



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44623 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61P 9/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

1

(21) u200904102  
(22) 27.04.2009  
(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

2

(57) Спосіб оптимізації лікування хворих на гіпертонічну хворобу, що передбачає призначення комбінованої антигіпертензивної терапії, підбраної індивідуально, який **відрізняється** тим, що додатково призначають ноотропний препарат Ноофен<sup>®</sup> по 1 таблетці 250 мг 3 рази на день після прийому їжі терміном до 6 тижнів.

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

На сьогоднішній день основою медикаментозної терапії артеріальної гіпертензії (АГ) є призначення антигіпертензивних препаратів першої лінії для зниження і адекватного контролю артеріального тиску (АТ) [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 (2008). ППВМБ, Київ, 80 с.]. Однак тактика лікування АГ, що спрямована на нормалізацію артеріального тиску (АТ) повинна також враховувати різні патогенетичні аспекти його підвищення, в тому числі і стан вегетативної регуляції серцево-судинної діяльності, що відіграє значну роль в патогенезі багатьох серцево-судинних захворювань, зокрема і гіпертонічної хвороби. Дисбаланс ланок автономної нервової системи (АНС) з підвищенням активності симпатичної і пригніченням парасимпатичної частини є закономірною реакцією на стрес симпатоадреналової (САС) системи та одним з патогенетичних механізмів виникнення серцево-судинних (СС) захворювань, в тому числі і становлення гіпертонічної хвороби (ГХ) [Lucini D., Mela G.S., Malliani A. et al. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans. Insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability //Circulation. -2002. -N 106. - P. 2673-2679]. Активация САС призводить до змін в системі нейрогуморальної регуляції (НГР), що відіграє одну з ключових ролей в системі контролю артеріального тиску (АТ) і підтриманні гомеостазу

кровообігу [Brook R.D., Julius S. Autonomic imbalance, hypertension and cardiovascular risk //Amer. J. Hypertension. - 2000. - Vol.13 (6 Pt 2). - P. 112S-122S]. Зниження варіабельності серцевого ритму (BCP) у хворих з СС захворюваннями є прогностично несприятливим фактором, що визначає ризик раптової смерті і прогресування захворювання [Kikuya M., Hozawa A., Okohuba T. et al. (2000) Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities. The Ohasama Study //Hypertension. - 2000. - Vol. 36. - P.901-904]. Одним з методів оцінки стану НГР є аналіз варіабельності серцевого ритму (BCP), який дозволяє охарактеризувати загальну активність регуляторних механізмів, співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами АНС та в достатній мірі оцінити параметри, що характеризують вплив АНС на структуру серцевого ритму [Яблчанский Н.И., Бильченко А.В. (1999) Вариабельность ритма сердца у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями //Укр. кардиол. журнал. - 1999. - №5. - С.71-75]. Сучасні антигіпертензивні препарати такі як бета-адреноблокатори, певною мірою можуть покращити вегетативний дисбаланс у хворих на гіпертонічну хворобу за рахунок впливу на гіперсимпатикотонію, що має місце при цьому захворюванні. Однак вони не можуть повною мірою нормалізувати вегетативну регуляцію серцевої діяльності, тому що порушення відбувається на рівні інтегративної діяльності надсегментарних вегетативних структур (лімбіко-ретикулярного комплексу), в результаті чого розвивається дезінтеграція вегетативних, емоційних, сенсомоторних, ендокринно-вісцеральних співвідношень, а також циклу сон - неспання. Багаточисельні скарги, що є клінічними проявами вегетативної дистонії у кардіологічних хворих, в основі яких лежить системний дефект вегетативної регуляції, найбільш часто

(19) UA (11) 44623 (13) U

проявляються у вигляді емоційно-вегетативних порушень, серцебиття, аритмій, кардіалгій, роздратованості, внутрішнього напруження, тривоги, зниження працездатності, порушень сну та інших, і, як правило, супроводжують органічну патологію СС системи [Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Дмитриченко Е.В. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями //Укр. кардіол. журнал. 2006. - № 3. - С.68-71]. Фармакологічна корекція вегетативної активності і нормалізація впливу АНС на діяльність серця може допомогти знизити рівень стресу у хворих з СС захворюваннями в тому числі і при гіпертонічній хворобі (ГХ), в становленні і прогресуванні якої стрес відіграє одну з провідних ролей. Наявність, сучасні рекомендації по лікуванню хворих з АГ не враховують цього важливого аспекту.

В основу корисної моделі «Спосіб оптимізації лікування хворих на гіпертонічну хворобу» поставлено завдання зменшити прояви вегетативної дисфункції, відновити баланс між симпатичним та парасимпатичним відділами АНС, покращити вегетативну регуляцію серцево-судинної діяльності у пацієнтів з гіпертонічною хворобою шляхом призначення лікування гідрохлоридом бета-феніл-гамма-аміномасляної кислоти фенібуту (Ноофен®, Olain Farm, Латвія), який володіє ноотропною, анксиолітичною (протитривожною), транквілізуючою, протиастенічною та вегетостабілізуючою активністю, покращує якість сну та немає значних побічних явищ [Машковський М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. - 1200 с.: ил.], що додається до стандартної індивідуально підбраної сучасної антигіпертензивної терапії.

Поставлене завдання здійснюється способом, що передбачає згідно з корисною моделлю одночасне призначення разом з комбінованою антигіпертензивною терапією, що є індивідуально підбраною, ноотропного препарату з транквілізуючою і вегетостабілізуючою дією - фенібуту (Ноофену®, Olain Farm, Латвія) в добовій дозі 750 мг, що розподілена на три прийоми: по 1 таблетці 250 мг 3 рази на день після прийому їжі на термін до 6 тижнів.

Проведені нами дослідження свідчать про те, що у хворих на гіпертонічну хворобу відбувається порушення вегетативної регуляції СС діяльності. Згідно з отриманими нами даними за результатами анкетування (за допомогою анкетопитувальника А.М.Вейна) у 92% хворих на ГХ спостерігаються клінічні симптоми вегетативної дисфункції: кількість балів перевищувала 15, що свідчить за наявність порушень зі сторони АНС. Проведена оцінка варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих на ГХ також виявила наявність дисбалансу вегетативної (автономної) нервової системи, що проявлялось зниженням загальної активності вегетативної нервової системи (значення показника SDNN), підвищення тону симпатичної ланки АНС на фоні пригнічення активності парасимпатичного відділу та порушенням симпатовагального дисбалансу (LF/HF). Наявність сим-

патико-парасимпатичного дисбалансу, зі зниженням парасимпатичної активності - є закономірною реакцією на стрес симпатоадреналової системи [Lucini D., Norbiato G., Clerici M. et al. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans //Hypertension. - 2002. - N39. - P.184-188].

Враховуючи наявність гіперсимпатикотонії на фоні значного зниження активності парасимпатичної ланки АНС та клінічних проявів вегетативної дисфункції у пацієнтів з ГХ, ми призначали їм терапію гідрохлоридом бета-феніл-гамма-аміномасляної кислоти - фенібуту (Ноофен®, Olain Farm, Латвія), що є похідним гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) та бета-фенілетиламіну. Своєрідна хімічна структура ноофену обумовлює його вплив як на гальмінів, так і на збуджувальні нейромедіаторні процеси в центральній нервовій системі (ЦНС), що певною мірою відповідає за комплексну дію цього засобу: властивості «вегетостабілізатора», особливо при порушенні даного балансу та «адаптогена» при різних формах шкідливої дії на організм, зокрема, стресу [Бурчинський С.Г. Перспективи застосування нейротропних засобів як стрес- та геропротекторів: препарат Ноофен //Ліки. - 2004. - № 3-4. - С.7-12]. Препарат фенібут (Ноофен®, Olain Farm, Латвія) володіє ноотропною, анксиолітичною (протитривожною), транквілізуючою, протиастенічною та вегетостабілізуючою активністю, покращує якість сну та не має значних побічних явищ [Машковський М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. -15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. - 1200 с.: ил.]. За результатами проведених нами попередніх досліджень, препарат Ноофен добре зарекомендував себе при лікуванні хворих на нейроциркуляторну дистонію, що проявлялось значним зменшенням нейровегетативних і психопатологічних симптомів захворювання, нормалізацією частотних показників ВСР та вегетативної регуляції СС діяльності і супроводжувалось хорошим сприйняттям призначеного лікування хворими, відсутністю значних побічних явищ [Монастырский Ю.И., Серкова В.К., Кузьмина Н.В., Домбровская Ю.В. (2007) Опыт применения «Ноофена» в лечении больных нейроциркуляторной дистонией //Укр. терапевт, журнал. - 2007. -№4.-С.84-87].

За даними наших досліджень, комбінована терапія з застосуванням фенібуту (Ноофену®, Olain Farm, Латвія) у хворих на ГХ позитивно впливала на якість життя, зменшувала ступінь вегетативного дисбалансу як за даними шкали вегетативного тону (анкети-опитувальника А.М.Вейна) так і за результатами дослідження ВСР після проведеного лікування: відбувалась нормалізація вегетативної регуляції, що визначалось у вигляді покращення частотних і спектральних показників: підвищення SDNN, зниження LF, підвищення HF, нормалізації симпато-вагального балансу LF/HF. Проведені нами дослідження виявили позитивний вплив призначеного лікування на показники добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ), що проявлялось достовірним зменшенням підвищеної варіабельності АТ порівняно з групою хворих, що

не отримували додатково ноофен. Відомо, що підвищення варіабельності АТ є прогностично загрозливою ознакою в плані розвитку серцево-судинних ускладнень [Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. Днепропетровск, 2005. - 200 с.]. Прием ноофену сприяв покращенню добового профілю артеріального тиску за даними ДМАТ. Вивчення показників біохімічного гомеостазу не виявило негативного впливу додаткового призначення ноофену на біохімічні показники сироватки крові. Слід зазначити, що в групі пацієнтів, що отримували ноофен визначено достовірне підвищення рівня загальної антиоксидантної активності та зниження активності фактору Віллебранда порівняно з групою порівняння ( $p < 0,05$ ), що може поліпшити прогноз захворювання. Нормалізація симпатовагального балансу, відновлення активності парасимпатичної ланки АНС, покращення стану вегетативної та нейрогуморальної регуляції діяльності серцево-судинної системи, суттєве зменшення варіабельності артеріального тиску, позитивні зміни біохімічного гомеостазу та значне поліпшення самопочуття хворих стали підставою для рекомендації щодо використання фенібуту (Ноофен®, Olain Farm, Латвія) для оптимізації медикаментозного лікування у хворих на гіпертонічну хворобу.

Спосіб здійснюється таким чином. Ступінь важкості вегетативної дисфункції визначали за допомогою опитувальника-анкети А.М.Вейна з визначенням кількості балів перед лікуванням та після нього, що заповнювалась пацієнтом самостійно. Сума балів, що перевищувала 15 - свідчила про наявність вегетативної дисфункції.

Вегетативний статус визначають на підставі аналізу ВСР по 5-хвилинному запису кардіоінтервалограми в стані неослабленого неспання в горизонтальному положенні і при вільному диханні після 15 хвилин адаптації [Ибатов А.Д. Вариабельность ритма сердца при ортопробе и показатели центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией // Рос. кардиол. журнал. - 2004. - Т.1ю - №45. - С. 13-18]. Регістрацію ВСР проводять за допомогою комп'ютерного електрокардіографа Cardiolab 2000. Стан НГР оцінюють методом часового і спектрального аналізу ВСР, згідно рекомендаціям Комітету експертів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства стимуляції і електрофізіології (1996) [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use //Circulation. -1996. - Vol. 93. -P. 1043-1065]. При цьому вивчають наступні показники кардіоінтервалограми: частотні - стандартні відхилення середнього значення інтервалів R-R (SDNN) і квадратний корінь із середнього квадратів різниць послідовних інтервалів R-R (rMSSD), відсоток послідовних інтервалів R-R, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50%) та спектральні - загальну потужність спектру - TP і її складові у домєнах дуже низьких частот (0,003-0,05 Гц) - VLF,

мсек<sup>2</sup>), низьких (0,05-0,15 Гц) - LF та високих (0,15-0,4 Гц) частот - HF, що відображують відповідно гуморальну, симпатичну та парасимпатичну регуляцію, а також співвідношення (LF/HF, од.) [Ибатов А.Д., 2004]. Згідно даних Р.М.Баєвського та співавторів (2001), індекс вагосимпатичної взаємодії LF/HF відображує зсув симпато-парасимпатичного балансу в бік переваги симпатичної або парасимпатичної активності [Баєвский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможность клинического применения //Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001. - Vol.3. - P. 106-127].

Перед призначенням комбінованої терапії пацієнтам проводиться добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) в реальних життєвих умовах за допомогою амбулаторної системи реєстрації АТ - АВРМ-04 ("Meditech", Угорщина). Вимірювання АТ проводилось через кожні 15 хвилин в денний період доби (з 6 до 24 години) і через 30 хвилин - в нічний (з 24 до 6 години). Визначались середні значення систолічного і діастолічного АТ за добу (САТ і ДАТ, відповідно), в активний і пасивний періоди, показник "навантаження тиском" (індекс часу (ІЧ) гіпертензії), варіабельність АТ, ступінь нічного зниження (СНЗ) АТ і величина його ранкового підйому (ВРП) [Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. Днепропетровск, 2005. - 200 с.].

Лікування проводять препаратом ноофен® (виробництва Olain Farm, Латвія) в добовій дозі 750 мг, що розподілена на три прийоми: по 1 таблетці в дозі 250 мг 3 рази на день після прийому їжі, який додається до індивідуально підібраної адекватної антигіпертензивної терапії. Термін лікування ноофеном складає до 6 тижнів. Після закінчення лікування пацієнтам проводять повторні дослідження параметрів ВСР, анкетування за допомогою анкети-опитувальника А.М.Вейна, добове моніторування артеріального тиску для визначення змін показників внаслідок лікування.

Клінічний приклад: хворий Р., 52 роки, знаходився на лікування в кардіологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II стадії, 2-й ступінь. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночку). Тіпертензивна ангіопатія сітківки. СН I стадії, I ФК (NYHA). Ризик 3 (високий). Основними скаргами пацієнта були: головний біль, запаморочення, інколи перебої в роботі серця, відчуття важкості в ділянці серця, відчуття нестачі повітря, підвищена пітливість, емоціональна лабільність, роздратованість, зниження працездатності, порушення сну: поверхневий сон, часті пробудження, відчуття «розбитості» після пробудження. Анамнез захворювання: тривалість АГ більше 11 років, спадковість обтяжена, часті стреси, неодноразово лікувався стаціонарно, постійно приймає антигіпертензивні препарати, але без бажаного стабільного ефекту. Бал за анкету-опитувальником А.М.Вейна склав 40. Об'єктивно: загальний стан хворого задовільний, свідомість ясна. Пульс 76/хвилину, ритмічний, напружений. АТ при вимірюванні дорівнює 176/106 мм рт. ст. на

правій руці, 166/96 мм рт. ст. на лівій руці. При пальпації серця верхівковий поштовх резистентний, зміщений вліво на 2,0 см. При перкусії: ліва межа серця зміщена вліво на 2,0 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 моніторингу ЕКГ: добовий ритм - синусовий з середньою ЧСС - 74/ хвилину. Нічне зниження ЧСС адекватне. Макс. приріст ЧСС - до 140/ хвилину. Шлуночкові і надшлуночкові екстрасистоли в непатологічній кількості. Неспецифічні зміни процесів реполяризації. Динаміки сегменту ST немає. Результати добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ): добовий профіль АТ відповідає систоло-діастолічній АГ 2-го ступеня: СА-Тдоб. 166 (188-130) мм рт. ст., ДАТдоб. 94 (116-72) мм рт. ст., добовий профіль АТ відповідає non-dipper. Ехокардіографія: Концентрична гіпертрофія лівого шлуночку. Діастолічна дисфункція лівого шлуночку І типу. Результати ВСР: загальна варіабельність ритму серця знижена ( $SDNN=84$  мс), симпатична активність підвищена ( $LF=1136$  мс<sup>2</sup>), парасимпатична активність знижена ( $HF=412$  мс<sup>2</sup>), симпатовагальний індекс підвищений ( $LF/HF=2,75$  од.), барорефлекторна чутливість в нормі. Аналіз крові загальний: Ер.  $4,45 \times 10^9$  /л; Нв 138г/л; КП - 0,98; Л.  $5,6 \times 10^9$  /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 - 4,3 ммоль/л; Загальний холестерин - 6,8 ммоль/л; ТГ - 1,55 ммоль/л; сечовина - 6,4 ммоль/л; креатинін - 0,06 мкмоль/л;

АлАТ - 0,3 ммоль/л; АсАТ - 0,25 ммоль/л. Пацієнту призначено лікування: комбінована антигіпертензивна терапія у складі інгібітору ангіотензінперетворюючого ферменту еналаприлу малеату (Ренітек®) в добовій дозі 40 мг, що поділена на 2 прийоми: по 1 таблетці в дозі 20 мг вранці та ввечері, амлодипину бесилату (Норваск®) 1 таблетка в дозі 5 мг в 18-00 годин та препарату Ноофен® 1 таблетка в дозі 250 мг 3 рази на день після їжі. Через 6 тижнів після призначеного лікування зареєстровані нормальні показники АТ - нижче 140/90 мм рт.ст. при офісному вимірювання за методом Короткова, нормалізація показників ДМАТ (зниження варіабельності АТ) та добового профілю АТ (трансформація патологічного профілю АТ non-dipper в dipper), усунення клінічних проявів вегетативної дисфункції (кількість балів за анкетною опитувальником А.М.Вейна дорівнювала 12, зареєстрована нормалізація вегетативного балансу за даними ВСР: зниження симпатичної активності, підвищення парасимпатичної активності та відновлення симпато-вагального балансу ( $LF/HF=1,35$  од.) практично до рівня показників у здорових осіб. Вищезазначені зміни супроводжувались поліпшенням самопочуття, відсутністю скарг та покращенням якості життя пацієнта.

Запропонований спосіб дозволяє зменшити або повністю усунути прояви вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу, нормалізувати вегетативну регуляцію серцевої діяльності, відновити баланс між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної (автономної) нервової системи, зменшити варіабельність артеріального тиску, поліпшити показники біохімічного гомеостазу, що допоможе попередити кардіоваскулярні ускладнення, поліпшити прогноз та покращити якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою.