



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62342 (13) U

(51) МПК

A61B 5/0205 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

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

1

2

(21) u201101109

(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 раміприлу і його комбінації з гідрохлортиазидом у чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії, що передбачає проведення хворим добового моніторингу артеріального тиску і оцінку ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії

за методикою Целемайера-Соренсена, який **відрізняється** тим, що прогнозують характер антигіпертензивного ефекту раміприлу і його комбінації з гідрохлортиазидом за допомогою наступних критеріїв: величина середньо-денного рівня пульсового артеріального тиску <57 мм.рт.ст. (ВШ=3,9, р=0,015); наявність порушень ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії - приріст діаметра плечової артерії менше 10 % від вихідної величини на пробі з декомпресією (ВШ=2,8, р=0,023); циркадний профіль non-dipper, який визначається за характером регуляції діастолічного артеріального тиску (ВШ=2,0, р=0,028), 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 ураженні органів-мішеней і розвитку різних серцево-судинних ускладнень [Березин А.Е., 2010; Sleight P., Yusuf S., 2003]. На сьогоднішній день переконливо доведено, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) 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 вивчалась лише в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. У літературі майже відсутні дані антигіпертензивної ефективності цієї групи препаратів в пацієнтів із неускладненою АГ і не високим серцево-судинним ризиком, які складають більшість серед пацієнтів із АГ в загальній популяції. Також досі не розроблені чіткі об'єктивні критерії прогнозування антигіпертензивної ефективності раміприлу 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 добове моніторування артеріального тиску і оцінку ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії за методикою Целемайера-Соренсена та на основі цих даних прогнозують характер антигіпертензивного ефекту раміприлу і його комбінації з гідрохлортиазидом за допомогою наступних критеріїв:

1) величина середньо-денного рівня пульсового артеріального тиску <57 мм.рт.ст. (ВШ=3,9, р=0,015);

2) наявність порушень ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії - приріст діаметра

(13) U

(11) 62342

(19) UA

плечової артерії менше 10 % від вихідної величини на пробі з декомпресією (ВШ=2,8,  $p=0,023$ );

3) циркадний профіль non-dipper, який визначається за характером регуляції діастолічного артеріального тиску (ВШ=2,0,  $p=0,028$ ),

де ВШ - відношення шансів подій;

Спосіб здійснюється таким чином: пацієнтам додатково до загально-клінічних досліджень проводять добове моніторування артеріального тиску і оцінку ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії за методикою Целемайера-Соренсена та прогнозують характер антигіпертензивного ефекту раміприлу і його комбінації з гідрохлортіазидом за наступними чинниками:

1) величина середньо-денного рівня пульсового артеріального тиску  $<57$  мм.рт.ст. (ВШ=3,9,  $p=0,015$ );

2) наявність порушень ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії - приріст діаметра плечової артерії менше 10 % від вихідної величини на пробі з декомпресією (ВШ=2,8,  $p=0,023$ );

3) циркадний профіль non-dipper, який визначається за характером регуляції діастолічного артеріального тиску (ВШ=2,0,  $p=0,028$ ),

де ВШ - відношення шансів подій.

Наступні критерії свідчать, що в чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії при наявності пульсового артеріального тиску протягом доби  $<57$  мм.рт.ст. в 3,9 разів, порушеннях ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії в 2,8 разів і реєстрації циркадного профілю non-dipper в 2,0 рази збільшується ймовірність позитивного антигіпертензивного ефекту раміприлу та його комбінації з гідрохлортіазидом, в порівнянні з пацієнтами, у яких не виявляють перерахованих чинників.

При урахуванні комбінацій чинників:

- Середньо-денний пульсовий АТ  $<57$  мм.рт.ст. + добовий профіль non-dipper (ВШ=4,8);

- Середньо-денний пульсовий АТ  $<57$  мм.рт.ст. + порушення ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії (ВШ=4,6);

- Добовий профіль non-dipper + порушення ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії (ВШ=4,2);

- Середньо-денний пульсовий АТ  $<57$  мм.рт.ст. + порушення ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії + добовий профіль non-dipper (ВШ=5,2).

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) (Рєброва 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 раміприлу та його комбінації з гідрохлортіазидом). Позитивний знак логіт-коефіцієнтів ( $b_i$ ) відображав прямий зв'язок аналізованих чинників з вихідним параметром і, навпаки, негативний - зворотній. Результати аналізу наведені в таблиці 1.

Клінічний приклад

Хворий Г., 49 років, звернувся до лікаря поліклініки зі скаргами на часті головні болі, епізодичне запаморочення, задишку при звичайному фізичному навантаженні. Із анамнезу відомо, що підвищення артеріального тиску  $>140/90$  мм.рт.ст. спостерігає протягом 8 років, відмічені скарги турбують упродовж 6 місяців. Постійного антигіпертензивного лікування не отримує, епізодично (при підвищенні артеріального тиску) приймає каптопрес.

Хворому проведено загально-клінічне обстеження (згідно сучасного протоколу, наказ №436) і додатково добове моніторування артеріального тиску і оцінку ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії.

Визначено: середньо-добовий систолічний і диастолічний АТ-159 і 81 мм.рт.ст. відповідно, середньо-нічний систолічний і диастолічний АТ-144 і 78 мм.рт.ст. відповідно, середньо-денний і середньо-нічний пульсовий АТ-62 і 59 мм.рт.ст. відповідно, добовий індекс систолічного і диастолічного АТ-6 і 18 відповідно. Приріст діаметра плечової артерії на пробі з декомпресією склав 12 % у порівнянні з вихідною величиною.

За наведеними даними: середньо-денний рівень пульсового рівня АТ  $>57$  мм.рт.ст. (критична величина складає  $<57$ ); відсутні порушення ендотеліязалежної вазодилатації (приріст діаметра плечової артерії на пробі з декомпресією  $>10$  % у порівнянні з вихідною величиною); відсутній патологічний циркадний профіль non-dipper за характером регуляції діастолічного АТ (за рівнем добового індексу має місце циркадний тип dipper). Таким чином, згідно розробленої моделі, хворий не має жодного незалежного предиктору прогностичної ефективності і тому низьку ймовірність антигіпертензивної ефективності монотерапії раміприлу або його комбінації з гідрохлортіазидом у даного пацієнта. Лікування такого пацієнта необхідно починати з антагоністів кальцію або з комбінації інгібіторів АПФ і антагоністів кальцію.

Результати спостереження за хворим показали, що монотерапія раміприлом в дозі 10 мг на добу не призвела до досягнення цільового рівня АТ, комбінація раміприлу з гідрохлортіазидом 12,5 і 25 мг аналогічно не призводила до нормалізації рівня АТ. Нормалізація АТ відбулась лише при використанні комбінації амлодипін 10 мг/доб + індапамід 2,5 мг/доб + еналаприл 40 мг/доб.

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

Таблиця 1

Незалежні чинники позитивної антигіпертензивної ефективності раміприлу і його комбінації з гідрохлортіазидом в хворих із гіпертонічною хворобою II стадії (результати логістичної регресії)

Незалежні чинники	Регресійний логіт-коefficient (b <sub>i</sub> )	Відношення шансів подій (ВШ)	P
Середньо-денний рівень ПАТ в мм.рт.ст. (А)	-0,03	3,9	0,015
Патологічна реакція плечової артерії на пробу з декомпресією (В)	1,03	2,8	0,023
Добовий профіль поп-диррег за характером регуляції ДАТ (С)	0,69	2,0	0,028

Примітка. 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 антигіпертензивного ефекту раміприлу). Результати остаточного розрахунку наведені в таблиці.

2. Інформативність отриманої моделі склала -  $\chi^2=6,91$ ,  $p=0,009$ .