



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **39463** (13) **U**  
(51) МПК  
**A61K 45/06 (2009.01)**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

1

2

(21) u200812096

(22) 13.10.2008

(24) 25.02.2009

(46) 25.02.2009, Бюл.№ 4, 2009 р.

(72) КОВАЛЬОВА ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА, UA, ГЕ-  
РАСИМЧУК НІНА МИКОЛАЇВНА, UA(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ, UA(57) Спосіб лікування хворих з артеріальною гіпер-  
тензією та надмірною масою тіла, який включає  
призначення комбінації антигіпертензивних препа-  
ратів, який **відрізняється** тим, що призначають  
комбінацію лацидипіну та кандесартану.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології, внутрішніх хвороб та ендокринології, і може бути використаною для лікування хворих з артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла.

Артеріальна гіпертензія (АГ) - складна медико-соціальна проблема. Частим супутником і лідируючим фактором ризику АГ є ожиріння. Ожиріння провокує прискорений розвиток факторів, що підсумовують серцево-судинний ризик у цілому. Лікування хворих з артеріальною гіпертензією і надлишковою масою тіла представляє складності для практичних лікарів. Принцип лікування хворих такої категорії - це вплив на різні ланки патогенезу артеріальної гіпертензії та ожиріння.

Основна мета лікування АГ в рекомендаціях ESN/ESC: максимальне зменшення протягом тривалого часу загального ризику серцево-судинних ускладнень і смертності. Для цього, крім зниження артеріального тиску (АТ) до цільового рівня, потрібна корекція всіх оборотних факторів ризику, включаючи паління, дисліпідемію, цукровий діабет, а також адекватне лікування ускладнень АГ і супутніх захворювань [Fogari R., Zoppi A., Tettamanti F. et al. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy // J.Cardiovasc. Pharmacol. - 1990. - 16 (Suppl. 5). - P.76-80].

Цілоком логічно, що втручатися в каскад патогенетичних ланок АГ з асоційованим ожирінням можливо тільки шляхом використання комбінованої антигіпертензивної терапії [Сиренко Ю.М. Использование стратегии низкодозовой комбинированной терапии в современном лечении артериальной гипертензии // Здоровья Украины. - 2005. - №7. - С.8].

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства АГ комбінована терапія представлена як рівноправна альтернатива монотерапії. Найчастіше для зниження АТ до цільового рівня потрібна комбінація (вільна чи фіксована) із двох, а те і трьох антигіпертензивних препаратів [2007 guidelines for the management of Arterial Hypertension // ESC/ESH // J. Hypertens. - 2007. - 25. - P.1 105-1187.].

Найбільш раціональний підхід до терапії АГ - застосування декількох агентів, синергізм дії яких забезпечується впливом на різні ланки патогенезу [Сиренко Ю.М. Использование стратегии низкодозовой комбинированной терапии в современном лечении артериальной гипертензии // Здоровья Украины. - 2005. - №7. - С.8].

Даний спосіб лікування хворих з артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

В основу корисної моделі покладено задачу розширення арсеналу способів лікування хворих з артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі лікування хворих з артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла, який включає призначення комбінації антигіпертензивних препаратів, згідно з корисною моделлю, призначають комбінацію лацидипіну та кандесартану.

Ефективність комбінації антигіпертензивних засобів, що заявляється, встановлена експериментальним шляхом.

(13) **U**(11) **39463**(19) **UA**

В умовах стаціонару обстежено 34 пацієнта з АГ 1-3 ст. у віці від 30 до 65 років (середній вік  $(55,3 \pm 1,33)$  роки), яким раніше не проводили регулярну антигіпертензивну терапію.

Відповідно до класифікації ВООЗ (1999), у 8 пацієнтів діагностована АГ 1 ст., у 8-2 ст., у 18-3 ступеня. Контрольну групу склали 10 осіб, по статі і віку порівнянні з хворими основної групи. Усі дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз верифікували на підставі даних клінічних, лабораторних і інструментальних досліджень. Кров для біохімічного, імуноферментного дослідження брали ранком натще, наступного дня після надходження хворого в стаціонар, через 12-18 г. після їжі, і через 12-14 днів лікування на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії. У частини пацієнтів дослідження проводили через 2 міс. після початку лікування. Забір крові проводили з ліктьової вени.

Критеріями виключення хворих з дослідження, крім симптоматичного характеру АГ, були супутні запальні, ендокринні й інші захворювання.

Надлишкову масу тіла оцінювали за допомогою індексу маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле), що визначається як відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (м), згідно класифікації ВООЗ. До групи з надлишковою масою тіла прилічені особи з ІМТ, що дорівнює  $25 \text{ кг/м}^2$  і не перевищує  $29,9 \text{ кг/м}^2$ , а до групи з ожирінням - ті, у кого ІМТ дорівнює чи перевищує  $30 \text{ кг/м}^2$ .

Згідно сучасних даних, в якості одного з найбільш специфічних маркерів, що дозволяють з достатнім ступенем точності, вірогідності і відтворюваності результатів дослідження оцінити рівень продукції вільних радикалів в організмі при всьлякій патології, вважають 8-ізопростан (8-ІП). Це продукт метаболізму в реакціях перекисного окислювання арахідонової кислоти, ізомерний простагландину F<sub>2a</sub> (PGF 2 $\alpha$ ). Відноситься до сімейства ейкозан оїдів, утворення яких відбувається при неферментативному (вільнорадикальному) окислюванні фосфоліпідів клітинних мембран [Goldmen R., Messis A., Turnkey D. Nitrosothiol quantification in human plasma //Analytical Biochemistry. - 1998. - №259. - P.98-103; Krenak P., Salomone S., Kyselovic J., Wibo M., Morel N., Godfrand T., Lacidipine Prevents Endothelial Dysfunction in Salt Loaded Stroke Prone Hypertensive Rats //Hypertension. - 2001. - V. 37. - P.1124-1128.]. Його вміст у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору «8-iso-prostane ELISA» фірми «USBiological» (США).

Хворих розділили на групи в залежності від виду комбінованої терапії. Досліджуваний показник вивчали в динаміці лікування.

1-а група (комбінація  $\beta$ -адреноблокатора і діуретика) - бісопролол 5 мг, 10 мг і індапамід 2,5 мг;

2-а група (комбінація антагоніста кальцію й антагоніста рецепторів ангіотензину II) - лацидипін 2; 4 мг і кандесартан 4; 8; 16 мг;

3-я група (комбінація інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і діуретика) - 20 мг натрію фозиноприла і 12,5 мг гідрохлортіазиду. Дози препаратів підбирали індивідуально, при необхідності в процесі лікування їх збільшували.

Вже через 14 днів від початку терапії вміст 8-ізопростана в сироватці крові зменшувався на 28,06% при лікуванні бісопрололом і індапамідом (1-а група), на 25% при лікуванні лацидипіном і кандесартаном (2-а група) і на 40% при лікуванні фозиноприлом і гідрохлортіазидом - (3-я група).

Через 2 міс. від початку терапії 3-ю групою препаратів, рівень 8-ізопростана зменшується на 49,71% від вихідного рівня і відповідно в 1,99 рази стає нижче; при лікуванні 2-ю групою препаратів спостерігалось подальше зменшення вмісту в сироватці крові 8-ізопростана на 80,9% у порівнянні з вихідним рівнем і відповідно в 5,24 рази стає нижче; при лікуванні 1-ю групою препаратів рівень 8-ізопростана зменшився на 40% від вихідного рівня і відповідно в 1,66 рази стає нижче.

Таким чином, можна зробити висновок про сприятливу динаміку рівня 8-ізопростана на фоні прийому вищевказаних схем комбінованої антигіпертензивної терапії. Необхідно відзначити, що більш швидке зниження рівня 8-ізопростана (протягом 14 днів терапії) спостерігається на фоні фозиноприла і гідрохлортіазиду, більш плавне зниження рівня 8-ізопростана (протягом двох місяців терапії) спостерігається на фоні застосування лацидипіна і кандесартана, при цьому рівень 8-ізопростана наближається до рівня контрольної групи.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

#### Приклад 1

Хвора А., 51 рік, доставлена в стаціонар зі скаргами: на головний біль, запаморочення, хиткість при ходьбі, нудоту, періодичні болі в серці на фоні підйому цифр артеріального тиску (АТ), задишку при ходьбі, загальну слабкість.

Хворіє на протязі 3-х - 4-х років, однак ніколи раніше не обстежилася і не лікувалася, відзначає максимальний АТ  $210 \text{ мм.рт.ст.}$  на  $110 \text{ мм.рт.ст.}$ . Епізодично викликала бригаду машини швидкої допомоги для надання медичної допомоги і самостійно приймала аделфан, панадол. Останнє погіршення протягом 10-ти днів.

Цукровий діабет заперечує, операцій і травм не було. З боку органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), сечостатевої системи (ССС) і органів дихання без патології.

Загальний стан середньої тяжкості. Шкірні покриви - гіперемія обличчя, помірної вологості. Пастозність гомілок стіп. Положення активне. Свідомість ясна. Над легенями везикулярне дихання, хрипів немає, частота дихальних рухів (ЧДР) 18 у 1хв. Границі відносно серцевої тупості: зміщені вліво на 1 см. Тони серця приглушені, ритмічні. Акцент 2 тону над аортою. Систолічний артеріальний тиск (САТ) -  $180 \text{ мм.рт.ст.}$ , діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) -  $110 \text{ мм.рт.ст.}$ , середній АТ -  $143 \text{ мм.рт.ст.}$ , частота серцевих скорочень (ЧСС) 90 уд. у 1хв. Язик вологий, чистий. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка і селезінка не пальпуються. Випорожнення і діурез без особливостей. Зріст  $167 \text{ см}$ , вага  $72 \text{ кг}$ , об'єм талії  $87 \text{ см}$ , об'єм стегон  $105$ , талія/стегна  $0,82$ ; ІМТ -  $25,8 \text{ кг/м}^2$ , що вказує на наявність у хворої передожиріння.

Клінічний аналіз крові: Ер. 4,0; Л. 4,8; Нв140г/л; ЦП0,98; ШОЕ 15мм/год; е.5, п/я 35, з/я 53, л.5; м 2. Біохімічний аналіз крові: білок 67; сечовина 6,6ммоль/л; креатинін 0,08ммоль/л; білірубін 16,6ммоль/л, прямий 6,0ммоль/л; кон'югований 10,6ммоль/л; АлТ 0,22; АсТ0,18ммоль/л; глюкоза 3,9ммоль/л. Клінічний аналіз сечі: колір жовтий, мутність слабка, питома вага 1,003; білок - немає, ацетон - немає, Л - 2-4 у п/з, Е. - немає.

ЕКГ синусовий ритм, відхилення електричної вісі серця (ЕВС) вліво, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

Ехокардіографія: кінцевий діастолічний розмір (КДР) 5,0см; товщина міокарда задньої стінки (ТМЗС) 1,2см; кінцевий систолічний розмір (КСР) 3,7см; товщина міжшлункової перегородки (ТМПІП) 1,2см. Помірна концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Початковий кардіосклероз. Скоротність міокарда достатня (фракція викиду 53%).

Флюорографія органів грудної клітини: Легені і серце в нормі.

Клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба 2 стадії. Гіпертензивне серце (помірна концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.). Ішемічна хвороба серця. Атеросклеротичний кардіосклероз, СН 2А.

Хвора на фоні загальної терапії одержувало такі гіпотензивні засоби як: лацидипін (лациніл) у дозі 2мг у добу і кандесартан (кандесар) у дозі 4мг у добу. В результаті проведеної терапії: через 14 днів лікування у хворої САТ 140мм.рт.ст., ДАТ 90мм.рт.ст., середній АТ97мм.рт.ст. ЧСС78уд. у хв. Через 2 місяці терапії на фоні даних гіпотензивних препаратів САТ 120мм.рт.ст., ДАТ70мм.рт.ст., середній АТ 87мм.рт.ст., ЧСС 70уд./мін.

#### Приклад 2

Хвора Б., 53 роки, надійшла в стаціонар зі скаргами: на головний біль, запаморочення, нудоту, кількарзову блювоту їжею, періодично болю в серце на фоні підйому цифр АТ, задишку при ходьбі, загальну слабкість.

Хворіє на протязі 5-ти років. Обстежилася і лікувалася тільки амбулаторно. Нерегулярно приймала еналаприл, аделъфан. Відзначає максимальний АТ 200мм.рт.ст. на 100мм.рт.ст. Епізодично викликала бригаду швидкої допомоги для надання медичної допомоги. Останнє погіршення на протязі 7 днів.

Цукровий діабет заперечує. З боку органів ШКТ, ССС і органів дихання без патології. Була

оперована з приводу позаматкової вагітності й апендектомії.

Загальний стан середньої тяжкості. Шкірні покриви - гіперемія обличчя, помірної вологості. Пастозність гомілок стіп. Положення активне. Свідомість ясна. Над легеньми везикулярне дихання, хрипів немає, ЧДР 18 у 1хв. Границі відносної серцевої тупості: зміщені вліво на 1,5см. Тони серця приглушені, ритмічні. Акцент 2 тону над аортою. САТ 180мм.рт.ст., ДАТ 100мм.рт.ст., середній АТ 126мм.рт.ст., ЧСС 84уд у 1хв. Язик вологий, чистий. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка і селезінка не пальпуються.

Випорожнення і діурез без особливостей. Зріст 170см, вага 82кг, об'єм талії 85см, об'єм стегон 103, талія/стегна 0,82; ІМТ 27,79кг/м<sup>2</sup>, що вказує про наявність у хворої передожиріння.

Клінічний аналіз крові: Ер. 3,6; Л.6,8; Нв120г/л; ЦП 0,98; ШОЕ 12мм/год; е.2, п/я4, з/я63, л.24; м7. Біохімічний аналіз крові: білок 57; сечовина 6,8ммоль/л; креатинін 0,02ммоль/л; білірубін 17,8ммоль/л, прямий 4,1ммоль/л; кон'югований 1307ммоль/л; АлТ0,31; АсТ0,21ммоль/л; глюкоза 4,5ммоль/л. Клінічний аналіз сечі: колір жовтий, мутність слабка, питома вага 1,022; білок - немає, ацетон - немає, Л9-12 у п/з, Е. немає.

ЕКГ синусовий ритм, відхилення ЕВС вліво, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Дифузійне зниженні трофіки міокарда.

Ехокардіографія: КДР4,7см; ТМЗС1,3см; КСР3,6см; ТМШП1,3см. Помірковано виражена концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Атеросклероз аорти. Міокардіосклероз. Скоротність міокарда достатня (фракція викиду 62%).

Флюорографія органів грудної клітини: Легені і серце в нормі.

Клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба 2 стадії. Гіпертензивне серце (помірна концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка). Ішемічна хвороба серця. Атеросклеротичний кардіосклероз, СН 2А.

Хвора на фоні загальної терапії одержувало такі гіпотензивні засоби як: фозиноприл натрію (20мг) у сполученні з гідрохлортіазидом (12,5мг) - (фозид 20). В результаті проведеної терапії: через 14 днів лікування у хворої САТ 150мм.рт.ст., ДАТ 90мм.рт.ст., середній АТ 100мм.рт.ст. ЧСС 80уд. у хв. Через 2 місяці терапії на фоні даних гіпотензивних препаратів САТ 140мм.рт.ст., ДАТ 80мм.рт.ст., середній АТ 100мм.рт.ст., ЧСС 72уд./мін.