



УКРАЇНА

(19) UA (11) 67617 (13) U  
(51) МПК  
A61P 9/12 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

1

2

(21) u201111281

(22) 23.09.2011

(24) 27.02.2012

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) РАСПУТІНА ЛЕСЯ ВІКТОРІВНА

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА(57) Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень, що передбачає введення фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів, який **відрізняється** тим, що фіксовану комбінацію раміприлу та гідрохлортиазиду в добовій дозі 10 мг вводять в два прийоми - вранці та ввечері.

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб і може бути використана для лікування хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Відомий спосіб лікування гіпертонічної хвороби у хворого хронічним обструктивним захворюванням легень (див. Барабаш О.А., Смакотина С.А., Кондрикова Н.А. Клиническое применение квадроприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Российский кардиологический журнал. №6(62). 2006. - С. 357-470), що полягає в вибіркового призначенні квадроприлу для лікування артеріальної гіпертензії у хворих з супутнім захворюванням органів дихання, з терміном спостереження 8 тижнів та оцінкою ефективності лікування.

Але цей спосіб має ряд недоліків, а саме однократний прийом антигіпертензивного препарату, не дозволяє встановити жорсткий контроль гіпертензії, особливо протягом всієї доби, так як у хворих з поєднаною патологією має місце підвищення артеріального тиску вночі, особливо діастолічного, а також недостатнє нічне зниження тиску.

Відомий спосіб лікування артеріальної гіпертензії у хворих з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень (див. Смоляний О.П., Гонта І.А., Макарова Л.О., Новосьолова Ю.Г., Чернявський В.Г. Ефективність лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічні запальні захворювання, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом / Медицина сьогодні. №33(234). 2008. - С. 36-42.) включає застосування Амлодилу для

лікування артеріальної гіпертензії у дозі 5-10 мг на добу з періодом спостереження 10-12 діб.

Але цьому способу притаманно ряд недоліків, а саме монотерапія у хворого з супутніми захворюваннями не дозволяє цілодобово контролювати артеріальну гіпертензію, а отже і ризик серцево-судинних ускладнень, також для його застосування необхідно проводити моніторинг показників центральної гемодинаміки та тиску в легеневій артерії, що спричиняє додаткові матеріальні затрати, крім того, застосування антагоністів кальцію тривалий час можуть спричинити зміни тонуусу судин малого кола кровообігу.

Відомий спосіб лікування гіпертонічної хвороби (див. Багрий А.Э., Сиренко Ю.И., Дзяк Г.В. и соавт. Антигипертензивная эффективность и переносимость фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида (характеристика протокола и предварительные данные многоцентрового проспективного исследования СТАРТ) / Укр.кард.журнал №3. 2009. С.39-40). Спосіб полягає у призначенні фіксованої комбінації раміприлу та гідрохлортиазиду у хворих артеріальною гіпертензією 1 та 2 ступеня.

Недоліки цього способу полягають в тому, що при застосуванні цієї комбінації відмічалось недостатнє зниження діастолічного артеріального тиску (мм рт.ст.) як офісного, так і, що особливо важливо, за результатами добового моніторування артеріального тиску: діастолічного артеріального тиску (день), діастолічного артеріального тиску (ніч). Також відсутні дані щодо ефективності цієї комбінації у хворих поєднаною патологією.

В основу корисної моделі "Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хро-

(19) UA (11) 67617 (13) U

нічним обструктивним захворюванням легень" поставлена задача забезпечити при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію, що мають супутнє хронічне обструктивне захворювання легень, стабільний, протягом доби, патогенетично обґрунтований контроль артеріального тиску, безпечний у хворих з супутнім захворюванням, що не впливає на показники функції зовнішнього дихання та мукоциліарний кліренс, сприяє ремоделюванню міокарда та зниженню серцево-судинних ускладнень.

Суть заявленого рішення полягає в тому, що при лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень різних стадій призначають фіксовану комбінацію раміприлу та гідрохлортіазиду в добовій дозі 10 мг, в два прийоми, вранці та ввечері.

Принцип методу полягає в призначенні фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів. Вибір препарату зумовлений даними рандомізованих клінічних досліджень, в яких виявлено високу ефективність раміприлу, зниження серцево-судинної смерті, смертності від інфаркту міокарда. В той же час інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) не погіршують мукоциліарного кліренсу та не впливають на судини малого кола кровообігу. В більшості клінічних досліджень у частини хворих досягти цільових рівнів артеріального тиску можна лише при застосуванні комбінацій 2 та більше препаратів. В дослідженні SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) число таких хворих склало 45 %, MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study) - 48,5 %, ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) - 62 %, INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) - 80 %, LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) - 92 %, STOP (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) - 66 %, COOPE - 93 %. Комбінація інгібіторів АПФ та діуретиків є найбільш доцільною так як попереджає виникнення гіпокаліємії, зумовленої інгібіторами АПФ, попереджує порушення ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів, має виражений органопротективний ефект.

Спосіб здійснюється таким чином. Хворим на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень призначають фіксовану комбінацію інгібітора АПФ та діуретика (раміприл та гідрохлортіазиду) в добовій дозі 10 мг, що приймається двічі на добу перорально. Такий спосіб застосування препарату дозволяє досягти цілодобового контролю за артеріальною гіпертензією, особливо в нічний час, що найбільш актуальним для хворих з обструктивними захворюваннями легень.

Нами проведено клінічне дослідження, було обстежено 56 хворих на гіпертонічну хворобу та хронічне обструктивне захворювання легень. Серед обстежених було 32 чоловіка (57,1 %) та 24 жінки (42,9 %), середній вік  $57,5 \pm 4,2$  років.

Всім хворим проводилось клініко-функціональне обстеження, яке включало збір анамнезу, фізикальне обстеження, комп'ютерну спірографію на комп'ютерному спірографі "MasterScopePC" (Erich Jaeger, Німеччина), як фу-

нкціональні показники функції зовнішнього дихання оцінювали об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) та життєву ємкість легень (ЖЄЛ), добове моніторування АТ та ЕКГ ("DiaCard", Солвей АОЗТ, Київ), оцінювали середню частоту серцевих скорочень (ЧСС) за добу, середню ЧСС в активний період, середню ЧСС в пасивний період, максимальну ЧСС за добу, максимальну ЧСС в активний період, максимальну ЧСС в пасивний період, середню кількість шлуночкових екстрасистол, суправентрикулярних екстрасистол, кількість хворих, що мали епізоди ішемії, кількість хворих, що мали пароксизми миготливої аритмії протягом доби, кількість хворих, що мали шлуночкові екстрасистол високих градацій; середній систолічний артеріальний тиск (САТ) доба, середній діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) доба, середній систолічний артеріальний тиск (САТ) день, середній діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) день, середній систолічний артеріальний тиск (САТ) ніч, середній діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) ніч, індекс часу (ІЧ) для САТ, ДАТ, добовий індекс (ДІ), структурно-функціональний стан лівих та правих відділів серця оцінювали методом ехокардіографії в М-та В-режимах на апараті Logic5000Siemens. Визначали розміри лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (ПП), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщини міжшлуночкової перетинки лівого шлуночка (ТМШЛШ), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ), фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), середній тиск в легеневій артерії (СТ ЛА).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS методами варіаційної статистики з вирахуванням середньої величини  $M$ , середньоквадратичного відхилення  $S$ , середньої помилки середньої величини  $m$ , критерію достовірності  $t$ , значення достовірності  $P$ . Різниця між показниками, що порівнювали вважали достовірними, якщо значення ймовірності було більшим чи рівним 95 % ( $P < 0,05$ ).

Обстеження проводили до включення в дослідження. Критеріями включення були діагностована гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, серцева недостатність (СН) I-III функціонального класу (ФК) за NYHA, синусовий ритм, добровільна згода на участь в дослідженні. Критеріями виключення були СН IV ФК за NYHA, ЛН III ст., постійна форма фібриляції передсердь, гострий інфаркт міокарда протягом 30 днів, гостре порушення мозкового кровообігу більше 3 місяців, хронічні захворювання внутрішніх органів в стадії декомпенсації та такі, що потребують госпіталізації хворого.

Всім хворим було призначено фіксовану комбінацію раміприлу з тіазидним діуретиком гідрохлортіазидом в дозі 5 мг на добу (Амприл HD, "KRKA d.d., Novo mesto", Словенія). Вибір препарату зумовлений даними рандомізованих клінічних досліджень, в яких виявлено високу ефективність раміприлу, зниження серцево-судинної смерті, смертності від інфаркту міокарда. В той же час

інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) не погіршують мукоцилірного кліренсу та не впливають на судини малого кола кровообігу. Наші власні спостереження, а також дані літератури, свідчать про доцільність початкової терапії гіпертонічної хвороби комбінованими препаратами. Найбільш ефективними є фіксовані комбінації, що дозволяють підвищувати ефективність терапії.

Контроль за лікуванням проводили через 14 днів, при неефективності дозу збільшували до 10 мг на добу. Контроль здійснювали через 6 місяців.

Через 14 днів лікування відмічалось зниження офісного систолічного артеріального тиску (САТ) на  $6,2 \pm 1,2$  мм рт.ст., діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на  $7,8 \pm 1,4$  мм рт.ст. Через 6 місяців лікування відмічалось зниження офісного САТ на  $20 \pm 2,6$  мм рт.ст. та становив  $128,6 \pm 1,4$  мм рт.ст.; офісний ДАТ знизився на  $15,2 \pm 1,8$  мм рт.ст. та становив  $86,2 \pm 1,3$  мм рт.ст. (95 % ДІ,  $p < 0,001$ ).

За результатами добового моніторингу АТ, що проводилось через 6 місяців лікування було виявлено, що середній САТ (доба) достовірно був нижчим після лікування, відповідно  $138,1 \pm 2,16$  та  $125,6 \pm 1,43$ , 95 % ДІ,  $p < 0,05$ ; середній ДАТ (доба) протягом 6 місяців лікування знизився на  $9,9$  мм рт.ст. ( $90,9 \pm 1,4$  мм рт.ст. та  $81,0 \pm 2,3$  мм рт.ст.). Відмічалось зниження середнього САТ (день) на  $8,2$  мм рт.ст. ( $136,2 \pm 2,4$  та  $128 \pm 2,7$ ), відмічалось зниження середнього ДАТ (день) на  $7,2$  мм рт.ст. ( $89,4 \pm 1,7$  мм рт.ст. та  $82,2 \pm 1,5$  мм рт.ст.). Аналіз динаміки середнього САТ (ніч) виявив, що протягом 6 місяців відмічалось достовірне зниження САТ на  $11,4$  мм рт.ст. ( $128,4 \pm 2,4$  мм рт.ст. та  $117,0 \pm 1,7$  мм рт.ст., 95 % ДІ,  $p < 0,05$ ), середній ДАТ (ніч) достовірно був нижчим після лікування та знизився на  $14,5$  мм рт.ст. ( $92,5 \pm 1,6$  мм рт.ст. та  $78 \pm 2,3$  мм рт.ст., 95 % ДІ,  $p < 0,05$ ).

Зниження середнього САТ та ДАТ протягом доби, та особливо вночі забезпечує контроль артеріальної гіпертензії та зниження частоти серцево-судинних ускладнень. Особливо важливим є зменшення індексу часу на  $7,6$  ( $42,8 \pm 1,3$  та  $35,2 \pm 1,4$ ), що є свідченням меншого навантаження на органи мішені за умови артеріальної гіпертензії.

Важливим компонентом контролю за лікуванням є результати добового моніторингу ЕКГ, так як відомо, що у хворих з поєднаною патологією існують певні особливості під час добового моніторингу ЕКГ, які свідчать про важкість захворювання та ризик ускладнень. Через 6 місяців лікування відмічалось достовірне зниження кількості середньої ЧСС за день на  $7,3$  уд ( $85,5 \pm 2,1$  та  $78,2 \pm 2,3$ ), максимальної ЧСС за добу на  $16,2$  ударів ( $126,2 \pm 2,6$  та  $110 \pm 1,8$ ), максимальної ЧСС за ніч на  $17$  ударів ( $109 \pm 1,4$  та  $82 \pm 1,4$ ). Також відмічалось зменшення середньої кількості шлуночкових екстрасистол на  $61,5$  ( $533,6 \pm 67,5$  та  $472,1 \pm 34,5$ ), достовірне зменшення середньої кількості суправентрикулярних екстрасистол на  $163,2$  ( $764,4 \pm 56,4$  та  $501,2 \pm 51,2$ ).

Відмічалось зменшення на  $18,6$  % кількість хворих, що мали епізоди больової та безбольової ішемії міокарда протягом доби; достовірно зменшилась кількість хворих, що мали епізоди пароксизмів фібриляції передсердь протягом доби на

$20$  % (95 % ДІ,  $p < 0,05$ ) та достовірно зменшилась кількість хворих, що мали шлуночкові екстрасистолі високих градацій за результатами добового моніторингу ЕКГ на  $27,5$  % (95 % ДІ,  $p < 0,05$ ).

Аналіз результатів ехокардіографії, проведеної через 6 місяців лікування достовірної відмінності у об'ємних показниках не виявлено, проте має місце зменшення показників, зокрема ЛП на  $0,6$  мм ( $4,75 \pm 1,2$  та  $4,15 \pm 0,9$ ), правого передсердя на  $0,84$  мм ( $4,42 \pm 1,3$  та  $4,12 \pm 1,4$ ), суттєвим, на нашу думку, є зменшення товщини задньої стінки лівого шлуночка ( $2,15 \pm 0,9$  та  $1,91 \pm 0,8$ ) та товщини міжшлункової перетинки ( $3,41 \pm 1,5$  та  $3,2 \pm 1,3$ ), в той же час більш значущим є зменшення КДР ЛШ на  $2,18$  ( $14,04 \pm 4,1$  та  $12,2 \pm 3,2$ ). Відмічається збільшення ФВ на  $3,4$  % ( $53,2 \pm 0,9$  та  $56,8 \pm 0,8$ ). Також відсутнє достовірне зниження середнього тиску в легеневій артерії ( $48,5 \pm 3,4$  та  $47,2 \pm 3,1$ ).

Основною причиною, що обмежує застосування інгібіторів АПФ у хворих з супутніми бронхообструктивними захворюваннями, є сухий кашель, що може виникати при застосуванні цієї групи препаратів. За даними Експертів Європейського товариства кардіологів (2004 р), сухий кашель може виникати при застосуванні інгібіторів АПФ у  $5-7$  % пацієнтів, причому частота виникнення кашлю при застосуванні різних інгібіторів АПФ суттєво не відрізняється. Механізми виникнення кашлю при прийомі і АПФ: гальмування розпаду брадикініну та збільшення синтезу простагландину Е2; пригнічення деградації нейрокініну А; стимуляція ендогенної субстанції Р і накопичення її в легенях.

Питання щодо погіршення ФЗД при прийомі інгібіторів АПФ є досить дискусійним та вивчається багатьма дослідниками. Серед хворих, що знаходились під нашим наглядом в анамнезі не відмічалось кашлю при застосуванні інгібіторів АПФ, під час лікування у 1 хворого (жінки) ( $1,78$  %) виник сухий кашель через 18 днів від початку лікування, проте кашель самостійно пройшов та відміни препарату не було. Всім хворим, через 6 місяців лікування проведено комп'ютерну спірографію з оцінкою ОФВ1 та ЖСЛ. Не відмічалось достовірних змін параметрів ФЗД після лікування протягом 6 місяців, так ОФВ1 ( $65,9 \pm 4,3$  та  $66,3 \pm 3,7$ ), ЖСЛ ( $61,2 \pm 3,6$  та  $61,0 \pm 2,7$ ).

Таким чином, проведене нами дослідження застосування комбінації раміприлу та гідрохлортіазиду у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГХ виявило високу ефективність цієї комбінації, що підтверджено результатами клінічного обстеження, зменшенням офісного АТ, результатами добового моніторингу АТ, а також показниками добового моніторингу ЕКГ, а саме зменшення кількості епізодів ішемії міокарда, зменшення кількості хворих, що мали пароксизми фібриляції передсердь та шлуночкові екстрасистолі високих градацій.

В той же час не встановлено достовірної відмінності динаміки ремоделювання міокарда, що можливо зумовлено недостатнім контролем артеріальної гіпертензії та коротким періодом спостереження. В той же час комбінація раміприлу та гідрохлортіазиду є безпечною у хворих з поєднан-

ням ГХ та ХОЗЛ, дозволяє впроваджувати цю методику в практичну діяльність.

Таким чином використання розробленого способу лікування гіпертонічної хвороби в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень у

клініці забезпечувало стабільний контроль артеріального тиску, зменшення ускладнень, відсутність негативних бронхолегеневих ускладнень, що сприятиме зменшенню серцево-судинних ускладнень.