження хворого до стаціонару здійснюють оцінку його клінічного стану за скаргами, даними фізикального обстеження, уточнюють анамнез хвороби.

2. Проводять загальноприйняті клініко-інструментальне обстеження хворого (електрокардіографія, ультразвукове обстеження, рентгеноскопичне обстеження органів грудної клітки) та біохімічне дослідження.

Наявність та ступінь тяжкості ХОЗЛ встановлюють відповідно з критеріями GOLD (2010) та Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. У дослідження не включають хворих на ХОЗЛ у фазі загострення, з тяжкою серцевою патологією.

Дослідження функції зовнішнього дихання проводять вранці натще на апараті "Строком професійний" (Україна) ТУ У 33.1-02066769-005-2002 №258 з аналізом показників об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ_1), форсованої життєвої ємності легенів (ФЖЄЛ), співвідношення $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$.

Діагноз ІХС встановлюють згідно з рекомендаціями Європейського та Українського товариств кардіологів (The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society, 2011 p.).

3. На підставі результатів клініко-інструментального обстеження та біохімічного дослідження призначають бронхолітики (холінолітики, α_2 -агоністи, метилксантини), протизапальні лікарські засоби (кортикостероїди), гіполіпідемічні препарати (аторвастатин), як антиангінальні препарати призначають антагоністи кальцію та нітрати.

4. Згідно з корисною моделлю антагоністи кальцію призначають диференційовано. Для цього додатково до лікування в сироватці крові спочатку визначають ТІА α -1-ІП відомим способом, наприклад з використанням діагностичних тестів Merck, Darmstadt (Німеччина) або ферментативного підходу, заснованого на протеолітичному розщепленні імібілізованого на поверхні полістиролових плашок кон'югату маркерного ферменту - пероксидази хрому і субстрату білкової природи (див. Пат. Росії № 1655991, МПК G01N 33/48, C12Q1/38; опубл. 20.01.1994, Пат. України № 20171, МПК C12Q 1/38, опубл. 25.12.1997 р. Бюл. № 6).

5. Якщо ТІА α -1-ІП менша ніж 10^{-9} г/л год., свідчать про порушення балансу в системі протеїн аза-інгібітор протеїназ, яке призводить до прогресування ХОЗЛ і таких пацієнтів відокремлюють.

6. А тим хворим, у яких ТІА α -1-ІП знижена, порівняно з встановленою нормою, але більша ніж 10^{-9} г/л год., визначають активність кальпаїнів відомим способом, наприклад з використанням ферментативного підходу (див. Пат. України № 46357 А; опубл. 15.05.2002 р. Бюл. № 5).

7. І при зниженні активності кальпаїнів не менше ніж у 2 рази, порівняно з встановленою нормою ($0,657 \pm 0,072$ г/л год.), прогнозують імовірність прогресування серцево-судинної патології та призначають антагоністи кальцію у терапевтично ефективній та безпечній дозі.

8. Оцінюють ефективність лікування через 6 місяців за нормалізацією активності кальпаїнів та підвищенням функції зовнішнього дихання та толерантності до фізичного навантаження.

Можливість здійснення запропонованого процесу підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1. Хвора Р. 75 років.

При обстеженні пацієнтка мала скарги на задишку, кашель з невеликою кількістю харкотиння, біль у грудях при посиленні фізичного навантаження.

Анамнез: хворіє на ХОЗЛ близько 5 років, використовує інгаляційні бронхолітики за потребою. Близько 6 років страждає на ІХС.

Об'єктивно, Аускультативно: над легеньми жорстке дихання, хрипи не вислуховуються. Частота дихання - 18/хв. Серце - ритм синусовий, діяльність ритмічна. Артеріальний тиск - 110/60 мм рт. ст., пульс - 70 в 1 хв. Індекс маси тіла - 34,51.

ЕКГ: Ритм синусовий. Частота серцевих скорочень - 72/хв. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Ознаки помірної гіпертрофії лівого та правого шлуночка.

ЕхоКС: помірна легенева гіпертензія, незначна дилатація правих відділів серця. Помірна гіпертрофія міокарда лівого шлуночка без порушень скорочення. Фракція викиду лівого шлуночка - 60 %.

Аналіз крові - лейкоцити - $8,50 \times 10^9/\text{mm}^3$, лімфоцити - 32,5 %, моноцити - 2,0 %, гранулоцити - 65,5 %, еритроцити - $4,25 \times 10^{12}/\text{mm}^3$, загальний холестерин 4,34 ммоль/л; ліпопротеїди високої щільності - 1,28 ммоль/л; ліпопротеїди низької щільності - 3,14 ммоль/л; тригліцериди - 1,10 ммоль/л.

Спірометрія після проби з бронхолітиком: ФЖЄЛ - 80 %, ОФВ₁ - 62 %, ОФВ₁/ФЖЄЛ - 68 %. Виявлені помірні обструктивні та легкі рестриктивні порушення функції зовнішнього дихання.

Тест із 6-ти хвилинною ходою - 285 м.

Хворій встановлено діагноз: ХОЗЛ, II стадії, середньої тяжкості перебігу, в фазі ремісії. Емфізема легень. Пневмосклероз, легенева недостатність II ст. ІХС. Стабільна стенокардія напруги. II функціональний клас. Серцева недостатність I ст.

На підставі клінічної ситуації та виявлених порушень хворій призначена комплексна базова терапія ХОЗЛ та ІХС, яка включає: бронхолітик β_2 -агоніст-формотерол у дозі 120 мкг по 2 вдихи 2 рази на добу (за необхідністю беродуал в дозі 1-2 вдихи на вимогу), протизапальний лікарський засіб - кортикостероїд пульмікорт в дозі 200 мкг по 2 інгаляції 2 рази на добу, гіполіпідемічний препарат аторвастатин у дозі 10 мг одноразово на ніч, антиангінальний препарат (антагоніст кальцію та/або нітрати за потребою), дезагрегант (аспірин).

Для визначення доцільності призначення антагоністів кальцію у хворої, згідно з корисною моделлю, додатково до лікування в сироватці крові спочатку визначають ТІА α -1-ІП відомим способом, наприклад, як вказано в п. 4 опису.

Результат додаткового дослідження

ТІА α -1-ІП у сироватці крові хворої становить 1 г/л год. - знижена порівняно з встановленою нормою ($7,557 \pm 0,061$ г/л год.), але більша ніж 10^{-9} г/л год. У хворої визначають активність кальпаїнів відомим способом, наприклад, як вказано в п. 5 опису.

Результат додаткового дослідження

Активність кальційзалежних протеїназ - кальпаїнів становить 0,218 г/л год. - знижена порівняно з встановленою нормою ($0,657 \pm 0,072$ г/л год. в контролі) у 4,5 рази. Прогнозують імовірність прогресування серцево-судинної патології та призначають антагоніст кальцію 3-го покоління амлодіпін у дозі 5 мг одноразово на добу.

Через 6 місяців оцінюють ефективність лікування.

Результати оцінки:

Стан хворої покращився, зменшилась кількість нападів стенокардії. Довжина відстані у тесті з шестихвилинною ходою підвищилась і склала 330 м, що свідчить про підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Дані спірометрії: ФЖЄЛ - 91 %, ОФВ₁ - 66 %, ОФВ₁/ФЖЄЛ - 63 %, що свідчить про покращення функції зовнішнього дихання.

Активність кальпаїнів становить 0,451 г/л год. - підвищена порівняно з вихідним значенням 0,218 г/л год., але знижена порівняно з встановленою нормою ($0,657 \pm 0,072$ г/л год.), що свідчить про доцільність призначення антагоністів кальцію та ефективність терапії в цілому і рекомендують продовжити лікування.

Приклад 2. Хворий П. 56 років.

При обстеженні мав скарги на задишку, кашель з виділенням невеликої кількості слизового харкотиння вранці, болю в грудній клітці та в ділянці серця під час ходьби на відстань більше 200 м, що припиняється після прийому нітрогліцерину, загальну слабкість.

Анамнез: хворіє на ХОЗЛ 5 років. Близько 7 років страждає на ІХС, відмічає інфаркт міокарда у 2007 році.

Об'єктивно: аускультативно над легеньми везикулярне дихання з жорстким відтінком, сухі розсіяні хрипи. Частота дихання - 18/хв. Серцевдіяльність ритмічна, тони приглушені. Артеріальний тиск 150/95 мм рт. ст., пульс - 88 в 1 хв. Індекс маси тіла - 33,12.

ЕКГ: ритм синусовий, правильний, частота серцевих скорочень - 84/хв. Признаки помірної гіпертрофії лівого шлуночка.

ЕхоКС: гіпертрофія лівого шлуночка, аортокардіосклероз, фракція викиду лівого шлуночка - 55 %.

Аналіз крові - лейкоцити - $6,50 \times 10^9/\text{mm}^3$, лімфоцити - 28,5 %, моноцити - 3,0 %, гранулоцити - 68,5 %, еритроцити - $4,70 \times 10^{12}/\text{mm}^3$, загальний холестерин 7,8 ммоль/л; ліпопротеїди високої щільності - 0,79 ммоль/л; ліпопротеїди низької щільності - 3,92 ммоль/л; тригліцериди - 1,91 ммоль/л.

Спірометрія після проби з бронхолітиком: ЖЄЛ - 55 %, ФЖЄЛ - 87 %, ОФВ₁ - 68 %, ОФВ₁/ФЖЄЛ - 59 %. Виявлені помірні обструктивні та легкі рестриктивні порушення функції зовнішнього дихання.

Тест із 6-ти хвилинною ходою - 260 м.

Діагноз: ХОЗЛ, II стадії, перебіг середньої тяжкості, в фазі ремісії. Пневмосклероз. Легенева недостатність II ст. ІХС. Постінфарктний кардіосклероз (2007 р.). Стабільна стенокардія напруги. III функціональний клас. Серцева недостатність IIA ст.

На підставі клінічної ситуації та виявлених порушень хворому призначена комплексна базова терапія ХОЗЛ та ІХС, яка включає: бронхолітик індакатерол по 1 капсулі (150 мкг) 1 раз на добу інгаляційно (за необхідністю беродуал в дозі 1-2 вдихи на вимогу), протизапальний лікарський засіб - кортикостероїд пульмікорт в дозі 200 мкг по 2 інгаляції 2 рази на добу, гіполіпідемічний препарат аторвастатин у дозі 10 мг одноразово на ніч, дезагрегант (аспирин), антиангінальний препарат β-блокатор небіволл 5 мг одноразово на добу, за необхідністю нітрат швидкої дії ізо-мік спреї 1 доза сублінгвально.

Для визначення доцільності призначення антагоністів кальцію у хворої, згідно з корисною моделлю, додатково до лікування в сироватці крові спочатку визначають ТІА α-1-ІП відомим способом, наприклад, як вказано в п. 4 опису.

Результат додаткового дослідження.

ТІА активність α-1-ІП у сироватці крові становить 3 г/л год. - знижена порівняно з встановленою нормою ($7,557 \pm 0,061$ г/л год.), але більша ніж 10^{-9} г/л год. Визначають активність кальпаїнів відомим способом, наприклад, як вказано в п. 5 опису.

Результат додаткового дослідження.

Активність кальційзалежних протеїназ - кальпаїнів становить 0,330 г/л год. - знижена порівняно з встановленою нормою ($0,657 \pm 0,072$ г/л год. в контролі) у 1,99 разу. Свідчать про сприятливий перебіг ІХС, а саме відсутність прогресування серцево-судинної патології, тому антагоністи кальцію не призначають. Для профілактики виникнення ускладнень з боку серцево-

судинної системи призначають інший антиангінальний препарат, наприклад кардіоселективний β -адреноблокатор небіволл 5 мг одноразово на добу.

Через 6 місяців дослідження ТІА та активності кальційзалежних протеїназ - кальпаїнів не проводять.

- 5 Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з прототипом, дозволяє забезпечити можливість стратифікації хворих у групи з урахуванням перебігу ІХС на тлі ХОЗЛ, визначення доцільності призначення антагоністів кальцію, що підвищує ефективність лікування в цілому.

10

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб прогнозування перебігу та контролю ефективності лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця, у якому призначають бронхолітики, протизапальні, гіполіпідемічні препарати, як антиангінальні препарати
- 15 призначають антагоністи кальцію та нітрати, який **відрізняється** тим, що антагоністи кальцію призначають диференційовано, для цього додатково до лікування в сироватці крові спочатку визначають трипсинінгібіторну активність (ТІА) α -1-інгібітора протеїназ (α -1-ІП), якщо ТІА α -1-ІП менша ніж 10^{-9} г/л год., свідчать про порушення балансу в системі протеїназа-інгібітор
- 20 протеїназ, яке призводить до прогресування хронічного обструктивного захворювання легень, і таких пацієнтів відокремлюють, а тим хворим, у яких ТІА α -1-ІП знижена, порівняно з встановленою нормою, але більша ніж 10^{-9} г/л год., у сироватці крові визначають активність кальпаїнів і при зниженні активності кальпаїнів не менше ніж у 2 рази, порівняно з встановленою нормою, прогнозують імовірність прогресування серцево-судинної патології та призначають антагоністи кальцію у терапевтично ефективній та безпечній дозі.

25

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601