



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46302 (13) U
(51) МПК (2009)
G01N 33/00
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ІАПФ У ХВОРИХ ПОМІРНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

1

(21) u200908008
(22) 29.07.2009
(24) 10.12.2009
(46) 10.12.2009, Бюл. № 23, 2009 р.
(72) ІБРАГІМ МУСА МАНІК, БАБАДЖАН ВОЛОДИМИР ДАНИЛОВИЧ
(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(57) Спосіб прогнозування ефективності терапії інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту у хворих помірною артеріальною гіпертензією, що включає визначення клінічних критеріїв прогнозу, який **відрізняється** тим, що у хворих додатково визначають гемодинамічні критерії: характер стресовості гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ),

2

максимальну внутрішньошлуночкову напругу, ступінь укорочення передньозаднього розміру лівого шлуночка в систолу (ΔS), загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), індекс ударного об'єму (ІУО), індекс кінцево-сistolічного об'єму (ІКСО), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індекс кінцево-діастолічного об'єму (ІКДО) і гуморальні критерії: рівні еНО-синтази, трансформуючого фактора росту $-\beta_1$ (ТРФ- β_1), ендотеліну-1 (ЕТ-1), за тим для кожного з них визначають прогностичні коефіцієнти, а лікування оцінюють як ефективне, коли алгебраїчна сума прогностичних коефіцієнтів має знак "плюс".

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології, і може бути використаною для прогнозування ефективності терапії інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) у хворих помірною артеріальною гіпертензією (АГ).

До лікарських засобів, які використовуються в лікуванні хворих помірною АГ, у тому числі відносяться інгібітори АПФ, що призначаються у виді монотерапії чи в комплексному лікуванні. Прогнозування гіпертензивного ефекту призначеної терапії має велике клінічне значення для визначення її адекватності.

Основним способом прогнозування ефективності гіпертензивної терапії є клінічні критерії. Повним антигіпертензивним ефектом вважається зниження систолічного артеріального тиску (САТ) нижче 140 мм рт.ст., а діастолічного (ДАТ) - нижче 90 мм рт.ст. через 5-7 днів з моменту призначення препаратів. У випадку недостатньої ефективності монотерапії хворим, що одержують ІАПФ, додатково призначають діуретик. При наявності приступів стенокардії додатково призначають нітрати пролонгованої дії [Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. - Київ: Здоров'я, 2002. - 210 с].

Даний спосіб прогнозування ефективності терапії ІАПФ у хворих помірною артеріальною гіпертензією є найбільш близьким до того, що заявля-

ється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип

Одним з недоліків способу-прототипу є те, що лікування визначають ефективним або неефективним через 5-7 днів з моменту призначення препарату.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу можливості прогнозування ефективності терапії ІАПФ у хворих помірною артеріальною гіпертензією на початку її призначення.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування ефективності терапії інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту у хворих помірною артеріальною гіпертензією, що включає визначення клінічних критеріїв прогнозу, згідно з корисною моделлю, у хворих додатково визначають гемодинамічні критерії: характер стресовості гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), максимальну внутрішньошлуночкову напругу, ступінь укорочення передньозаднього розміру лівого шлуночка в систолу (ΔS), загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), індекс ударного об'єму (ІУО), індекс кінцево-сistolічного об'єму (ІКСО), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), масу міокарда

UA (19) 46302 (13) U

лівого шлуночка (ММЛШ), індекс кінцево-діастолічного об'єму (ІКДО) і гуморальні критерії: рівні eNO-синтази, трансформуючого фактору росту $-\beta_1$ (ТРФ- β_1), ендотеліну-1 (ЕТ-1), з тим для кожного з них визначають прогностичні коефіцієнти, а лікування оцінюють як ефективне, коли алгебраїчна сума прогностичних коефіцієнтів має знак "плюс".

Технічний ефект способу, а саме можливість прогнозування ефективності терапії іАПФ у хворих помірною артеріальною гіпертензією на початку її призначення, обумовлений тим, що він крім клінічних критеріїв враховує гемодинамічні та гуморальні критерії прогнозу, які мають найбільшу інформативність прогностичних коефіцієнтів (ПК).

Інформативність та величини ПК встановлені експериментально на прикладі призначення квінаприла.

Для розробки критеріїв прогнозу по закінченні курсу лікування квінаприлом 49 хворих помірною артеріальною гіпертензією були розподілені на дві альтернативні групи: 1-а - з гарним клінічним ефектом (n=34) і 2-а з задовільним лікувальним ефектом (n=15). Як критерії ефективності лікувальної дії квінаприла були прийняті: систолічний та діас-

толічний артеріальний тиск, частота серцевого скорочення, тип гіпертрофії лівого шлуночка, характер стресовості та ендотеліальної дисфункції, процеси деградації сполучної тканини, активність окислотно-антиоксидантних процесів, апоптоз й ін.

Потім всі ознаки розбивалися на градації і за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна визначалися прогностичні коефіцієнти (ПК) кожної градації ознаки й інформативність показника (І) за допомогою критерію Кульбака [Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Л.: Медицина, 1978. - 296с]. Всього було досліджено 40 клініко-лабораторно-функціональних показників.

При цьому знак "плюс" біля ПК свідчив на користь гарного клінічного ефекту квінаприла, а знак "мінус" - на користь задовільного ефекту препарату.

На основі клінічних, гемодинамічних і гуморальних ознак з високою (≥ 1) прогностичною інформативністю був сформований узагальнений алгоритм прогнозу ефективності квінаприла (таблиця 1)

Таблиця 1

Алгоритм прогнозу ефективності квінаприла

Показник	Градації показника	ПК	І
1	2	3	4
Характер стресовості ГЛШ	Гіперстрес Нормострес	-10,8 +7,0	7,12
Максимальна внутрішньошлуночкова напруга	≤ 32 33-38 ≥ 39	+9,0 +3,0 -7,2	5,54
САТ, мм.рт.ст.	≤ 165 166-170 171-175 ≥ 176	+11,8 -3,2 0 -13	5,21
ДАТ, мм.рт.ст.	≤ 102 103-105 ≥ 106	+11,8 -2,3 -3,6	3,14
eNO-синтеза	$\leq 1,13$ 1,14-2,66 $\geq 2,67$	+3,6 -3,6 +4,2	2,47
ТРФ- β_1	≤ 13 14-16 ≥ 17	+4,0 0 -4,0	2,01
ЕТ-1	≤ 14 15-19 ≥ 20	+3,0 0 -4,0	1,98
ΔS	$\leq 27,5$ 27,6-29,7 29,8-30,8 $\geq 30,9$	+4,2 -2,8 0 +5,0	1,59
ЗПСО	≤ 1358 > 1359	+5,0 -5,0	1,37
iYO	$\leq 60,0$ 61-91 ≥ 92	0 -3,4 +5,1	1,37

Продовження таблиці 1

1	2	3	4
іКСО	≤17 18-26 27-35 >36	+5,0 -2,8 0 +5,0	1,33
ТМШП	≤1,20 1,21-1,30 1,31-1,50 ≥1,51	+3,2 -5,4 -1,1 +1,8	1,31
Стать	Чоловіча Жіноча	+4,4 -2,3	1,14
ММЛШ, г	≤248 249-279 280-341 ≥342	-6,1 -1,8 0 +6,2	1,05
іКДО	≤40,0 41-61 62-82 ≥83	+4,8 -2,0 -1,3 +4,8	1,03

З таблиці 1 випливає, що в число ведучих предикторів ефективності квінаприла увійшли параметри, що характеризують: тип стресовості ГЛШ, АТ, стан ендотеліальної функції, скорочувальну функцію міокарда, периферичний судинний опір, розміри порожнин ЛШ і ступінь гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Прогнозування ефекту інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту за допомогою вищевказаного алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного підсумовування ПК таблиці 1. Якщо отримана сума ПК має знак «плюс» то прогнозується гарний ефект ІАПФ, а якщо знак «мінус» - задовільний ефект.

Спосіб ілюструє наступний приклад

Приклад. Хворий Б., 65 років, з діагнозом: Гіпертонічна хвороба III ст. ІХС. Дифузійний кардіосклероз. Атеросклероз вінцевих артерій СН I ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Неускладнений гіпертонічний криз на догоспітальному етапі. Стан після перенесеного ішемічного інсульту. Поступив в кардіологічне відділення міської клінічної лікарні з приводу лікування артеріальної гіпертензії. Хворий страждає гіпертонічною хворобою протягом 3 років з max АТ 190/120 мм.рт.ст. Інфаркти міокарда заперечує. Амбулаторно нерегулярно приймає адельфан. Погіршення стану, коли з'явилися скарги на головний біль, запаморочення, мелькання «мушок» перед очима, загальну слабкість.

Об'єктивно: стан відносно задовільний. Свідомість ясна. Положення активне. Шкіра чиста. Над легенями: перкуторно - легеневої звук, аускультативно - везикулярне дихання. Частота дихальних рухів - 18 у 1хв. Границі відносно серце-

вої тупості розширені вліво на 0,5 см. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тону на аорті. АТ_{dex} 186/102 мм.рт.ст. АТ_{sin} 180/100 мм.рт.ст. Частота серцевих скорочень 88 у 1хв. PS=88 у 1хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка в краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний по обидва боки. Периферичних набряків немає. Випорожнення, сечовипускання без особливостей.

Проведене обстеження хворого згідно прогностичного алгоритму (таблиця 1) установило

Нормостресовий характер ГЛШ (+7,0)
Максимальна внутрішньошлуночкова напруга - 34,5 (+3,0)
САТ- 186 мм. рт.ст. (-13,0)
ДАТ- 102 мм. рт.ст. (+11,8)
еНО-синтаза - 0,66 нмоль/л (+3,6)
ТФР-β ₁ - 12,18 пг/мл (+4,0)
ЕТ-1-12,71 пг/мл (+3,0)
ΔS-29,9 (0)
ЗПСО - 1324 (+5,0)
іУО - 58,4 (0)
іКСО-38,5 (+5,0)
ТМШП-1,2 см(+3,2)
Чоловіча стать (+4,0)
ММЛШ - 286,9 г (0)
іКДО-63(-1,3)

Алгебраїчна сума ПК (вони представлені в дужках) ознак алгоритму ΣПК=+35,3. Знак «плюс» біля суми свідчив про сприятливий прогноз призначеного лікування. Цей прогноз підтвердився. Після проведеного курсу лікування квінаприлом відзначене зниження АТ до 130/78 мм.рт.ст.