



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62341 (13) U

(51) МПК

A61B 5/0205 (2006.01)

A61B 5/107 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛОСАРТАНУ І ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ГІДРОХЛОРТІАЗИДОМ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ**

1

2

(21) u201101108

(22) 01.02.2011

(24) 25.08.2011

(46) 25.08.2011, Бюл.№ 16, 2011 р.

(72) ІВАНОВ ВАЛЕРІЙ ПАВЛОВИЧ, БУХТІЯРОВА ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.ПИРОГОВА

(57) Спосіб прогнозування антигіпертензивної ефективності лосартану і його комбінації з гідрохлортиазидом у чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії, що передбачає проведення хворим оцінки об'єму талії, добового моніторингу артеріального тиску, оцінки ендотелійзалежної вазодилатації

плечової артерії за методикою Целемайера-Соренсена і стану чутливості тканин до інсуліну (показник НОМА), який **відрізняється** тим, що прогнозують характер антигіпертензивного ефекту лосартану і його комбінації з гідрохлортиазидом за допомогою наступних критеріїв: величина об'єму талії >104 см (ВШ=3,4); величина добової варіабельності систолічного артеріального тиску (АТ)>18 мм рт. ст. (ВШ=3,0); наявність вазострикції плечової артерії на пробі з декомпресією (ВШ=2,7); величина індексу НОМА - індексу інсулінорезистентності >2,32 (ВШ=1,4), де ВШ - відношення шансів подій.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме – до кардіології, може також використовуватись у внутрішній медицині та в неврології з метою оптимізації лікування хворих на гіпертонічну хворобу.

Відомо, що в якості провідних заходів у лікуванні хворих із АГ розглядають не лише адекватне зниження артеріального тиску (АТ) і ретельний контроль його рівня, а і проведення органопroteкції, яка суттєво впливає на прогноз цих пацієнтів [Чазов Е.И., Чазова И.Е., 2005; Березин А.Е., 2010]. Саме з погляду на це певний інтерес дослідників вже тривалий час направлений на блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка відіграє провідну роль як в патогенезі АГ, так і в ураженні органів-мішеней і розвитку різних серцево-судинних ускладнень [Березин А.Е., 2010; Sleight P., Yusuf S., 2003]. На сьогоднішній день переконаливо доведено, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і антагоністи рецепторів до ангіотензину II (АРА) спроможні викликати позитивний органопroteктивний ефект незалежно від їх антигіпертензивного потенціалу та характеру зниження АТ [Stojiljkovic L, Behnia R., 2007; Weir M.R., 2007]. За думкою більшості експертів, хронічна блокада РААС безсуперечно сприяє додатковому поліпшенню найближчого і віддаленого прогнозу у всіх когортах хворих із АГ [Dahlof

B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al, 2002; Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al, 2006]. Проте в більшості останніх досліджень клінічна та антигіпертензивна ефективність ІАПФ і АРА вивчалась лише в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. У літературі майже відсутні дані порівняльної антигіпертензивної ефективності цих груп препаратів в пацієнтів із неускладненою АГ і невисоким серцево-судинним ризиком, які складають більшість серед пацієнтів із АГ в загальній популяції. Також досі не розроблені чіткі об'єктивні критерії прогнозування антигіпертензивної ефективності лосартану і його комбінації з гідрохлортиазидом.

В основу корисної моделі поставлене завдання оптимізації та підвищення ефективності лікування хворих із гіпертонічною хворобою за допомогою доступних практичним лікарям клініко-інструментальних критеріїв.

Поставлене завдання досягається способом, який полягає в тому, що хворим проводять оцінку об'єму талії, добове моніторингу артеріального тиску, оцінку ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії за методикою Целемайера-Соренсена і стану чутливості тканин до інсуліну (показник НОМА) та прогнозують характер антигіпертензивного ефекту лосартану і його комбінації з гідрохлортиазидом за допомогою наступних критеріїв:

(19) UA (11) 62341 (13) U

- 1) величина об'єму талії >104 см (ВШ=3,4);
- 2) величина добової варіабельності систолічного артеріального тиску (АТ)>18 мм рт. ст. (ВШ=3,0);
- 3) наявність вазострикції плечової артерії на пробі з декомпресією (ВШ=2,7);
- 4) величина індексу НОМА - індексу інсуліно-резистентності >2,32 (ВШ=1,4),

де ВШ - відношення шансів подій;

Спосіб здійснюється таким чином: пацієнтам, додатково до загально-клінічних досліджень, проводять оцінку об'єму талії, добове моніторування артеріального тиску, оцінку ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії за методикою Целемайера-Соренсена і стану чутливості тканин до інсуліну (показник НОМА, який розраховується за формулою Matthews та співавт.) та прогнозують характер антигіпертензивного ефекту лосартану і його комбінації з гідрохлортiazидом за наступними критеріями:

- 1) величина об'єму талії >104 см (ВШ=3,4);
- 2) величина добової варіабельності систолічного артеріального тиску (АТ)>18 мм рт. ст. (ВШ=3,0);
- 3) наявність вазострикції плечової артерії на пробі з декомпресією (ВШ=2,7);
- 4) величина індексу НОМА - індексу інсуліно-резистентності >2,32 (ВШ=1,4), де ВШ - відношення шансів подій.

Наведені критерії свідчать, що ефективність прогнозування позитивного антигіпертензивного ефекту лосартану та його комбінації з гідрохлортiazидом зростає в 3,4 рази (ВШ=3,4) при об'єму талії >104 см, в 3,0 рази - при добовій варіабельності систолічного АТ>18 мм рт. ст. і в 1,4 рази - при значенні індексу НОМА>2,32. У свою чергу наявність парадоксальної реакції (вазоконстрикції) плечової артерії на декомпресію збільшує шанси позитивного антигіпертензивного ефекту лосартану і його комбінації з гідрохлортiazидом в 2,7 разів.

Ефективність застосування різних комбінацій чинників у прогнозуванні позитивного антигіпертензивного ефекту лосартану і його комбінації з гідрохлортiazидом наведена на фіг. 1.

Спосіб прогнозування був розроблений на основі комплексного обстеження 120 чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії і використанням 5 груп клініко-інструментальних показників: 1-а група - клініко-анамнестичні дані (n=22); 2-а - показники домашнього і добового моніторування АТ (n=29); 3-я - ЕхоКГ-показники (n=38); 4-а - показники структурно-функціонального стану сонної та плечової артерій (n=12) і 5-а - біохімічні показники (n=9) за допомогою логістичної регресії (статистичний модуль "Nonlinear estimation", розділ "Logistic regression" пакета StatSoft "Statistica" v. 6.0) (Пеброва О.Ю., 2006). У якості незалежних предикторів взяті лише ті чинники, які виявили статистично значущий вплив (p<0,05) на вихідний параметр аналізу (антигіпертензивний ефект лосартану та його комбінації з гідрохлортiazидом). Позитивний знак логіт-коефіцієнтів (b<sub>i</sub>) відображав прямий зв'язок

аналізованих чинників з вихідним параметром. Результати аналізу наведені в таблиці 1.

Клінічний приклад. Хворий Д., 52 роки, звернувся до лікаря поліклініки зі скаргами на шум в голові, задишку при звичайному фізичному навантаженні. Із анамнезу відомо, що підвищення АТ>140/90 мм рт. ст. спостерігає протягом 10 років, задишка і шум в голові турбують останніх півроку. Постійного антигіпертензивного лікування не отримувал, епізодично (при підвищенні АТ) приймав корінфар, еналаприл.

Хворому проведено загально-клінічне обстеження (згідно сучасного протоколу, наказ № 436) і додатково: добове моніторування АТ, оцінку ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії, об'єму талії і індексу інсулінорезистентності (індекс НОМА).

Визначено: середньо-добовий систолічний і диастолічний АТ - 145 і 73 мм рт. ст. відповідно, середньо-нічний систолічний і диастолічний АТ - 142 і 68 мм рт. ст. відповідно, середньо-денний і середньо-нічний пульсовий АТ - 72 і 76 мм рт. ст. відповідно, добова і нічна варіабельність систолічного АТ - 20 і 23 мм рт. ст. відповідно; добова і нічна варіабельність диастолічного АТ - 10 і 8 мм рт. ст. відповідно; добовий індекс систолічного і диастолічного АТ - 4 % і 13 % відповідно.

Приріст діаметра плечової артерії на пробі з декомпресією склав 4,7 %, на пробі з нітрогліцерином - 14,3 % у порівнянні з вихідною величиною.

Об'єм талії - 118 см. Індекс НОМА=2,41.

За наведеними даними: пацієнт має 3 незалежні предиктори антигіпертензивної ефективності лосартану і його комбінації з гідрохлортiazидом - об'єм талії >104 см (фактична величина - 118 см) + добова варіабельність систолічний АТ>18 мм рт. ст. (фактична величина 20 мм рт.ст.) + індекс НОМА>2,32 (фактична величина - 2,41), що збільшує шанси позитивної антигіпертензивної ефективності лосартану і його комбінації з гідрохлортiazидом майже в 6 разів. Отже, слід думати, що хворий має високі шанси антигіпертензивної ефективності монотерапії лосартану або його комбінації з гідрохлортiazидом. Безперечно, у такого пацієнта лосартан може бути використаний як препарат 1-го ряду.

Результати 6-місячного спостереження за хворим показали, що монотерапія лосартаном в дозі 100 мг на добу виявилась достатньо ефективною для досягнення цільового рівня АТ і адекватного контролю АТ протягом доби. Досягнення позитивного антигіпертензивного ефекту відбулось на 8 день лікування (збільшення дози препарату від 50 мг до 100 мг на добу здійснено на 6-й день лікування).

Отже, "Спосіб прогнозування антигіпертензивної ефективності лосартану та його комбінації з гідрохлортiazидом у чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії" може використовуватись для прогнозування антигіпертензивної ефективності лосартану або його комбінації з гідрохлортiazидом та оптимізації лікування даної категорії хворих.

Таблиця 1

Незалежні чинники антигіпертензивної ефективності лосартану та його комбінації з гідрохлортіазидом у хворих із гіпертонічною хворобою II стадії (результати логістичної регресії)

| Незалежні чинники   | Регресійний логіт-коefficient (b <sub>i</sub> ) | Відношення шансів подій (ВШ) | P     |
|---|---|------------------------------|-------|
| Об'єм талії в см (Z)                                      | 1,22  | 3,4                          | 0,019 |
| Добова варіабельність САТ в мм рт. ст. (X)                | 1,10  | 3,0                          | 0,022 |
| Парадоксальна вазоконстрикція на пробі з декомпресією (U) | 0,99  | 2,7                          | 0,034 |
| Індекс НОМА (H)   | 0,34  | 1,4                          | 0,048 |

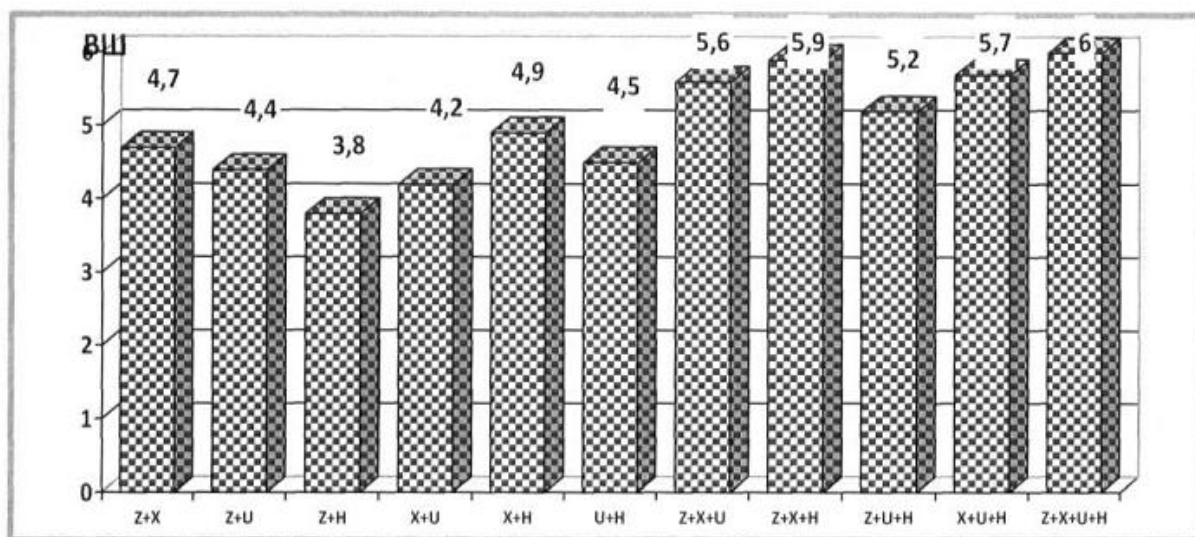
Примітки:

1. Регресійний логіт-коefficient (b<sub>i</sub>) представляє собою натуральний логарифм (логіт-перетворення) відношення шансів подій (ВШ) для кожного відповідного чинника. Згідно величини ВШ чинника за допомогою рівняння логістичної регресії розраховували ВШ для прогнозуємої події (в даному випадку для позитивного антигіпертензив-

ного ефекту лосартану). Результати остаточного розрахунку наведені в таблиці.

2. Інформативність отриманої моделі -  $\chi^2=7,76$ ,  $p=0,005$ .

Примітка. Z - величина об'єму талії в см; X - величина добової варіабельності систолічного артеріального тиску в мм рт. ст.; U - парадоксальна вазоконстрикція плечової артерії в відповідь на декомпресію; H - величина індексу НОМА.



Фіг. Прогнозування позитивної антигіпертензивної ефективності лосартану та його комбінації з гідрохлортіазидом за допомогою комбінацій незалежних чинників.