

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 21112

(13) С1

(46) 2017.06.30

(51) МПК

G 01N 33/53 (2006.01)

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

(21) Номер заявки: а 20140627

(22) 2014.11.21

(43) 2016.06.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный ме-
дицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Янковская Людмила Ва-
лерьевна; Снежицкий Виктор Алек-
сандрович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Гродненский государствен-
ный медицинский университет" (ВУ)

(56) RU 2371082 C1, 2009.

RU 2316996 C1, 2008.

RU 2313278 C1, 2007.

UA 60773 U, 2011.

SHICHIRI M. et al. Hypertension. -
1990. - V. 15. - P. 493-496.

(57)

Способ оценки эффективности гипотензивной терапии, заключающийся в том, что в плазме крови определяют уровень эндотелина-1 и, если он составляет менее 0,51 пг/мл, проводимую гипотензивную терапию оценивают как эффективную, а если 0,51 пг/мл или более - как неэффективную.

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии, и может быть использовано в качестве высокочувствительного маркера нескорректированного артериального давления (АД) у лиц с артериальной гипертензией (АГ) для оценки эффективности назначенной гипотензивной терапии, особенно при резистентной АГ.

Распространенность АГ в РБ в 2011-2012 гг. составила 40-46,4 % по данным РНПЦ "Кардиология" и результатам популяционных исследований [1]. При современных подходах к лечению АГ требуется подбирать лекарственные средства, способные обеспечить поддержание целевого уровня АД на протяжении 24 ч.

Известен способ домашнего мониторингирования артериального давления (ДМАД) для определения эффективности проводимой гипотензивной терапии [2, с. 19-21].

Недостатком этого способа является то, что он не дает информации об АД во время обычной повседневной активности и во время сна, а также не позволяет количественно оценить вариабельность АД за короткие промежутки времени [3]. Кроме того, иногда самостоятельное ДМАД невыполнимо из-за когнитивных нарушений или физических ограничений, либо оно может быть противопоказано в связи с наличием у больного тревоги или навязчивостей.

Известен способ суточного мониторингирования артериального давления (СМАД), позволяющий оценить вариабельность АД, ночную АГ или отсутствие ночного снижения АД, эффективность назначенной гипотензивной терапии на протяжении суток [2, с. 17-21].

Недостатки у способа следующие:

1) необходимость наличия портативных мониторов для проведения СМАД и компьютера для расшифровки;

2) 24-часовое мониторирование АД требует, чтобы пациент соблюдал условия измерения АД: остановиться, присесть, держать исследуемую руку свободной и неподвижной. Пациентами должен вестись дневник, где фиксировались изменения самочувствия, психоэмоциональной нагрузки, время ночного сна и утреннего подъема, приема лекарственных препаратов, а также особые ситуации;

3) измерение АД необходимо проводить также в ночное время с интервалом 30 мин или 1 ч, что, естественно, нарушает сон пациента, повышая тем самым погрешность метода;

4) должно быть правильно выполнено не менее 70 % измерений АД в дневные и ночные часы, иначе мониторирование придется повторять, если фиксируется большое количество артефактов и крайних (выпадающих) значений;

5) неточные данные могут быть получены при выраженных нарушениях сердечного ритма.

Из просмотра доступной литературы нам не удалось обнаружить источник, который мог бы служить прототипом заявляемого изобретения.

Задача изобретения - расширение арсенала способов оценки эффективности назначенной гипотензивной терапии у лиц с АГ.

Поставленная задача решается путем определения уровня эндотелина-1 в плазме крови, и, если он составляет менее 0,51 пг/мл, проводимую гипотензивную терапию оценивают как эффективную, а если 0,51 пг/мл или более - как неэффективную.

Способ осуществляют следующим образом. Определяют уровень эндотелина-1 в плазме крови пациента с артериальной гипертензией, и при уровне эндотелина-1 ниже 0,51 пг/мл проводимую гипотензивную терапию оценивают как эффективную, а при 0,51 пг/мл и выше - как неэффективную.

Приводим доказательства возможности осуществления способа. Нами были обследованы 144 пациента с АГ II степени, из них 114 женщин ($50,8 \pm 6,0$ лет) и 30 мужчин ($48,0 \pm 6,0$ лет). Верификацию диагноза, степени и риска АГ проводили согласно Национальным (2010 г.) [4] и Европейским (2013 г.) рекомендациям [5]. Направление на кафедру поликлинической терапии лиц с АГ II степени, риск 2-3 проводилось терапевтами и кардиологами городских поликлиник № 1-6 г. Гродно по мере обращаемости и при подписании информированного согласия пациентов при их соответствии критериям включения/исключения в исследование. Критериями включения в исследование были: наличие эссенциальной АГ II степени, возраст до 65 лет. Критерии исключения из исследования: наличие заболеваний, приводящих к вторичной АГ (эндокринных, почечных и т.д.), хроническая почечная недостаточность, недостаточность кровообращения выше II, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, постоянные формы нарушений ритма и проводимости, прием глюкокортикостероидов, онкопатология и другие тяжелые сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на исследуемые параметры.

Всем обследованным проводили общий осмотр с оценкой антропометрических данных, выполняли общий анализ крови, мочи, сахар крови натощак, мочевины, креатинин. Результаты во всех случаях соответствовали норме. Забор крови из вены проводился натощак, через 12-14 ч от последнего приема пищи и лекарств. Выполнялась электрокардиография в 12 стандартных отведениях. Измерение офисного САД и ДАД проводилось двукратно по методике ВОЗ, в положении сидя, на плече с использованием стандартной манжетки, после 10-минутного отдыха.

Содержание эндотелина-1 в плазме крови выполнялось с применением диагностических наборов производства Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd (IBL, Япония, каталожный номер 27165) методом иммуноферментного анализа на базе научно-исследовательской части ГрГМУ.

СМАД проводилось аппаратом Watch BP 03 фирмы "Microlife" на нерабочей руке. Всем обследуемым рекомендовалось вести обычный по физической активности образ жизни и соблюдать условия измерения АД: остановиться, присесть, держать исследуемую руку свободной и неподвижной. Пациентами велся дневник, где фиксировались изменения самочувствия, психоэмоциональные нагрузки, время ночного сна и утреннего подъема, приема лекарственных препаратов, а также особые ситуации. Интервал между измерениями АД в дневное время составлял 30 мин, в ночное - 1 ч. Оценивались данные средних величин (Св) САД и ДАД в течение суток, дня и ночи, за пороговые показатели были приняты: АД за сутки < 130/80 мм рт. ст., АД за день < 135/85 мм рт. ст. и АД за ночь < 120/70 мм рт. ст. Скорость утреннего подъема (СУП) АД оценивали с 4.00 до 10.00 ч как отношение абсолютного прироста АД к промежутку времени, в течение которого этот прирост произошел. Нормальное значение СУП считалось для САД < 10 мм рт. ст./ч, для ДАД - < 6 мм рт. ст./ч. Показатели вариабельности АД рассчитывали как среднеквадратичное отклонение от средних значений САД и ДАД за день и ночь. Нормальные значения вариабельности составили для САД/ДАД за день - 15/15 мм рт. ст., за ночь - 14/12 мм рт. ст. [6]. Показатель нагрузки давлением - индекс времени (ИВ) определялся как процент времени, в течение которого показатели АД превышали пороговые значения. Пороговое значение ИВ составило 25 %. Суточный ритм АД характеризовался суточным индексом (СИ), который рассчитывался как снижение АД в ночные часы относительно дневного АД.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы "STATISTICA 10.0" (SN AXAR207F394425FA-Q). Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ-UQ]. Для оценки связи между переменными использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмана (R). Для оценки диагностической значимости изучаемых показателей и определения точки разделения был использован ROC-анализ с указанием 95 % доверительных интервалов (ДИ). Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости $p < 0,05$ для каждого из использованных тестов.

В группе лиц с АГ II ст. средние значения офисного САД/ДАД составили 150 [140; 160]/90 [90; 100] мм рт. ст., ЧСС - $73,3 \pm 10,4$ уд/мин. Уровень эндотелина-1 составил в среднем 0,54 [0,38; 0,63] пг/мл.

Средние значения показателей СМАД представлены в табл. 1. По данным СМАД, ИВ выше 25 % на протяжении суток по САД было у 43 % обследованных, по ДАД у 29 %. Превышение пороговых значений СУП по САД было у 25 % обследованных, по ДАД у 17 %. Повышенная вариабельность САД в дневное время выявлена у 94 %, в ночное время у 64 % обследованных, повышенная вариабельность ДАД в дневное время выявлена у 73 %, в ночное время у 50 %. Анализ показателей СМАД указывает на недостаточную эффективность проводимой гипотензивной терапии в группе обследованных.

Таблица 1

Показатели СМАД у лиц с АГ II степени

Показатели СМАД		САД	ДАД
Средняя величина за сутки, мм рт. ст.		122,0 [115,0; 130,0]	76,0 [73,0; 82,0]
Средняя величина за день, мм рт. ст.		127,0 [118,0; 135,0]	80,0 [76,0; 87,0]
Средняя величина за ночь, мм рт. ст.		115,0 [107,5; 123,0]	70,5 [65,5; 75,5]
Вариабельность, мм рт. ст.	сутки	35,0 [28,0; 46,0]	25,0 [19,0; 43,0]
	день	29,0 [22,5; 40,0]	20,0 [15,0; 36,5]
	ночь	16,0 [12,0; 23,0]	12,5 [9,0; 17,0]
Индекс времени, %	сутки	30,2 [11,8; 52,1]	40,4 [20,0; 60,0]
	день	14,8 [5,6; 30,4]	14,3 [3,7; 33,3]
	ночь	26,8 [12,5; 50,0]	12,5 [0,0; 25,0]
Суточный индекс, %		8,3 [3,2; 14,1]	13,2 [8,1; 18,6]
Скорость утреннего подъема, мм рт.ст./ч.		14,6 [10,2; 23,3]	10,8 [7,3; 18,2]

Как видно из представленной табл. 2, уровень эндотелина-1 плазмы крови достоверно не связан с офисными значениями САД/ДАД, но при этом нами впервые установлен целый ряд статистически значимых корреляционных связей эндотелина-1 с наиболее важными параметрами СМАД у лиц с АГ. Наличие выявленных достоверных положительных корреляционных связей у лиц с АГ указывает, что, чем выше уровень эндотелина-1 в плазме крови, тем выше средние величины САД/ДАД, ИВ САД/ДАД как на протяжении суток, так и на протяжении дня либо ночи и ПВ САД/ДАД на протяжении ночи.

Таблица 2

Корреляционные связи между уровнем эндотелина-1 плазмы крови и данными СМАД у лиц с АГ II степени

Показатели	n	R	p	Показатели	n	R	p
Энд-1 & САД офисное	124	-0,10	0,2	Энд-1 & сутки Ив САД	111	0,38	0,00004
Энд-1 & ДАД офисное	124	0,004	0,97	Энд-1 & сутки Ив ДАД	111	0,37	0,00006
Энд-1 & сутки Св САД	111	0,41	0,000008	Энд-1 & день Ив САД	113	0,37	0,00005
Энд-1 & сутки Св ДАД	111	0,41	0,000009	Энд-1 & день Ив ДАД	113	0,33	0,0003
Энд-1 & день Св САД	113	0,37	0,00005	Энд-1 & ночь Ив САД	113	0,30	0,001
Энд-1 & день Св ДАД	113	0,36	0,00008	Энд-1 & ночь Ив ДАД	113	0,28	0,003
Энд-1 & ночь Св САД	113	0,34	0,0002	Энд-1 & ночь ПВ САД	113	0,27	0,003
Энд-1 & ночь Св ДАД	113	0,34	0,0002	Энд-1 & ночь ПВ ДАД	113	0,20	0,03

Примечание: n - количество обследованных, R - коэффициент корреляции Спирмана, p - уровень значимости, энд-1 - эндотелин-1, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, сутки Св САД - средняя величина САД за сутки, сутки Св ДАД - средняя величина ДАД за сутки, сутки Ив САД - индекс времени САД за сутки, сутки Ив ДАД - индекс времени ДАД за сутки, ночь ПВ САД - показатель вариабельности САД за ночь, ночь ПВ ДАД - показатель вариабельности ДАД за ночь.

Определение возможности прогнозировать (выявлять, устанавливать) отклонения от рекомендуемых целевых (нормальных) значений в суточном профиле АД у лиц с АГ проводилось с помощью ROC-анализа. С высокой достоверностью можно по уровню эндотелина-1 прогнозировать превышение пороговых значений Св АД за сутки, отдельно за день и ночь как для САД, так и для ДАД. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с показателями Св САД за сутки по данным СМАД, равнялась 0,751 (95 % ДИ: 0,656-0,847; p = 0,049). Оптимальная точка разделения, позволяющая в 72 % случаев сделать истинно положительное заключение (чувствительность) о том, что Св САД за сутки > 130 мм рт. ст., соответствовала уровню эндотелина-1 0,55 пг/мл, при этом доля истинно отрицательных заключений (специфичность) равнялась 62 %, то есть с такой надежностью можно по уровню эндотелина-1 исключить у пациентов повышение Св САД за сутки выше 130 мм рт. ст. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 в плазме крови с показателем Св ДАД за сутки, составила 0,680 (95 % ДИ: 0,578-0,782; p = 0,001). С 77 % чувствительностью Св ДАД за сутки > 80 мм рт. ст., соответствовала уровню эндотелина-1 = 0,52 пг/мл, при этом специфичность равнялась 53 %. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с показателями Св САД за день равнялась 0,764 (95 % ДИ: 0,666-0,862; p < 0,0001). С 77 % чувствительностью Св САД за день > 135 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 = 0,56 пг/мл, при этом специфичность равнялась 66 %. Для средних величин ДАД за день площадь под ROC-кривой составила 0,704 (95 % ДИ: 0,601-0,807; p < 0,0001). С 74 % чувствительностью можно прогнозировать, что Св ДАД за день > 85 мм рт.ст, соответствовала уровню эндотелина-1 = 0,54 пг/мл, при этом специфичность равнялась 60 %. Для Св САД за ночь площадь под ROC-кривой составила 0,682 (95 % ДИ: 0,582 -0,782; p=0,001). С 61 % чувствительностью Св САД за ночь > 120 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 = 0,56 пг/мл, при этом специфич-

ность равнялась 63 %. Для Св ДАД за ночь площадь под ROC-кривой составила 0,676 (95 % ДИ: 0,577-0,775; $p = 0,001$). С 63 % чувствительностью Св ДАД за ночь > 70 мм рт. ст. соответствовала уровню эндотелина-1 = 0,54 пг/мл, при этом специфичность равнялась 62 %.

С высокой достоверностью можно по уровню эндотелина-1 в плазме крови прогнозировать превышение пороговых значений ИВ за сутки, день как для САД, так и для ДАД. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с показателями ИВ САД за сутки, равнялась 0,640 (95 % ДИ: 0,536-0,744; $p = 0,012$). С 61 % чувствительностью ИВ САД за сутки выше 25 % соответствовал уровню эндотелина-1 = 0,54 пг/мл, при этом специфичность равнялась 60 %. Для ИВ ДАД площадь под ROC-кривой составила 0,643 (95 % ДИ: 0,533-0,753; $p = 0,018$). С 60 % чувствительностью ИВ ДАД за сутки выше 25 %, соответствовал уровню эндотелина-1 = 0,54 пг/мл, при этом специфичность равнялась 67 %. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с данными показателя ИВ САД за день, равнялась 0,691 (95 % ДИ: 0,593-0,789; $p = 0,001$). С 76 % чувствительностью ИВ САД за день выше 20 % соответствовал уровню эндотелина-1 = 0,52 пг/мл, при этом специфичность равнялась 56 %. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с данными показателя ИВ ДАД за день равнялась 0,691 (95 % ДИ: 0,592-0,790; $p = 0,01$). С 81 % чувствительностью ИВ ДАД за день выше 20 % соответствовал уровню эндотелина-1 = 0,51 пг/мл, при этом специфичность равнялась 48 %.

С высокой достоверностью можно по уровню эндотелина-1 в плазме крови прогнозировать повышенную вариабельность как для САД, так и для ДАД за ночь. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с показателем вариабельности САД за ночь, равнялась 0,619 (95 % ДИ: 0,515-0,723; $p = 0,033$). С 62 % чувствительностью вариабельность САД за ночь выше 14 мм рт. ст. можно прогнозировать при уровне эндотелина-1, равном или превышающем 0,53 пг/мл, при этом специфичность равнялась 56 %. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 и вариабельности ДАД за ночь, составила 0,611 (95 % ДИ: 0,506-0,715; $p = 0,042$). С 65 % чувствительностью вариабельность ДАД за ночь выше 12 мм рт. ст. можно прогнозировать при уровне эндотелина-1 0,53 пг/мл, при этом специфичность равнялась 55 %. Площадь под ROC-кривой, построенной при сопоставлении уровня эндотелина-1 с показателем вариабельности ДАД за день, составила 0,644 (95 % ДИ: 0,528-0,759; $p = 0,02$). С 68 % чувствительностью вариабельность ДАД за день ниже 15 мм рт.ст, можно прогнозировать при уровне эндотелина-1, равном или превышающем 0,57 пг/мл, при этом специфичность равнялась 64 %.

Таким образом, эндотелин-1 является высокочувствительным маркером нескорригированного АД у лиц с АГ, его определение в плазме крови позволяет выявлять наличие отклонений от пороговых значений таких параметров СМАД, как превышение пороговых средних значений САД/ДАД за сутки, день, ночь; повышенную вариабельность САД/ДАД за ночь и ДАД за день, превышение пороговых значений индекса времени САД/ДАД за сутки, день, и, соответственно, позволяет оценить эффективность проводимой гипотензивной терапии. Значение эндотелина-1 0,51 пг/мл является минимально достаточным для диагностики отклонений СМАД.

Способ обладает высокой чувствительностью, специфичностью и может быть использован в любом лечебном учреждении.

Источники информации:

1. Мрочек А.Г. и др. Состояние и проблемы борьбы с сердечно-сосудистой патологией в РБ. Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы VII Междунар. конф. - Витебск, 2013. - С. 8-11.

2. Рекомендации по лечению АГ ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. - № 1(105). - 2014. - С.17-21.
3. Stergiou G.S., Bliziotis I.A. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. Am J Hypertens. - 2011. - V. 24. - P. 123-134.
4. Мрочек А.Г., Сидоренко Г.И., Подпалов В.П. и др. Национальные рекомендации. Артериальная гипертензия: диагностика, лечение, профилактика. - Минск, 2010. - С. 14-18.
5. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013//Eur Heart J - doi: 10.1093/eurheartj/ehu151.
6. Павлова О.С. и др. Современные возможности эффективного контроля артериального давления в клинической практике: прак. рук. для врачей. - Минск: Парадокс, 2010. - С. 15, 18.