



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55731 (13) U
(51) МПК-2011.01
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, ПОЄДНАНИЙ
З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

1

2

(21) u201006514

(22) 28.05.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) КОЛЧИН ЮРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, ШИШКОВА
КАТЕРИНА ВАСИЛІВНА(73) КОЛЧИН ЮРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, ШИШКОВА
КАТЕРИНА ВАСИЛІВНА

(57) 1. Спосіб корекції артеріального тиску в хво-

рих на ревматоїдний артрит із супутньою гіперто-
нічною хворобою, що включає введення ІАПФ лі-
зиноприлу та діуретика гідрохлортиазиду, який
відрізняється тим, що додатково вводять β-
адреноблокатор - бісопролол.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що вво-
дять усередину бісопролол в дозі 5-10 мг на добу.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до способів лікування внутрішніх хвороб.

Актуальність проблеми пов'язана з тим, що підвищення артеріального тиску (АТ) в хворих на ревматоїдний артрит (РА) дуже поширена проблема. Згідно даних нещодавніх досліджень, які було проведено в Об'єднаному Королівстві, при обстеженні 400 пацієнтів декількох клінік, які хворіють на РА, підвищення АТ було виявлено в 70,5% хворих. Тобто, більше половини пацієнтів хворих на РА мають один з провідних факторів ризику серцево-судинних катастроф. Однак більш важливою проблемою є те, що за даними вищезгаданого дослідження тільки у 21,6% хворих на РА з підвищеним АТ антигіпертензивна терапія була ефективною (Panoulas V.F. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis /V.F. Panoulas, K.M. Douglas, H.J. Milionis [et al.] //Rheumatology (Oxford). - 2007. - Vol. 46(Suppl. 9). -P. 1477-1482).

Відомий спосіб корекції підвищеного АТ в хворих із системними захворюваннями сполучної тканини полягає в використанні антагоністу кальцію (Курята А.В. Терапія амлодипином при артеріальній гіпертензії, обумовленій системними захворюваннями сполучної тканини /А.В. Курята, Т.К. Лысунец, С.И. Задунаев [и др.] //Здоров'я України. - 2003. - №68. - С.31). Цей спосіб ефективний, однак клінічний досвід показує, що при його використанні в більшості випадків відмічаються прояви побічних ефектів антагоністів кальцію (головний біль, почервоніння шкіряних покривів, серцебиття, порушення випорожнень) та не забезпечується чітко вираженого антигіпертензивного ефекту у значної кількості хворих.

Інший відомий спосіб корекції АТ в хворих на РА заснований на використанні інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) (Насонова В.А. Эффективность капотена при лечении ревматоидного артрита с артериальной гипертензией: анализ гипотензивного и противовоспалительного действия /В.А. Насонова, О.С. Саморядова, В.П. Масенко [и др.] //Терапевтический архив. - 1992. - №8. - С.68-73). Проте, цей спосіб не є ефективним внаслідок того, що не враховуються пацієнти з гормонозалежною формою РА, а як відомо стероїдні протизапальні препарати послаблюють гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ. Окрім цього на сьогоднішній день у переважній більшості випадків лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) досягти антигіпертензивного ефекту за допомогою монотерапії неможливо, особливо в пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком.

Тому було запропоновано використовувати в якості гіпотензивної терапії ІАПФ лізиноприл, у разі недостатнього ефекта від монотерапії додатково призначався гідрохлортиазид (Лизогуб В.Г. Лечение больных гипертонической болезнью с мягкой и умеренной АГ /В.Г. Лизогуб, И.В. Лизогуб, О.А. Волошина //Здоров'я України.-2004.-№92.-С.26-27). До недоліків способу відноситься те, що не враховується той факт, що в більшості пацієнтів, хворих на ревматоїдний артрит має місце підвищення тону симпатичної нервової системи або зниження тону парасимпатичної нервової системи та більшість медикаментів, що використовують для лікування РА (наприклад протизапальні препарати), послаблюють дію ІАПФ та діуретиків. Але оскільки даний спосіб має не велику кількість побічних ефектів, та окрім гіпотензивного ефекту

(19) UA (11) 55731 (13) U

ІАПФ виявляють протизапальну дію при лікуванні хворих на РА (Насонова В.А. Эффективность капотена при лечении ревматоидного артрита с артериальной гипертонией: анализ гипотензивного и противовоспалительного действия /В.А. Насонова, О.С. Саморядова, В.П. Масенко [и др.] //Терапевтический архив. - 1992. - №8. - С.68-73), а діуретик посилює дію ІАПФ, спосіб був обраний в якості прототипу.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу корекції артеріального тиску в хворих на РА у сполученні з ГХ.

Суть корисної моделі базується на тому, що в обстежених нами хворих на РА у сполученні з ГХ після проведення холтеровського моніторування електрокардіограми (ЕКГ) та аналізу варіабельності серцевого ритму, були виявлені ознаки підвищення тону симпатичної нервової системи чи зниження тону парасимпатичної нервової системи (дисбаланс вегетативних впливів на серцевий ритм), а призначення комбінації ІАПФ, тіазидного діуретику та β-адреноблокатору призводить до більш вираженого зниження АТ та нормалізації вегетативних впливів на серцеву діяльність в цій групі хворих.

При розробці корисної моделі, для оцінки ефективності заявленого способу корекції артеріального тиску в хворих на РА поєднаний з ГХ було обстежено дві групи пацієнтів, по 32 хворих віком від 34 до 56 років. Усім пацієнтам проводилося добове моніторування АТ за допомогою апарату Schiller AG BR 102V2.4 в наступному режимі:

вдень - кожні 15 хв.; вночі - кожні 30 хв. ХМЕКГ проводили згідно рекомендаціям експертів Європейського кардіологічного товариства кардіостимуляції та електрофізіології (1996 р.) на апараті DiaCard II (АТ Солвейг, Україна).

Хворі першої групи (32 особи - 31 жінка та 1 чоловік) одержували лікування РА із сполученою ГХ згідно до відомого способу-прототипу, хворі другої групи (32 особи - 30 жінок та 2 чоловіка) - згідно до заявленого способу.

Спосіб здійснюється таким чином. Хворим на РА поєднаний з ГХ призначалася комбінована гіпотензивна терапія, а саме І група отримувала лізиноприл в дозі 10-20 мг на добу та гідрохлортиазид в дозі 12,5 мг на добу, ІІ група - лізиноприл 10-20 мг на добу, гідрохлортиазид в дозі 12,5 мг на добу та бісопролол 5-10 мг на добу. Лікування РА проводили метотрексатом (в дозі 7,5-15 мг на тиждень) чи лефлуномідом (в дозі 10-20 мг на добу), нестероїдними протизапальними препаратами (диклофенак натрію, ревмоксикам, моваліс), при необхідності використовували стероїдні протизапальні препарати (медрол в дозі 8-16 мг на добу).

В результаті проведених досліджень встановлено (табл.1), що зміни показників варіабельності ритму серця, що свідчать про рівень активності парасимпатичної нервової системи в регулюванні серцевого ритму, були більш вираженими в другій групі (заявлений спосіб) ніж в групі хворих, що лікувалися згідно способу-прототипу ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Зміни показників ВРС в хворих на РА поєднаний з ГХ після лікування згідно способу-прототипу та заявленого способу

Показник	Здорові		Перша група Прототип		Друга група Заявлений спосіб	
	День	Ніч	День	Ніч	День	Ніч
RMSSD, мс	28,3±4,86	36,6±7,64	<u>17,9±4,4*</u> 23,3±5,2 [#]	<u>23,6±4,1*</u> 27,8±3,8 [#]	<u>18,9±4,2*</u> 27,5±4,7 [#]	<u>23,8±4,3*</u> 33,2±5,7 [#]
pNN50, %	6,7±0,96	10,5±4,10	<u>4,2±1,87*</u> 5,2±1,45	<u>7,3±3,4*</u> 8,7±2,61 [#]	<u>4,7±1,8*</u> 6,0±1,23 [#]	<u>7,3±3,52*</u> 9,9±3,47 [#]
LF, мс ²	712,3±59,63	965,3±126,35	<u>443,3±117,59*</u> 624,4±89,12 [#]	<u>570,8±153,36*</u> 732,5±61,44 [#]	<u>439,4±113,64*</u> 706,5±58,71 [#]	<u>572±150,54*</u> 823,7±57,43 [#]
HF, мс ²	369,1±49,26	516,5±38,79	<u>245,2±72,46*</u> 318,4±54,81	<u>423,2±79,02*</u> 498,6±127,73 [#]	<u>247,3±77,34*</u> 356,3±55,20 [#]	<u>425,1±76,13*</u> 509,2±69,34 [#]
VLF, мс ²	1518,9±140,36	1863,2±203,56	<u>996,3±170,74*</u> 1298,8±136,64 [#]	<u>1329,7±169,16*</u> 1634,5±113,11 [#]	<u>994,4±168,83*</u> 1315,4±154,32 [#]	<u>1326,6±136,20*</u> 1723,9±155,24 [#]

Примітка: у чисельнику показники до лікування, у знаменнику - на 15-17-ту добу від початку лікування.

Примітка: достовірність відмінностей показників порівняно з нормою: * - $p < 0,05$;

порівняно з даними до лікування: # - $p < 0,05$.

Наприклад рівень RMSSD (квадратний корінь суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів - відображає активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи в керуванні серцевим ритмом) в групі пацієнтів, що лікувалися згідно заявленого способу склав $27,5 \pm 4,7$ мс вдень та $33,2 \pm 5,7$ мс вночі, а в групі прототипу $23,3 \pm 5,2$ мс та $27,8 \pm 3,8$ мс, відповідно вдень та вночі ($p < 0,05$),

такі зміни відображають підвищення активності парасимпатичної нервової системи. Такий показник, як pNN50 (число пар кардіоінтервалів з різницею більше 50 мс у процентному відношенні до загального числа кардіоінтервалів в масиві), що також відображає вклад парасимпатичної нервової системи в регуляцію серцевого ритму в другій групі збільшився на 28,7 % в денні години та майже

на 25 % у нічні, в першій групі (спосіб-прототип) ці зміни склали 23,8 % та 19,2 % відповідно ($p<0,05$).

Отже, в результаті лікування підвищилися показники варіабельності серцевого ритму, що відповідають за вклад парасимпатичної нервової системи в процеси керування ритмом серця.

У хворих на РА поєднаний з ГХ після проведення добового моніторування (ДМ) АТ, виявлене достовірне підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ), як в денні, так і в нічні години (табл.2). Варіабельність САТ (ВСАТ) була вище у хворих на РА з ГХ з I та II груп порівняно з нормою вдень і вночі ($p<0,05$). Варіабельність ДАТ (ВДАТ) не мала достовірних відмінностей при порівнянні з нормаль-

ними значеннями показника. Індекс вимірювань САТ був вищим (хворі на РА з ГХ $22,4\pm 21,6\%$, $22,8\pm 20,4\%$ $p<0,05$, норма: 12-25%), як в денні години так і вночі (хворі на РА з ГХ $44,8\pm 29,8\%$, $44,1\pm 28,7\%$, $p<0,01$). Індекс вимірювань (ІВ) ДАТ у хворих з досліджуваних груп також був достовірно підвищеним у порівнянні з нормою. Ступінь нічного зниження (СНЗ) САТ був дещо зниженим ($5,1\pm 6,3\%$ та $5,3\pm 6,1\%$, $p<0,05$; норма 10-22%) СНЗ ДАТ в I та II групах хворих на РА з супутньою ГХ також був дещо зниженим (I група $7,9\pm 5,8\%$ та II група $7,6\pm 5,4\%$, $p<0,01$). Отже, в обох групах обстежених хворих з розглянутої сполученої патології зміни показників ДМАТ були виражені одно-типово.

Таблиця 2

Вплив заявленого способу корекції артеріального тиску та прототипу на показники добового профілю АТ у хворих на РА в поєднанні з ГХ ($M\pm m$)

Показники	Норма	Перша група (n=32) Прототип		Друга група (n=32) Заявлений спосіб	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ мм рт. ст.					
день	<135	137,3±9,8*	131,5±7,8 [#]	138,2±9,4*	28,4±5,2 ^{##}
ніч	<120	126,7±10,9*	123,3±6,9 [#]	126,4±9,9*	119,4±4,3 [#]
ДАТ мм рт. ст.					
день	<85	89,4±5,9**	82,4±4,7 [#]	88,8±6,1**	77,5±5,3 [#]
ніч	<70	76,0±9,4***	74,7±5,8 [#]	77,8±9,9***	70,1±4,6 [#]
ВСАТ, мм рт.ст.					
день	<15,5	18,6±5,2*	16,1±2,9 [#]	18,8±5,7 [#]	15,7±2,1 [#]
ніч	<14,8	16,3±6,5*	14,9±4,1 [#]	16,1±6,9*	13,8±3,2 [#]
ВДАТ, мм рт.ст.					
день	<13,3	14,9±3,7	13,7±4,0*	14,4±3,1	12,7±3,2 [#]
ніч	<11,3	8,8±3,1	8,1±2,2	8,9±4,3	7,5±3,9 [#]
ІВСАТ, %					
день	12-25	22,5±21,6	19,2±18,5*	22,8±20,4 [#]	17,3±15,9 [#]
ніч		44,8±29,8**	27,1±20,3 ^{##}	44,1±28,7 ^{##}	23,7±18,4 ^{##}
ІВДАТ, %					
день	12-25	42,9±19,6*	26,6±17,1 [#]	43,1±19,6*	20,5±18,7 ^{##}
ніч		53,4±20,9*	27,7±19,8 ^{##}	53,8±22,1*	23,6±19,3 ^{##}
СНЗ САТ, %	10-22	5,1±6,3**	7,6±5,4 [#]	5,3±6,1**	9,1±5,2 [#]
СНЗ ДАТ, %	10-22	7,9±5,8*	8,3±4,6 [#]	7,6±5,4*	9,9±4,9 [#]

Примітка 1: достовірність відмінностей показників порівняно з нормою:

* - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

Примітка 2: достовірність відмінностей показників порівняно з показниками до лікування:

[#]- $p<0,05$, ^{##}- $p<0,01$.

Після лікування згідно до способу-прототипу деякі показники ДМАТ хворих першої групи мали тенденцію до нормалізації, наприклад рівень САТ дорівнював 131,5±7,8 мм рт.ст. вдень та 123,3±6,9 мм рт.ст. вночі ($p<0,05$), що було нижче початкового рівня, однак вище за норму, в групі, де використовувався заявлений спосіб зміни цього показника були більш вираженими (128,4±5,2 мм рт.ст. та 119,4±4,3мм рт.ст. відповідно ($p<0,01$). Зміни рівня ДАТ в денні та нічні години також виявилися більш значними в другій групі ніж в першій. Показники ВСАТ зазнали більших змін ніж показники ВДАТ, але також більш вираженими були в групі хворих, що лікувалися згідно заявленого способу ВДАТ

хворих I групи 13,7±4,0 мм рт.ст. вдень та 8,1±2,2 мм рт.ст. вночі та хворих другої групи 12,7±3,2 мм рт.ст. та 7,5±3,9мм рт.ст. відповідно. Також зазнав змін й індекс вимірювань (ІВ) як САТ так й ДАТ, наприклад в першій групі ІВДАТ 26,6±17,1% та 27,7±19,8% вдень і вночі відповідно, в другій групі цей показник був достовірно нижчим 20,5±18,7% вдень та 23,6±19,3% вночі. СНЗ як САТ так і ДАТ підвищився більш суттєво ($p<0,05$) та майже досягнув нормальних значень в другій групі, де лікування хворих здійснювалося згідно заявленого способу, порівняно з першою (спосіб-прототип). Таким чином, в першій групі хворих, які лікувалися згідно з існуючим способом - прототи-

пом, позитивні зміни щодо показників ДМАТ були менш виражені ніж в групі, яка лікувалася згідно заявленого способу.

Приводимо конкретні приклади використання заявленої корисної моделі.

Приклад 1.

Хвора В., 47 років, домогосподарка.

З анамнезу - захворіла близько 15 років тому, через місяць після народження дитини. Діагноз: Ревматоїдний артрит, поліартрит, серонегативний варіант, гормонозалежна форма, активна фаза II, рентгенстадія II. Функціональна недостатність суглобів 2. Діагноз було встановлено через місяць після появи перших симптомів хвороби. Близько 5 років тому був встановлений діагноз Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня. Гіпертрофія лівого шлуночка. СН I. ФК II. Тривалий час (близько 10 років) приймає преднізолон, останні 7 років приймає метотрексат, періодично - нестероїдні протизапальні препарати. Для зменшення артеріального тиску деколи приймає каптопрес.

Хвора скаржилася на біль та обмеження рухів в суглобах кінцівок. Вранішня скованість продовжувалася близько 1 години. Також скаржилася на періодичні головні болі, запаморочення, перебої в роботі серця, інколи - прискорене серцебиття в стані спокою, підвищення артеріального тиску до 150/100 - 160/100 мм рт.ст.

Електрокардіографічне дослідження: електрична вісь серця відхилена вліво, ритм синусовий, ЧСС 83 удара за хв., ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Ехокардіографія: помірно виражена гіпертрофія лівого шлуночка, ураження клапанного апарату відсутнє, скоротлива функція лівого шлуночка в нормі.

Показники добового моніторування артеріального тиску на 2 день перебування в стаціонарі: середньоденний АТ 141/97 мм рт.ст., середньоденний ІВСАТ 29%, ІВДАТ 36%, СНЗСАТ 5,7%, СНЗДАТ 7,8%.

Добове моніторування ЕКГ за Холтером: зафіксовані поодинокі надшлуночкові та шлуночкові екстрасистолі, періодично реєструються прискорення серцевого ритму до 95 ударів на хвилину, не пов'язані з фізичною навантаженням. Аналіз ВРС - пригнічення активності парасимпатичних впливів на серцевий ритм.

Призначено лікування: лізиноріл 10мг на добу, гідрохлортиазид 12,5 мг на добу та біспролол 5 мг на добу, метотрексат 12,5 мг на тиждень, фолієва кислота 0,001г - 2 таблетки 3 рази на день /1 раз на тиждень, диклофенак натрію 25 мг / 2 рази на добу.

Під впливом призначеного лікування самопочуття та загальний стан хворої поступово поліпшилися, вже на третю добу від початку лікування, зникли головні болі, запаморочення. На п'яту добу лікування хвора почала відмічати зменшення болю в суглобах, часу вранішньої скованості, розширення об'єму рухів в суглобах.

Показники добового моніторування артеріального тиску на 19 день перебування в стаціонарі: середньоденний АТ 133/76 мм рт.ст., середньоденний ІВСАТ 21%, ІВДАТ 19%, СНЗСАТ 10,2%, СНЗДАТ 12,1%.

При диспансерному спостереженні протягом 1 року хвора відмічала, що ефект від стаціонарного лікування більш тривалий, ніж в попередні роки, рівень артеріального тиску був стабільний (140/85 мм рт. ст.). Таким чином отримані дані свідчать про досягнення у хворої В. задачі корисної моделі, тобто поліпшення контролю АТ. Приклад 2.

Хвора Н., 43 роки, бібліотекар.

З анамнезу - хворіє близько 11 років. Діагноз: Ревматоїдний артрит, поліартрит, серопозитивний варіант, гормонозалежна форма, активна фаза I., рентгенстадія II. Функціональна недостатність суглобів 2. Діагноз було встановлено через вісім місяців після появи перших симптомів, близько 4 років тому був встановлений діагноз Гіпертонічна хвороба II стадії, I ступеня Гіпертрофія лівого шлуночка. Серцева недостатність I. Функціональний клас II. На протязі 6 років приймає преднізолон, останні 5 років приймає метотрексат, за необхідності застосовує нестероїдні протизапальні препарати. Для зменшення артеріального тиску деколи приймає фуроземід, еналапріл.

Пред'являє скарги на біль та обмеження рухів в суглобах кістей, променево-зап'ясткових, колінних, гомілковостопних суглобах. Вранішня скрутість - близько 2 годин. Також відмічає періодичні головні болі, прискорене серцебиття, запаморочення, підвищення артеріального тиску до 150/100 мм рт.ст.

Електрокардіографічне дослідження: електрична вісь серця відхилена вліво, ритм синусовий, правильний, ЧСС 78 ударів за хв., ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Ехокардіографія: помірно виражена гіпертрофія лівого шлуночка, ураження клапанного апарату відсутнє, скоротлива функція лівого шлуночка в межах норми.

Показники добового моніторування артеріального тиску на 2 день перебування в стаціонарі: середньоденний АТ 140/92 мм рт.ст., середньоденний ІВСАТ 31%, ІВДАТ 37%, СНЗСАТ 6,1%, СНЗДАТ 7,5%.

Добове моніторування ЕКГ за Холтером: зафіксовані поодинокі надшлуночкові та шлуночкові екстрасистолі. Аналіз ВРС - пригнічення активності парасимпатичних впливів на серцевий ритм.

Призначено лікування: лізиноріл 10 мг на добу, гідрохлортиазид 12,5 мг на добу, біспролол 5 мг на добу, метотрексат 10 мг на тиждень, фолієва кислота 0,001 г - 2 таблетки 3 рази на день /1 раз на тиждень, ревмоксикам 7,5 мг / 2 рази на добу.

Під впливом призначеного лікування самопочуття та загальний стан хворої поступово поліпшилися, на четверту добу після початку лікування запаморочення та головний біль зникли. Наприкінці п'ятої доби лікування хвора почала відмічати збільшення об'єму рухів в суглобах, зменшення больових відчуттів в них, часу вранішньої скованості.

Показники добового моніторування артеріального тиску на 16 день перебування в стаціонарі: середньоденний АТ 131/73 мм рт.ст., середньоденний ІВСАТ 22%, ІВДАТ 24%, СНЗСАТ 11,4%, СНЗДАТ 13,7%. При диспансерному спостереженні протягом 8 місяців хвора відмічала, що рівень артеріального тиску був стабільно нижчим, ніж до

початку нової схеми антигіпертензивної терапії (близько 140/85 мм рт.ст.), також відмічала поліпшення з боку опорно-рухового апарату (практично не відчувала сезонного погіршення у вигляді підсилення болю в суглобах).

Таким чином, наведені дані свідчать про ефективність заявленого способу лікування ГХ у в хворих на РА за допомогою комбінованої терапії з

використанням ІАПФ, тiazидного діуретику та β -блокатору. Заявлений спосіб характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсичних та алергічних реакцій, оскільки комбінація лікарських препаратів дозволяє їх використовувати в менших дозах. Спосіб має суттєві переваги відносно прототипу і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.