



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44542 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

1

(21) u200903459  
(22) 10.04.2009  
(24) 12.10.2009  
(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.  
(72) КУЗЬМІНОВА НАТАЛІЯ ВІТАЛІЇВНА  
(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА  
(57) Спосіб лікування резистентної артеріальної гіпертензії у хворих на гіпертонічну хворобу, який полягає в тому, що проводять комбіновану антигіпертензивну терапію у складі еналаприлу малеату

2

(Ренітеку®) - 1 таблетка вранці в дозі 20 мг, та гідрохлортиазиду - 1 таблетка вранці в дозі 12,5 мг (або фіксовану комбінацію еналаприлу малеату в дозі 20 мг та гідрохлортиазиду в дозі 12,5 мг - препарат Ко-Ренітек® - 1 таблетка вранці), небівололу (Небілету®) - 1 таблетка в дозі 10 мг о 12-00 години, амлодипіну бесилату (Норваску®) - 1 таблетка в дозі 10 мг о 18-00 годині, еналаприлу малеату (Ренітеку®) - 1 таблетка 20 мг ввечері о 20-00 годині, для постійного довготривалого прийому.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до кардіології, а саме до способу лікування резистентної до терапії артеріальної гіпертензії у хворих на гіпертонічну хворобу, що може бути корисним для тактики ведення таких пацієнтів і зниження загального кардіоваскулярного ризику.

На сьогоднішній день резистентною, або рефрактерною до лікування, артеріальну гіпертензію (АГ) прийнято вважати тоді, коли на фоні застосування трьох і більше антигіпертензивних препаратів різних класів (один з яких - діуретик) в дозах, близьких до максимальних, не вдається досягнути цільових цифр артеріального тиску (АТ). Точна поширеність рефрактерної АГ невідома. За різними даними вона коливається в широких межах від 5 % до 18 [Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене. - К.: ППВМБ; 2008. - 80с.]. Вважається, що найбільш частою причиною резистентності є нераціональний режим призначення препаратів, толерантність до лікарських засобів, низька прихильність пацієнтів до лікування, вторинна АГ [Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J.Hypertens. - 2007. -Vol.25. - P.1 101-1187]. На сьогодні не існує єдиної думки про лікування резистентної АГ у хворих на гіпертонічну хворобу. Первинною метою лікування таких пацієнтів є забезпечення контролю АТ при мі-

німізації отримуваних ними препаратів та можливих побічних ефектів. У кожному конкретному випадку необхідний індивідуалізований підхід, розробка специфічних схем лікування. Існують припущення, що приймання гіпотензивних препаратів (не діуретиків) 2 рази на добу може покращити контроль артеріального тиску (АТ) у пацієнтів із резистентною АГ. Також дуже важливими є уподобання самого пацієнта [David A. Calhoun, Daniel Jones, Stephen Textor et. al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment a Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Circulation. - 2008. - Vol.117. - P.520-526]. Останні перехресні аналізи даних добового моніторингування артеріального тиску (ДМАТ) виявили, що у пацієнтів, які приймають один із антигіпертензивних препаратів перед сном, спостерігається кращий контроль АТ протягом доби і (насамперед) більш низькі цифри систолічного АТ і діастолічного АТ у нічний час [Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. et.al. Effect of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension // Hypertension. - 2005. - Vol.46. - P.1053-1059]. В Охасамському дослідженні (n=1542) вперше встановлено, що поєднання недостатнього нічного зниження АТ і високого рівня середньодобового АТ - виразний і незалежний предиктор збільшення летальності. Максимальний ризик серцево-судинної смерті відмічений в групі хворих з недостатнім зниженням АТ в нічний час [Kikuya M., Ohkubo T., Asayama K.

UA (19) 44542 (13) U

et.al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study // *Hypertension*. - 2005. - Vol.45. - P.240-245]. Таким чином, невизначеність в питаннях підбору ефективної комбінованої терапії та режиму її призначення для поліпшення контролю АТ у пацієнтів з резистентною АГ потребує подальших розробок для підбору відповідної терапії таких пацієнтів.

В основу корисної моделі «Спосіб лікування резистентної артеріальної гіпертензії у хворих на гіпертонічну хворобу» поставлено завдання досягти адекватного контролю АТ з досягненням цільових цифр офісного АТ нижче 140/90 мм рт. ст., середньоденного рівня АТ не вище 125/80 мм рт. ст., середньо нічного АТ не вище 120/70 мм рт. ст. (за даними ДМАТ) та нормалізації добового профілю АТ шляхом призначення комбінованої терапії у складі: інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) - еналаприлу малеату, тiazидового діуретика - гідрохлортiazиду, блокатора повільних кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду III покоління - амлодипіну бесилату та високо селективного бета-адреноблокатора з периферійними вазодилаторними властивостями - небівололу. Це здійснюється способом, що полягає згідно з корисною моделлю в призначенні еналаприлу малеату в добовій дозі 40 мг, що розподілена на два прийоми (ранком та ввечері), гідрохлортiazиду в добовій дозі 12,5 мг ранком, небівололу 10 мг в 12-00 годин та амлодипіну бесилату 10 мг о 18-00 годині для постійного довготривалого прийому.

Проведені нами дослідження свідчать про те, що у хворих з резистентною АГ достовірно частіше порівняно з пацієнтами з нерезистентною гіпертонією спостерігається 3-й (важкий) ступінь АГ, значно вище величини систолічного та діастолічного АТ (САТ та ДАТ, відповідно) в нічний період та рівень варіабельності нічного САТ, до того ж в більшості випадків спостерігається порушення добового профілю АТ в сторону недостатнього зниження АТ в нічний час - non-dipper ( $p < 0,05$ ) за даними ДМАТ, що є вагомими чинниками збільшення ризику розвитку ускладнень і смертності [M., Ohkubo T., Asayama K. et.al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study // *Hypertension*. - 2005. - Vol.45. - P.240-245]. За даними нашого дослідження варіабельності серцевого ритму (BCP) у хворих з резистентною АГ виявлений більш значний дисбаланс вегетативної (автономної) нервової системи по відношенню до пацієнтів з не резистентною АГ, що проявлялось підвищенням тону симпатичної нервової системи на тлі значного зниження активності парасимпатичної ланки нервової системи з достовірним підвищенням симпато-вагального коефіцієнту LF/HF, який в свою чергу свідчить за гіперсимпатикотонію. У великому популяційному дослідженні (Ohasama), була відмічена пряма залежність між зменшенням BCP (зниженням SDNN) і підвищенням серцево-судинної смертності в популяції [Kikuya M, Hozawa A., Okohuba T. et al. Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities. The Ohasama Study.//*Hypertension*. - 2000. - V.36. - P.901-904]. За даними дуплексного

сканування сонних артерій (СА) хворих з резистентною АГ нами визначена достовірно більша проти аналогічних показників у пацієнтів з нерезистентною гіпертонією частота атеросклеротичного ушкодження екстракраніальних артерій та їх деформація, причому переважно лівої СА, яка зазнає більш значного гемодинамічного впливу, і значне потовщення комплексу інтима-медіа (до 1,2 мм), що є чинниками ризику розвитку мозкових катастроф [Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American heart Association Stroke. - 2001. - Vol.32. - P.280]. Вищезазначені зміни у хворих з резистентною АГ відбувались на фоні дисфункції ендотелію, що проявлялось значним порушенням ендотеліозалежної вазодилатації, зменшенням частоти нормальних реакцій та збільшенням випадків вазоконстрикторних реакцій ендотелію у відповідь на проведення манжеточної проби з декомпресією порівняно з пацієнтами, які не мали резистентної АГ. Таким чином, виявлені зміни, що відбуваються у пацієнтів з резистентною АГ потребують призначення відповідної комбінованої терапії, що повинна бути спрямована як на нормалізацію АТ, патогенетично впливати на найбільшій перелік критеріїв стратифікації ризику, складатись з ефективних і безпечних препаратів, в тому числі при їх одночасному використанні, так на і усунення загрозливих для життя порушень вегетативної регуляції АТ та зменшення ступеню ураження органів-мішеней.

Тактика лікування резистентної АГ передбачає призначення раціональної комбінації 3-5 антигіпертензивних препаратів різних класів в адекватних (інколи максимальних) дозах. Одним з них обов'язково повинен бути діуретик [Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене. - К.: ППВМБ; 2008. - 80с.]. Ми пропонуємо до складу комбінованої схеми лікування резистентної АГ ввести діуретичний препарат - гідрохлортiazид.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) на сьогоднішній день являються однією з груп препаратів першої лінії для лікування АГ і хронічної серцевої недостатності (ХСН) і продемонстрували в численних клінічних дослідженнях свою здатність не тільки ефективно контролювати перебіг АГ, а також проявляти кардіо-, нейро- та нефропротекторні властивості. До найважливіших переваг ІАПФ як класу є їх метаболічна нейтральність [Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артеріальна гіпертензия: Практическое руководство. - К., 2001. - 528с.]. Тому до складу комбінованої схеми лікування, що нами запропонована для лікування резистентної АГ увійшов ІАПФ - еналаприлу малеат.

Так, як у хворих з резистентною АГ відбувається значне ремоделювання не тільки серця, а і екстракраніальних судин паралельно з їх атеросклеротичним ушкодженням, однією із складових комбінованої терапії став препарат амлодипін, який відноситься до дигідропіридинів III покоління,

має велику подовженість дії (період напіввиведення більше 36 годин), селективність по відношенню до коронарних і мозкових судин, практично не впливає на інотропну функцію серця, синусовий вузол і атріовентрикулярну провідність. Доведено, що амлодипіну притаманні кардіопротективні, ангіопротективні і антиатеросклеротичні властивості [Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // *Circulation*. - 2000. - Vol.102. - P.1503-1510].

Враховуючи превалювання гіперсимпатикотонії та порушення ендотеліальної функції, наявність вазоконстрикторної реакції судинного ендотелію, до складу комбінованої терапії ми включили препарат небіволол, що є високо селективним бета-адреноблокатором з периферичним вазодилатуючим ефектом за рахунок модуляції вивільнення оксиду азоту - найвагомішого вазодилатора. Небіволлол зменшує вплив симпатичної нервової системи на серце та позитивно впливає на функцію ендотелію судин [Von Fallois J., Faulhaber H.D. Nebivolol, a beta-blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study // *Schwseiz. Rundsch. Med. Prax.* - 2001. - V.90 (11). - P. 435-441].

За даними наших досліджень комбінована терапія хворих з резистентною АГ у складі еналаприлу малеату в добовій дозі 40 мг, що розподілена на два прийоми (ранком та ввечері), гідрохлортиазиду в добовій дозі 12,5 мг ранком, небівололу 10 мг в 12-00 годин та амлодипіну бесилату 10 мг о 18-00 годині призводила до ефективного зниження до цільових значень АТ у 26 (76,5 %) з 34 пацієнтів, покращувала якість життя, позитивно впливала на показники ДМАТ, а саме знизилась середні величини САТ і ДАТ як за добу, так і в активний і нічний періоди, зменшились «навантаження тиском» і величини уранішнього підйому АТ, пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) та сприяла нормалізації добового профілю АТ, зменшувала ступінь вегетативного дисбалансу, що в свою чергу знижує ступінь кардіоваскулярного ризику у цієї категорії хворих. Все вище перераховане стало підставою для рекомендації щодо використання комбінованої терапії у складі еналаприлу малеату, гідрохлортиазиду, амлодипіну та небівололу для лікування хворих з резистентною АГ.

Спосіб здійснюється таким чином. При наявності у хворого на ГХ резистентної до терапії АГ (коли на фоні застосування трьох і більше антигіпертензивних препаратів різних класів (один з яких - діуретик) в дозах, близьких до максимальних, не вдається досягнути цільових цифр артеріального тиску (АТ)) проводять клініко-інструментальне обстеження хворого за методами, що рекомендовані Українською асоціацією кардіологів (2008) для виключення симптоматичних АГ [Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене. - К.: ППВМБ; 2008. - 80с.]. Після того проводять обстеження, яке включає добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) в реальних

життєвих умовах з використанням амбулаторної системи моніторингу тиску (регістратор АВРМ-04 ("Meditech", Угорщина), електрокардіографію (ЕКГ), добовий моніторинг ЕКГ (Холтерівське моніторування), ехокардіографію на апараті "SIM 7000 CFM Challenge" по загальноприйнятій методиці, варіабельність серцевого ритму у стані спокою по 5-хвилинній реєстрації пульсограми за допомогою комп'ютерного електрокардіографа Cardiolab 2000, дуплексне сканування та кольорове доплерівське картування току крові в загальних, внутрішніх та зовнішніх СА на апараті "Logiq" - 500 МО (фірма GE, США) з використанням лінійного датчика 6,5-13 МГц за методикою, що є загальнопринятною, визначають рівень загального холестерину, тригліцеридів, глюкози, калію, сечовини та креатиніну, активність аланін-і аспартатамінотрансфераз в сироватці крові. Визначають протипокази до застосування та відсутність побічних явищ на препараті, що входять до складу схеми лікування, що буде рекомендована.

Лікування проводять еналаприлом малеатом (Ренітек®) в добовій дозі 40 мг, що розподілена на два прийоми (ранком та ввечері), гідрохлортиазидом в добовій дозі 12,5 мг ранком, небівололу (Небілет®) 10 мг в обід та амлодипіну бесилату (Норваск®) 10 мг о 18-00 годині. Для покращення комплайнсу можливо ранішню дозу еналаприлу малеату в дозі 20 мг і гідрохлортиазиду 12,5 мг замінити препаратом, до складу якого входить фіксована комбінація еналаприлу малеату 20 мг та гідрохлортиазиду 12,5 мг - Ко-ренітеком®. В такому разі, запропонована схема лікування виглядає наступним чином: ранком о 8-00 годині - Ко-ренітек® 1 таблетка в дозі 20/12,5 мг, о 12-00 годині - Небілет® 1 таблетка в дозі 10 мг, о 18-00 годині - Норваск® 1 таблетка в дозі 10 мг, ввечері о 20-00 годині Ренітек® 1 таблетка в дозі 20 мг. Через 1 місяць після початку лікування хворому проводять ДМАТ для контролю динаміки АТ, а при необхідності, і корекції дози препаратів, що рекомендовані для прийому. Через 3 місяці від початку лікування знову проводять ДМАТ для контролю ефективності запропонованого лікування. Хворому для покращення ефективності лікування рекомендують проводити вимірювання АТ дома декілька разів на день та вести щоденний самоконтролю, куди записувати величини АТ. Це по-перше, дисциплінує хворого, робить його активним учасником процесу лікування, а по-друге - покращує контроль над терапією, що проводиться.

Клінічний приклад: хворий Т., 54 роки, знаходився на лікування в кардіологічному відділенні обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова з діагнозом: гіпертонічна хвороба II стадії, 3- ступінь. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночку). Гіпертонічна ангіопатія судин сітківки. СН I ст., I ФК (NYHA). Ризик 4 (дуже високий). Основними скаргами пацієнта були: головний біль, запаморочення, задишка при фізичному навантаженні. Анамнез захворювання: тривалість АГ більше 10 років. Останні роки постійно приймає антигіпертензивні препарати (мінімум 3, а то і 4 кожен день) з різних груп, але без бажаного ефекту. Неодноразово лікувався в стаціонарі. Втратив віру, що можна суттєво знизити АТ. Спадковість по

АГ обтяжена. Об'єктивно: загальний стан хворого задовільний, свідомість ясна. Пульс 78/хвилину, ритмічний, напружений. АТ при вимірюванні дорівнює 210/130 мм рт. ст. на правій руці, 200/120 мм рт. ст. на лівій руці. При пальпації серця верхівковий поштовх резистентний, зміщений вліво на 2,5 см. При перкусії: ліва межа серця зміщена вліво на 2,5 см від середньоключичної лінії, судинний пучок розширений вправо за рахунок аорти. При аускультатії: І тон на верхівці послаблений, акцент ІІ тону на аорті. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка не виступає з-під реберної дуги. Набряків гомілок немає. ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 76 за хвилину. Відхилення електронної осі серця вліво. Ознаки гіпертрофії лівого шлуночку. Результат добового моніторування ЕКГ: добовий ритм - синусовий з середньою ЧСС - 71/хвилину. Нічне зниження ЧСС адекватне - ЦІ 1,34. Макс. приріст ЧСС - до 120/хвилину. Вогнищеві порушення внутрішлуночкової провідності. Шлуночкові і надшлуночкові екстрасистоли в непатологічній кількості. Неспецифічні зміни процесів реполяризації. Динаміки сегменту ST немає. Результати ДМАТ (на фоні попередньої антигіпертензивної терапії): добовий профіль АТ відповідає систоло-діастолічній АГ 2-3-го ступеня: САТдоб. 166 (213-138) мм рт. ст., ДАТдоб. 95 (120-74) мм рт. ст., добовий профіль АТ відповідає non-dipper. Ехокардіографія: Ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночку. Кінетика стінок збережена. Аортосклероз на фоні помірного розширення корня аорти (46-48 мм). Діастолічна дисфункція лівого шлуночку І типу. Дилатація лівого передсердя. Результати дуплексного сканування екстракраніальних судин: УЗ- ознаки ангіопатії змішаного ґенезу (атеросклеротичні зміни у вигляді бляшок зліва; потовщення стінки (ТІМ 1,2 мм), розширення діаметру обох сонних артерій). Результати ВСР: симпатична активність підвищена, парасимпатична активність помірно знижена, симпатовагальний індекс підвищений, барорефлекторна чутливість в нормі. Аналіз крові загальний: Ер.4,45x10/л; Нв 146г/л; КР -

0,98; Л.5,4x10/л; ШОЕ - 6 мм/год. Загальний аналіз сечі: Пит.вага - 1015; колір - с/ж; білок - немає; епіт. кл. - 0-1 в п/зр; Л. 3-4 в п/зр; Ер. 0-1 в п/зр; Циліндри - немає. Цукор крові - 4,0 ммоль/л; Загальний холестерин - 6,0 ммоль/л; ТГ - 1,55 ммоль/л; сечовина - 6,1 ммоль/л; креатинін - 0,06 мкмоль/л; АлАТ - 0,3 ммоль/л; АсАТ - 0,25 ммоль/л. Хворому призначено лікування за наступною схемою: фіксована комбінація еналаприлу малеату 20 мг та гідрохлортиазиду 12,5 мг (Ко-ренітек® 20/12,5 мг) 1 таблетка вранці; небіволл (Небілет®) 1 таблетка в дозі 10 мг в 12-00 годин; амлодипіну бесилат (Норваск®) 1 таблетка в дозі 10 мг в 18-00 годин; еналаприлу малеат (Ренітек®) 1 таблетка 20 мг в 20-00 годин, для нормалізації рівня холестерину призначений симвастатин (Зокор®) 1 таблетка в дозі 20 мг на ніч. Через 3 місяці після призначеного лікування зареєстроване покращення загального стану, зниження офісного артеріального тиску нижче 140/90 мм рт. ст., за даними ДМАТ середньодобові цифри АТ дорівнювали: САТдоб. 126 (142-110) мм рт. ст., ДАТдоб. 76 (90-62) мм рт. ст., добовий профіль АТ відповідає dipper. Результати загальних аналізів крові та сечі без суттєвих змін. Загальний холестерин -3,9 ммоль/л; ТГ - 0,5 ммоль/л; цукор крові -3,2 ммоль/л; сечовина - 5,3 ммоль/л; креатинін - 0,06 мкмоль/л; АлАТ - 0,30 ммоль/л; Ас АТ - 0,35 ммоль/л. Результати дослідженні ВСР: варіабельність серцевого ритму в нормі, парасимпатична активність в нормі, симпатовагальний індекс в нормі, барорефлекторна чутливість в нормі. Призначена схема лікування запропонована хворому для постійного подальшого прийому.

Запропонований «Спосіб лікування резистентної артеріальної гіпертензії у хворих на гіпертонічну хворобу» дозволяє ефективно знизити АТ до цільових значень, нормалізувати добовий профіль артеріального тиску та вегетативний дисбаланс, зменшити патологічне ремоделювання серця, покращити якість життя та знизити ступінь загально-го кардіоваскулярного ризику.