

## СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ .

Винахід відноситься де медицини, а власне де кардіології, і може бути використаний для оцінки ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

Доведено, що артеріальна гіпертонія (АГ) - найкраще піддається терапії та профілактиці серед інших захворювань серцево-судинної системи. Сучасні принципи лікування артеріальної гіпертензії: Метод, рекомендації МС8 України '' С.П.Свіщенко, О.Г.Кулчинська, Л.В.Бегрська та ін. - К., 1997.-29с, Доклад Комитета экспертов ЕС8/V Серия технических докладов 362: Борьба с артериальной гипертонией. Под редакцией проф.Р.Г.Оганова, проф.В.Б.Кухарчука и проф. А.Н.Бритова, Женева, 1996,0.17.]. В той же час невпинний ріст гзхворюваності на АГ та підвищення рівня летальності від її ускладнень на Україні, особливо в останні роки і Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (проект) V Укр.кардіол. журнал,- 1997.- N3,-0,83-90.3, вказують на недосконалість лікувальних-профілактичних заходів, що обумовлено, насамперед, відсутністю чітких критеріїв для оптимального вибору препарату з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та ступеню патологічного процесу з найбільшою вірогідністю досягнення планового результату в кожному конкретному випадку.

В останні роки значна кількість досліджень, присвячена вивченню ефективності клінічного застосування представників нової

групи автигіпертензивних засобів- інгібіторів АііФЕ Арабилзе І\Г., Новикова Л.С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний 'V Обзорная информация "Союз-мед.информ".- 1990.- Зып.1. - с.2-31., Л Це обумовлено їх універсальним впливом на, ключові патогенетичні механізми ГХ, що дозволяє вважати цю групу лікувальних засобів однією з ідеальних у терапії АГ. При використанні спеціальної технології призначення ( клінічне титрування добових доз , починаючи з мінімальних) ці препарати здатні за умов тривалого застосування, блокуючи ангіотензін її у систем циркуляції та різноманітних тканинах організму, нормалізувати АТ, знизити загальний периферичний судинний опір, пригнічують фактори, які ведуть до гіпертрофії серцевого м'яза та сприяють її реверсії, благоприсмно впливають на ектопічну активність, покращують вінцевий, церебральний та нирковий кровообіг, нормалізують нейрогуморальний профіль [ Новикова Л.С, Арабидве Г.Г. Перспективные направления в изучении лечебного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях.- Тер.архив.- 1990.- N1.- С.118 - 123.]. Внаслідок цих змін покращується функціональний стан пацієнтів, поліпшуються прогностичні показники (за даними багатоцентрових досліджень С The SCLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduce a left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N. Engl. J. Med.-1991.- Vol.325.-P.293-302,2). Можливість однократного прийому, добра переносимість, низька частота виникнення побічних явищ, благоприсмний вплив на пуріновий, ліпідний та вуглеводний обмін, наявність кардіо- та нефропротекторної дії, характерні для більшості представників цієї групи ліків, дозволяють розглядати застосування цих засобів в

кардіологічній практиці як найбільш перспективних [Ивлева А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, -Москва, 1998.-с.158.2.

Клінічний досвід застосування ліків цієї групи дозволяє зробити ряд висновків, щодо ефективності та переносимості при лікуванні АГ. Найбільше досконало висвітлені особливості терапії АГ каптоприлом (капстен, ангиоприл) [Метелица В.И.♦ Луда О.Г., Островская Т.П., Филатова Н.П. и соавт. Многоцентровое исследование <sup>11</sup> Каптоприла и качестве жизни": Влияние антигипертензивных средств основных групп на качестве жизни больных разных популяции, -Тер. архив.-1995.-№4.-С.39-35.]. Не пов'язано, наперед, з тим, що він є препаратом першого покоління інгібіторів АІІФ, застосованим у клінічній практиці. Завдяки високій фармакотерапевтичній активності та досить вдалій переносимості у порівнянні з попередніми класами антигіпертензивних засобів, він знайшов досить широке застосування при терапії АГ різної етіології, особливо у разі ІІ ренопаренхіматозної та гіперреніновсі ферм [Багрий А.Е. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего вещества каптоприла та еналаприла на массу миокарда левого желудочка у больных на хроническую почечную недостаточность. - Лики.-1997.-№1.-С.52-54.]. Незважаючи на те, що каптоприл поступається новим представникам цієї групи у ефективності та потребує більш частішого вживання (препарат середньої тривалості дії) та має більш виражені побічні реакції, широта та частота його застосування у терапевтичній практиці поступово зростає [Лерман О.В., Метелица В.И., Филатова Н.П., Луда С.Г. и соавт. Влияние длительной контролируемой антигипертензивной терапии на эхокардиографические признаки гипертрофии левых отделов сердца у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией.-Кардиология.-1997,-№1.-С.34-30.]. Саме успіх застосування

цього препарату стимулював дослідження по здобуванню нових ліків г аналогічним механізмом дії. Іншим широко в.чивасним представником інгібіторів АПФ є рамілпріл (трітаце), який , на відміну від попереднього, являє собою пролонгований препарат з дуже широким колом терапевтичного застосування та ліпше впливає на загальну та внутрішньосерцеву систему гемодинаміки. Адже, незважаючи на ці переваги, висновки щодо його клінічної ефективності та переносимості неоднозначні, що потребує подальшого дослідження[ Ингибиторы ангиотезинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертонии. Опыт использования рамиприла. Материалы круглого стола под председательством Сидоренко Б.А.- Кардиология.-1996.-№4.-С.80-94. ]. Найбільш вдало зарекомендував себе інший представник цієї групи - препарат пролонгованої дії- еналапріл(енап, заготек, ренітек). У більшості досліджень він продемонстрував високу антигіпертензивну активність, чудову переносимість, благоприсний вплив на провідні ланки патогенезу АГ та серцевої недостатності. Лечение мягкой и умеренной артериальной гипертонии эналаприлом: Мультицентровое исследование в Украине.- Укр. кард. журнал. -1999. -№6.-С.34-39. ]. Але, впровадження у широкую практику Інгібіторів АПФ, зокрема еналапрілу, як ефективних та безпечних засобів лікування, пов'язане з необхідністю обґрунтування клініко-інструментальних критеріїв у призначенні та оцінці їх ефективності у хворих на АГ. Таким чином, з'ясування механізмів зворотнього розвитку ГХ під впливом медикаментозної терапії та формування груп пацієнтів з більшою вірогідністю досягнення оптимального лікувального ефекту є важливою проблемою кардіології. Складність якої поглиблюється відсутністю чітких критеріїв оцінки ефективності терапії, які б враховували вплив препаратів на стан метаболічних процесів та гіпертензивного серця.

Провідним та загально визнаним критерієм ефективності гіпотензивної терапії є артеріальний тиск - АТ) [Доклад Комитета экспертов ВОЗ// Серия технических докладов 862: Борьба с артериальной гипертонией. Под редакцией проф. Р. Г. Оганова, проф. В. В. Кухарчука и проф. А. Е. Бритсва, Женева, 1996, С. 17.1.1, а саме його відповідність цільсвому рівню Сіренкс Ю. М., Сичев О. С., Радченко Г. Д. та ін. Шляхи оптимізації лікування артеріальної гіпертонії; що ми можемо робити краще? /Український кардіологічний журнал. ~ 1997. - №1.- с. 10-13.3. Але, у багатоцентрих широкомасштабних дослідженнях встановлено, що, незважаючи на високу антигіпертензивну активність та сприятливу спрямованість зсувів та пошкодженнях внаслідок тривалого підвищення АТ органах та системах, досягнути цільового АТ вдається лише у 60-70% (за деякими даними у 40-50%) випадків [Дариновец Й. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в профилактике и лечении кардиологических заболеваний.- Укр. кард, журнал.-1998.-№5.-0.65-2.1. Таким чином, ступень зниження АТ не може вважатися лише одним надійним критерієм оцінки адекватності гіпотензивної терапії. Для їхнього необхідно мати показники, які характеризують основні ланки етіопатогенезу захворювання, на які спрямован лікувальний вплив, котрі можуть бути кількісно оцінені та нескладні у виконанні.

Відомо використання методів математичної і статистики для оцінки якості лікування, виведена математична формула клінічної ефективності бета-адреноблокаторів, яка інтегрувала частоту серцевих скорочень, тривалість захворювання та стать пацієнта [Engermeier R.S., O'Connell J.B., Walsch R. et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.-Circulation.-1985.-Vol.72.-P.535-546.].

За допомогою покрокового дискримінантного аналізу виділені предиктори ефективності бета-адреноблокаторів: тривалість захворювання, основний ритм серцевої діяльності, фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), та рівень діастолічного АТ (ДАТ): Лопатин Ю.М., Первез Гхани, Синицнн З.Е., Мареев В.Ю. Потенциальные возможности применения бета-адреносблскаторов при хронической сердечной недостаточности.-Кардиология.-1992.-М1.-С.59-32.].

Існує спосіб оцінки гіпотензивної ефективності препарата за рівномірністю зниження АТ та збереженню нормального цпркадного ритму на протязі доби по відношенню мінімального та максимального значень АТ (Індекс  $L_{through:pe=kratl}$  [ Дариновец Й. Ингибиторы ангиотенвинпрезращающего фермента в профилактике и лечении кардиологических заболеваний.- Укр, кард, журнал.-1998.-Н5.-С.с5-72.-, вперше використаний саме при дослідженні Інгібіторів АПФ.

Еоронковим та співазт. [Еоронков Л.Г., Парашенюк Л.П., Вікторов О.ІІ Гемодінамічні предиктори адекватної клінічної відповіді на метопролол у хворих в застійною серцевою недостатністю. -Ухр> кард.журнал.-1997,-М4.-0.£2-25.і запропансван розрахунковий показник ефективності метопрололу, який враховує об'сміні ПСКЗ.8ННКИ ЛШ (за даними  $Y^{JDz}$  віднспгенню до систолічного

У багатьох дослідженнях, у тому числі широкомасштабних, у якості критеріїв ефективності лікування АГ використовували величини, характеризуючі ступень нормалізації анатомічно-функціонального стану залучених у патологічному процесі органів-міяєней. Наприклад, комплексний підхід до оцінки ефективності еналапріл-а за показниками АТ, рівня ліпідів крові та регресії гіпертрофії Ж СГЛІЮ реалізован у дослідженні TOMHS [Treatment of Mild Hypertension Study,1993]; у дослідженні KYCAR [Hypertrophic

Cardiaque et Rainipril 1993] критерієм ефективності гіпотензивної терапії інгібітором АПФ (раміпріл): вважався не лише АТ, а й динаміка ГЛШ; у дослідженнях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) і ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival)], які відбуваються у теперішній час про ефективність лікування судять ретроспективно по можливості препаратів впливати на прогноз захворювання за даними летальності та частоти серцево-судинних ускладнень.

Антоновичем М.Н. Антонович М.Н. Диагностика и индивидуализация лечения артериальной гипертензии с применением информационной пробы среди рабочих промышленных предприятий.-Автореферат диссертации на соискание ученого звания кандидата медицинских наук. -Минск, 1985.-с.24.2 для оцінки ефективності терапії запропонуван індекс узагальненої\* працездатності, врахувавши на підставі коефіцієнта інформаційного перероблення, інтегруючи самопочуття хворого, рівень ДАТ під час інформаційного навантаження.

Жебель З.М. Жебель Е.М. Вікові особливості оксидантної та антиоксидантної системи у хворих на ішемічну та гіпертонічну хворобу, шляхи корекції,-Автореферат дисертації на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук.-Київ, 1995.-с.45.] на підставі методу математичного моделювання, запропонував формулу прогнозу клінічної ефективності терапії хворих на стабільну стенокардію алі.фатокоферолом, що дозволяє оптимізувати лікувальний процес. Для вікової групи пацієнтів від 45 до 59 років формула приймала наступний вигляд:

$$Y = 2,45 + 0,14 \cdot X_3 - 0,12 \cdot X_5 - 0,03 \cdot X^2 + 0,02 \cdot X_1^2 + 0,01 \cdot X_1^3$$
; для групи пацієнтів віком від 60 до 74 років формула мала вигляд:

де Y - результат лікування, котрий може приймати значення від 1

де 3 ( якщо  $Y$  приймає значення від 1 до 2, то результат лікування вважається задовільним, від 2 до 3 - як добрий),

X<sub>1</sub>-зік хворого;

X<sub>2</sub>-величина суми атерогенних ліпопротеїнів;

X<sub>3</sub>-концентрація загального холестерину;

X<sub>6</sub>-концентрація ліпопротеїнів великої щільності;

X<sub>7</sub>-індекс атерогенності;

X<sub>S</sub>-величина аскорбатзалежного перекиснате окислення;

XI<sub>2</sub>-активність глутатіонредуктази;

Дей спосіб на теперішній час підображає сучасний підхід до оцінки якості терапії . оскільки базується на комплексному дослідженні взаємозв'язків поміж прогностично важливими показниками на нормалізацію яких спрямоване лікування , завдяки цьому він дозволяє з високим ступенем вірогідності оцінювати ефективність лікування.

Вказаний спосіб є найбільш близьким по технічній суті та досягаемому результату тому вибраний нами як прототип.

Основним недоліком вищезазначеного способу є відсутність аналізу показників гемодинаміки та структурно-функціональних особливостей міокарду , У той час як і в науково-інформаційних джерелах відомо, що підвищення АТ спричиняє не лише зміни у обмінних процесах, а й викликає суттєві порушення у міокарді та формуванням кардіогемодинамічної аномалії- гіпертензивного серця, що безпосередньо впливає на розвиток ІХ.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу покладена задача підвищення точності оцінки ефективності лікування ІХ інгібіторами АПФ .

Задача, яка покладена в основу винаходу вирішується тим, що у відомому способі, який враховує якісні та кількісні критерії

оцінки стану організму до та після лікування, згідно де винахіду, за допомогою ехокардіографічного метода дослідження визначають масу міокарду (ММ; та фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка(Ж; , за даними біохімічного аналізу крені встановлюють рівень окислювально-антиоксидантних процесів (за вмістом малонового діальдегіду(ЦДА) та каталази(Е)), виходячі! в особливості:"; взаємовідносин поміж цими показниками, встановленими? за допомогою кореляційного аналізу, формують\* їх комбінації, відповідні за стан певних систем, які відіграють важливу ролі у патогенезі захворювання, а саме : рівень окислювально-антиоксидантних процесів та структурно-функціональні зміни: у серцево-судинній системі;та розраховують- на їх підставі кількісне значення сдиної ознаки ("кофіцієнт ефективності-<sup>11</sup>Хі, вказуючого на ступінь нормалізації цих систем; яри цьому Х розраховують за, формулою: МДА/КШЛШ/ФВ АТср.

$$X = 0,57 * \frac{MMA^M \cdot K}{ЖШП / ФВ \cdot АТср^{11}} - 1,99 \quad (Д)$$

$$MMA^M \cdot K \quad ЖШП / ФВ \cdot АТср^{11} - \text{де } X - \text{результат}$$

лікування, виражений в умовних одиницях;

ММЛІІІ - маса міокарда лівого шлуночка, г, до лікування;

ФВ - фракція викиду, %, до лікування;

ЦДА - малонозійний діальдегід, мкмоль /л, до лікування;

К - каталаза, мккатал/л, до лікування;

АТср.- середній артеріальний тиск, збережений за загальною формулою (формула Хінемана АТср-((САТ-ЛАТ)/3)<sup>1</sup> ДАТ, мм рт.ст.); до лікування;

МШПП" - маса міокарда лівого шлуночка, г, після лікування,

ФВ" - фракція викиду, %, після лікування,

МДА" - малоновий діальдегід, мкмоль/л, після лікування,

К<sup>11</sup> - каталаза, мккатал/л, після лікування,

АТср'\- середній артеріальний тиск, після лікування; С',57;  
С',4£;- цифрові коефіцієнти« які відображають рівень кореляції  
складених формули з динамікою АТср.(по відношенню Аїср. до  
лікування де АТзр, після лікування;;1,99-сума коефіцієнтів ко-  
реляції складових формули.

І якщо Х приймає значення віл 0,51 та вище, то ефективність  
лікування оцінюють як задовільну\* при значенні Х нижче цієї вели-  
чини, особливо коли Х набуває негативного значення, терапію  
оцінюють як незадовільну , ізо являє собою відповідну передумову  
для зміни тактики лікування, а саме до посилення терапії чи зас-  
тосуванн<sup>ст</sup> інших І і варіантів.

Таким чином, точність оцінки задовільності-! лікування зросла  
за рахунок того, що нами враховувалися стан прогностичне важливих  
систем організму у хворих на ГХ, на нормалізацію функції яких  
спрямоване лікування інгібіторами Ж2. Окрім цього якісні кри-  
терії, характеризуючі ступінь дисфункції ницеперелікованих сис-  
тем, у еапропангваному винаході підтверджується їх кількісними  
значенням::.

Спосіб адійснюкть таким чином : було обстежено 51 хворий на  
ГХ ІІ стадії, групу контролю склали 20 практичне глорових осіб,  
ехокардіографічне та біохімічне дослідження проводили двічі: до  
призначення терапії та наприкінці спробного курсу (14 лібч Усі  
хвері :триі<гв.али монотерапі?; інгібітором АІІФ у Індквідуально  
підібраних лобОЕИХ дозах г урахуванням чутливості та ступеню важ-  
кості АГ. Контрольне обстеження наприкінці другого тижня лікування  
виявило його неоднакову клінічну ефективність у досліджених  
пацієнтів. У 11 хворих небуло досягнуто цільсвого АТ в результаті  
монотерапії, що дало привід розподілити хворих на на дві  
нерівнозначні за кількістю, адже різнозначні за статте та віком

групи. Першу клінічну групу склали: пацієнти з певним терапевтичним ефектом, у яких завдяки лікуванню було досягнуто цільовий АТ або відмічене стійке зниження ЛАТ зо 90 мм рт. ст. ч.: на 10 мм рт. ст. у порівнянні з вихідним рівнем. Другу - 11 осіб з неповним клінічним ефектом. На підставі кореляційного аналізу вищевказаних показників були виділені найбільш прогностично вагомі, щодо гіпотензивного ефекту лікування, та встановлена цінність кожного із них. Найбільш тісно зі ступенем зниження АТ ер. корелювали МЛА, К, ММЯШ, ів; серед них МШііЕ та МДА корелювали позитивно (коефіцієнт кореляції  $r$  становив  $0,48 \pm 0,03$ ; та  $0,53 \pm 0,05$ , відповідно) а ФВ та К негативне ( $r = -0,36 \pm 0,04$ ;  $r = -0,47 \pm 0,05$ , відповідно),

За допомогою того ж методу визначили стійкі, достовірні зв'язки між показниками анти- та прооксидантиві зворотня Езасмогалекність між МДА та К ( $r = 0,72 \pm 0,06$ ), ШШ1 та ФВ ( $r = -0,65 \pm 0,05$ ), поруч з цим аналіз інтегральних показників МДА, К та БШЛШ/ФВ встановив наявність -іліш міцних кореляційних стосунків між ними та ступенем зниження АТ ер. ( $r = 0,57 \pm 0,04$ ;  $r = 0,42 \pm 0,05$ ; у порівнянні з окремими показниками; це дало змогу у наступному використати характер їх взаємодії для оцінки ефективності лікування, а після впливу препарату на ці величини оцінювати спрямування змін в організмі на тканинному та організмічному рівні.

З урахуванням вищевикладеного нами пропонується для оцінки ефективності терапії використовувати інтегральний показник "Х", об'єднуючий окремі прогностично вагомі величини, який розраховується за формулою (1).

У хворих першої групи середнє значення  $0,2 \pm 0,07$ , це Еказус на добру ефективність лікування та нормалізацію адаптаційних мож-

ливсстей біосистеш-ї у обстежених пвціснів<sub>a</sub>

Аналіз значення  $U$ , у другій групі! виявив її неоднорідність. У 5 пацієнтів він коливався у межах від 0,5 до 0,2, у інших був суттєво нижчим цих значень, але в цілому по групі середнє значення коефіцієнту  $X$  дорівнювало  $0,1+0,4$ , що достовірно нижче ніж аналогічний показник у першій групі ( $p \leq 0,05$ ), у цьому випадку ефективність лікування оцінюється як незадовільна, що свідчить про необхідність корекції тактики лікування.

Таким чином \* динамічна оцінка  $X$  дозволяє в високою точністю кількісно враховувати ефективність лікувальних та профілактичних заходів.

Спосіб Ілюструють наступні приклади:

Приклад N1. Пацієнт Д., 42 роки [протокол N96), Діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. Гіпертрофія міокарду лівого шлуночка (за даними ЕКГ,УЗД). Недостатність кровообігу I ст. Вихідні показники: АТ-180/90 мм рт.ст. (АТер.-120мм рт.ст.), МШШІ -187,0 г, ФВ -  $^{131}$  \\_ МЗА - 15,39 мкмоль/л < К - 2,18 мккатал/л; на протязі 14 ліб пацієнт стримував монотерапію ензлапрілем малеатом у лободій дозі Юмг. Після лікування суб'єктивний стан значно поліпшився, підвищилась працездатність, зникла цефалгія, показники становили: АТ-145/70 мм рт.ст. АТ\* ер.-95 мм рт.ст. \ МШШІЗ\* -180,4 г, ФВ<sup>2</sup>-71 X, МДА<sup>Л</sup>- 11,26 ьсалсь/л, К\* - 4,17 мккатал-Л. X-1,Е.

Висновок: Ефективність лікування задовільна, рекомендовано: перехід на підтримуючу терапію.

Приклад NE. Пацієнтка Т., 45 років (протокол N55). Діагноз: Гіпертонічна хвороба III ст. Гіпертрофія міокарду лівого шлуночка (за даними ЕКГ,УЗД). Недостатність кровообігу II А ст, Ангіопатія судів сітківки II ст, Вихідні показники: АТ-190/100 мм

рт.ст. (АТ"ср.-12С- м\* рт.ст.), *ШШШ* -203,0 г. ФЕ -ЄІ ?.:, МДА - 11,54 мкмоль/л, К - 2,92 мжата/л; не протязі 14 діб пздісн??:а отримувала монотерапію еналапрілсм малеатом у добовій дозі 20мг. Після лік7Еання суб'єктивний стан суттєс не емінлвся, об'єктивне - зникли периферичні набряки; показник:!! итансвили: АТ-190/95 мм рт, 2Т.(АТ ор.-І^Є мм рт. ст.), ММЛІІГ -17^,5 г, ФЕ<sup>7</sup>- 51 \, МДА"- 7,31 мк.моль/л, К' -2,55 мкката/л, » 0,23.

Висновок: Ефективність лікування негзлевільнз, враховуючи відсутність сприятливого впливу препарата на досліджусмі показники, рекомендовано: зміна характеру терапії, тобто комбіноване лікування чи терапія антнгіпертензивнлм препаратом інпзі йармакс-логічної групи.