

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034975**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.13

(21) Номер заявки
201890497

(22) Дата подачи заявки
2018.03.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЛАБИЛЬНОЙ И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

(43) 2018.09.28

(96) 2018000036 (RU) 2018.03.13

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

**ГОРШКОВ-КАНТАКУЗЕН
ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ
(RU)**

(56) RU-C2-2570752
RU-C2-2298418
RU-C2-2336876
US-A1-20050209288

(57) Настоящее изобретение относится к области медицины, конкретно к способу медикаментозного лечения лабильной и пароксизмальной форм гипертензии. Способ включает введение субъекту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества сартана и α -блокатора. Настоящее изобретение позволяет снизить лабильность артериального давления, а также купировать сопутствующие симптомы.

B1

034975

**034975
B1**

Настоящее изобретение относится к медикаментозному способу, позволяющему лечить пациентов, имеющих лабильную или пароксизмальную формы гипертензии.

Согласно статистике в России от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает более 500000 человек, что составляет 55% от общего числа умерших. При этом гипертензия является главной причиной приобретенной нетрудоспособности и смерти, внося основной вклад в структуру общей смертности как в России, так и в мире [1, 2].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЭ в 2016 году артериальное давление (АД) выше пороговых значений 140/90 mmHg наблюдается у $45\pm 3\%$ населения России, что на 8% больше по сравнению с 1994 годом [2, 3]. При этом в Великобритании, Канаде, США и Франции гипертензия наблюдается стабильно на уровне 22-31% населения. Последнее время отмечается сильное "омолаживание" заболевания; АД выше пороговых значений наблюдается уже у 14% подростков. Доказано, что истоки гипертензии лежат в детском и подростковом возрасте, когда формируются нейрогуморальные механизмы регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [4].

Большинство существующих на сегодняшний день рекомендаций [4-6] по лечению гипертензии сосредоточено в основном на среднесуточном АД и не затрагивает такого феномена как лабильность АД, то есть изменение в течение времени. Конечно, АД как у здорового человека, так и у пациента с гипертензией изменяется, но эти изменения носят, как правило, плавный характер. Подобная флуктуация связана со многими факторами, такими как физическая активность, эмоции, положение тела в пространстве, дыхательный цикл и прочее. Другое дело, когда без видимой причины значение АД изменяется на несколько десятков mmHg за ограниченный период времени. При этом принято различать "лабильную" и "пароксизмальную" (псевдофеохромцитому) гипертензии. Под этими двумя терминами понимают значительное изменение АД за короткий промежуток времени (пароксизм) при наличии (лабильная) и отсутствии (пароксизмальная) явного эмоционального стресса. К сожалению, в настоящее время не существует количественных критериев для постановки этих диагнозов, как и нет доказательной базы о последствиях данной патологии на сердечнососудистую систему. Вместе с тем, известно, что снижение систолического АД (САД) чуть ниже 140 mmHg (по сравнению со 145 mmHg) приводит к значительному снижению числа сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Кроме того, учитывая данные моделирования сердечно-сосудистой системы, можно заключить, что быстрое повышение и снижение АД способствует изнашиванию сердечно-сосудистой системы и, следовательно, приводит к таким тяжелым патологиям как инфаркт и инсульт. Стоит особо отметить, что лабильность АД увеличивается с возрастом при наличии гипертензии и снижении чувствительности барорецепторов [8].

Сущность изобретения

В настоящее время согласно данным Всемирной организации здравоохранения (WHO), Всемирной гипертензивной лиги (WHL) и Международного общества по изучению гипертензии (ISH) гипертензия признана причиной приобретенной нетрудоспособности и смерти номер один в мире. В действующих "Рекомендациях" [3] указано, что гипертензия одна из широко распространенных во всем мире болезней цивилизации, едва ли не самая опасная по своим последствиям. Будучи "молчаливым убийцей", она уносит миллионы жизней, приводя к инфарктам, инсультам, сердечной недостаточности.

При этом в настоящем изобретении используются следующие термины, раскрытые в уровне техники на момент подачи настоящей заявки.

Под термином "гипертензия" (или по Г.Ф. Лангу "гипертоническая болезнь", или иногда "артериальная гипертензия") понимается стойкое повышение АД выше порогового значения, определяемого от 140/90 mmHg или выше по одному из параметров (значений САД и/или ДАД). Вместе с тем, согласно ACC18 под пороговым понимается уровень АД выше 130/85 mmHg.

Под термином "лабильная гипертензия" понимается значительное скачкообразное изменение АД за короткий промежуток времени при наличии явного эмоционального стресса.

Под термином "пароксизмальная гипертензия" понимается значительное скачкообразное изменение АД за короткий промежуток времени при отсутствии явного эмоционального стресса.

Под термином "лабильность АД" понимается значительное скачкообразное изменение АД за короткий промежуток времени.

Под термином "субъект" подразумевается пациент любого пола и национальности, поскольку заявляемый в настоящем изобретении способ не имеет половых или расовых ограничений. Апробация настоящего изобретения проводилась на субъектах взрослого возраста, поэтому вопрос применения способа для лечения детей должен решаться индивидуально для конкретного случая врачом и родителями/официальными опекунами пациента.

Термины "субъект" и "пациент" являются взаимозаменяемыми.

Под термином "терапевтически эффективное количество" понимается такое количество, которое приводит к значительному снижению лабильности (эффективности минимум 40%), то есть к достижению заявленного технического результата.

При наличии лабильной гипертензии пациенты отмечают значительное повышение АД во время стрессовых ситуаций и нормальное АД (или АД < 145 mmHg) при эмоциональном стрессе. При этом по тесту Спилберга-Ханина [9] обнаруживаются умеренные значения ситуативной и личностной тревожно-

сти. При этом по данным исследования [8] лабильность АД может быть ассоциирована с такими патологиями как гипертензия белого халата, церебральная аневризма, хроническая диссекция аорты и синдром Марфана. Относительно гипертензии белого халата следует понимать, что данное состояние, характеризующееся значительным повышением АД в кабинете врача из-за стресса по поводу посещения врача или самой процедуры измерения, согласно исследованиям [10] не приводит к ненормальной лабильности АД за пределами кабинета врача.

При наличии пароксизмальной гипертензии пациенты чаще всего отрицают наличие значительного эмоционального стресса, однако ассоциируют это состояние с такими физическими симптомами как головная боль, сердцебиение, покраснение, слабость, одышка. Пароксизмы согласно [11] начинаются внезапно и могут длиться от нескольких минут до нескольких часов. При этом некоторые пациенты утверждают, что предчувствуют пароксизм. Однако по тесту Спилберга-Ханина [9], в отличие от пациентов с лабильной гипертензией, при пароксизмальной обнаруживаются низкие значения ситуативной и личностной тревожности.

Для таких пациентов биохимический скрининг на феохромоцитому является обязательным, хотя и встречается у 2% пациентов [12]. Уровень кахетоламинов обычно нормальный; возможно незначительное повышение во время или реже между пароксизмами, что объясняется активацией симпатической нервной системы [12]. Во время пароксизмов возможно увеличение уровня эпинефрина и частоты сердечных сокращений (ЧСС) либо увеличение уровня норадреналина без увеличения ЧСС. По мнению [13], это говорит о доминировании симпатoadреналовой системы.

Считается, что повышенная активность симпатической нервной системы играет роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. В работе [14] было показано, что отсутствие физической активности приводит к изменениям структуры нейронов ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга (RVLM) - области, связанной с регуляцией дыхания и АД, благодаря которой животное и человек могут резко сорваться с места при возникновении угрозы жизни. Малоподвижный образ жизни приводит к возникновению дополнительных ответвлений у нейронов RVLM, что делает их более чувствительными к возбуждению. Это приводит к тому, что центры регуляции в продолговатом мозге оказываются "перестимулированными", что приводит гипертрофированному ответу на возбуждение и, как следствие, неконтролируемому резкому повышению АД. Стоит отметить, что активный образ жизни не приводит к изменениям у нейронов RVLM. Таким образом, можно заключить, что этиология лабильной и пароксизмальной гипертензии в том числе связана с малоподвижным образом жизни, то есть тем образом жизни, который преобладает в мире.

Терапия

Под здоровьем согласно "Пreamбуле к Уставу Всемирной Организации Здравоохранения" (принят Международной конференцией здравоохранения, Нью-Йорк, 19-22 июня 1946 г.; подписан 22 июля 1946 г. представителями 61 страны, "Официальные документы Всемирной организации здравоохранения", № 2, стр. 100, вступил в силу 7 апреля 1948 г.; с 1948 г. данных об изменении данного определения нет; англ. "Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity" (Preamble to the Constitution of WHO as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June - 22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of WHO, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948) понимается "состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов", поэтому подход к лечению лабильной и пароксизмальной гипертензии должен включать по крайней мере максимально возможное устранение пароксизмов и обеспечение как психологического, так и душевного комфорта пациента, поскольку согласно Женевской декларации (принята 2-ой Генеральной Ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации, Женева, Швейцария, в сентябре 1948 года, дополнена 22-ой Всемирной Медицинской Ассамблеей, Сидней, Австралия, в августе 1968 года и 35-й Всемирной Медицинской Ассамблеей, Венеция, Италия, в октябре 1983 года) здоровье пациента является "первейшим вознаграждением" врача. В клинике, особенно в терапии человека следует рассматривать с точки зрения персонифицированной медицины, не как набор патологий, имеющих определенные расу, пол и возраст, но со стороны его анатомических, физиологических, психологических, социальных, культурных и духовных составляющих, то есть человека со всеми его переживаниями и потребностями, которые в совокупности с органической патологией привели к тому заболеванию, которое имеется в настоящее время. Поэтому каждый специалист призван в той или иной степени оказывать всестороннее и полное лечение, лечя не конкретное заболевание, а ту патологию или их совокупность, которая лежит в основе заболевания. Однако реалии современной жизни сильно ограничивают то время, которое специалист может уделить конкретному пациенту. И хотя золотой стандарт (Golden Standart in Healthcare) еще не установлен, следует обратить внимание не только на лечение конкретной патологии, особенно в свете рассматриваемых патологий.

Медикаментозная терапия

На сегодняшний день ни одни клинические Рекомендации не содержат сведений о простановке диагноза и лечении лабильной или пароксизмальной гипертензии. В тех немногих статьях, которые доступны клиницистам, основное внимание уделяется измерению покоящегося АД [8]. Особое внимание

уделяется вариабельности и реактивности. При этом, по мнению [15], антигипертензивная терапия не снижает вариабельности АД. Монотерапия диуретиками, блокаторами кальциевых каналов либо ингибиторами АПФ не снижает реакционную способность АД к стрессам. Терапия β -блокаторами не снижает реактивность и реакционную способность АД к стрессам. Монотерапия α -блокаторами блокирует увеличение периферического сопротивления, но реакционная способность АД не изменяется из-за увеличения сердечного выброса [16-21]. Напротив, исследования [22-27] показывают, что комбинированная терапия α - и β -блокаторами снижает реактивность АД за счет ингибирования увеличения сердечного выброса и периферического сопротивления.

Согласно действующим "Рекомендациям" в качестве антигипертензивной терапии могут быть использованы следующие классы препаратов:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
- α -адреноблокаторы;
- β -адреноблокаторы;
- агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов;
- антагонисты кальция (АК);
- диуретики;
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА или сартаны).

Иногда в клинической практике применяются агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидин, чаще всего у пациентов с лабильной или пароксизмальной формой гипертензии, осложненной сахарным диабетом 2 типа и/или избыточной массой тела. Стоит учесть, что назначать данный препарат пациентам с сердечной недостаточностью III-IV степени следует с осторожностью, поскольку исследование клинической эффективности моксонидина в дозировке 3 мг на больных с сердечной недостаточностью III-IV класса по NYHA было прервано из-за почти двукратного превышения смертности в контрольной группе над плацебо-группой [28]. При этом применение моксонидина в дозе 0,2 мг в сутки не дало значительного снижения АД и ингибирования пароксизмов.

Таким образом, ведущей на сегодняшний день является терапия α - и β -блокаторами, хотя, как отмечает [8], полное устранение лабильности АД невозможно.

Клонидин можно назначать в дозе 0,1 мг или 0,2 мг через каждые 90 мин. Возможно назначение лабеталола (100-300 мг) каждые 6-8 ч; при этом ответное снижение АД достигается через 1,5-2,5 ч. Возможно назначение метопролола (25-50 мг перорально каждые 6 ч) в сочетании с празозином (1 мг per os каждые 8-12 ч).

Помимо хронической терапии α - и β -блокаторами, во время тяжелых пароксизмов (САД >220 мм рт.ст. или ДАД >130 мм рт.ст.) предлагается внутривенное введение лабеталола (10-20 мг) через каждые 10-15 мин до начала ответного снижения АД. В том случае, если ответ не достигается, возможно введение нитропрусида [29].

Однако приведенная траектория лечения не приводит к значительному улучшению состояния пациентов.

Психиатрическая терапия

При повторяющихся тяжелых пароксизмах возможно применение антидепрессанта (СИОЗС, трициклический антидепрессант и пр.).

Психологическая терапия

На первом этапе следует выяснить что именно является причиной пароксизмов и по возможности исключить их. Это может быть работа, связанная с высокой ответственностью, или сложности в семейной жизни. В этом случае следует рассмотреть возможность смены работы, консультаций семейного психолога и прочее.

Кроме того, хронические пароксизмы могут стать причиной беспокойства и ужаса у пациентов, а страх смерти во время пароксизма может стать доминирующим в их жизни. В этой связи рекомендуется уверенное заверение пациента о том, что данную патологию можно лечить, а смерть во время пароксизма является маловероятной [11]. В некоторых случаях [30] осознание этиологии пароксизма может уменьшить рецидив пароксизмов. Тем не менее, большинство пациентов, переживших тяжелую психологическую травму, будут продолжать защищаться от осознания потенциального подавления эмоций. Скорее всего они не будут заинтересованы в психотерапии и не должны принуждаться к ней. Среди пациентов, у которых нет истории психологической травмы, но у которых есть пожизненная тенденция подавлять эмоции, психотерапия может помочь в лечении, хотя репрессивный стиль преодоления трудностей изменить очень трудно.

Пастырско-психологическая терапия

Поскольку пациент, имеющий лабильную или пароксизмальную гипертензию, может исповедовать какую-либо религию, врачу необходимо убедиться, рассматривает ли он патологию и/или сам пароксизм в рамках учения этой религии, например, как следствие божественного провидения. Действуя индивидуально в каждом случае, врачу следует рассмотреть вопрос о вовлечении в процесс лечения специалиста в области пасторской психологии (Pastoral Psychology) или представителя духовенства этой религии с це-

люю пастырско-психологического ведения данного пациента.

Гипотеза

Применение как монотерапии, так и комбинированной терапии не привело к значительному снижению АД и пароксизмов. На фиг. 1-3 показано колебание АД при различных видах терапии. Их объединяет отсутствие ингибирования пароксизмов, которые составляют почти 40% от общего числа измерений. Однако их отличает амплитуда ($AD_{\max-\min}$) пароксизмов и среднесуточное АД. Таким образом, можно условно допустить, что у АД имеется как общий, так и пароксизмальный профили. При этом под понятием "общий профиль АД" понимается среднее значение АД (вне пароксизмов), на фоне которого происходят пароксизмы, а под понятием "пароксизмальный профиль АД" - то максимальное значение АД, которое будет зафиксировано в момент пароксизма. То есть в данном случае АД при лабильной и пароксизмальной гипертензии является суммой этих профилей и похоже на автотрассу, по которой едет пьяный водитель. При этом сама трасса будет общим профилем, а территория вне трассы, на которую иногда заезжает водитель - пароксизмальным профилем.

Этот подход позволяет подобрать такую комбинацию, при которой один препарат будет снижать значение общего профиля, а другой - пароксизмального. В данном описании на отдельных клинических случаях будет рассмотрено применение комбинации сартан+ α -блокатор.

Оценка эффективности

Поскольку, как было сказано выше, АД при лабильной и пароксизмальной гипертензии значительно отличается от АД при любом другом виде гипертензии, то оценка эффективности терапии по показателю среднесуточного САД (в данном случае применяется только оценка САД, поскольку вклад ДАД достаточно мал) малоинформативна. Так, применительно к ситуациям фиг. 1-3, среднесуточное САД составляет 138 mmHg, 136 mmHg и 137 mmHg соответственно. Тут важно отметить, что согласно Европейским рекомендациям [6], пороговым является значение САД, равное 140 mmHg, тогда как согласно последним Американским (ACC18) [31] - 130 mmHg.

С целью решения данной проблемы была выведена формула, которая учитывает количество всех САД ≥ 140 (за измеряемый период) и значение САД_{max}, выходящего за границу 140 mmHg:

$$\vartheta = 1 - \left(\frac{\text{кол} - \text{во САД} \geq 140}{\text{кол} - \text{во измерений}} + \frac{\text{max САД} \in [140; \infty] - 140}{140} \right) \cdot 100\%$$

Формула показывает эффективность терапии в процентах.

При САД <140 эффективность составит 100%. Применительно к ситуациям фиг. 1-3 эффективность составила 22%, 54% и 27% соответственно.

Фигуры

На фиг. 1 показано изменение АД на фоне приема амлодипина (селективный блокатор кальциевых каналов). Количество пароксизмов - 34% за период измерения.

На фиг. 2 показано изменение АД на фоне приема телмисартана. Количество пароксизмов - 37% за период измерения.

На фиг. 3 показано изменение АД на фоне приема моксонидина (агонист I₁-имидазолиновых рецепторов). Количество пароксизмов - 38% за период измерения.

На фиг. 4 показано изменение АД на фоне приема телмисартана и комбинации телмисартан+доксазозин. Количество пароксизмов - 34,7% за период измерения.

На фиг. 5 показано изменение АД на фоне комбинации телмисартан+доксазозин (80+2). Количество пароксизмов - 20% за период измерения.

На фиг. 6 показано АД на фоне комбинации телмисартан+доксазозин (40+0,5). Количество пароксизмов - 31% за период измерения.

Подробное описание изобретения

Как отмечалось ранее в разделе "Медикаментозное лечение", применение различных групп препаратов, как в монотерапии, так и в комбинированной терапии, не приводило к значительному снижению лабильности АД.

Согласно настоящему изобретению предполагается применение *per os* сартана и α -блокатора для лечения лабильной и пароксизмальной форм гипертензии. В настоящем виде сартан позволяет снизить общий профиль АД, а α -блокатор - пароксизмальный профиль АД.

В предпочтительном варианте сартан применяется утром, а α -блокатор - вечером, однако данное условие не является ограничивающим, и суточный прием препаратов определяется индивидуальными особенностями организма пациента.

В другом аспекте настоящего изобретения сартан применяется утром, а назначенная терапевтически эффективная доза α -блокатора в том случае, если вечером САД меньше 135 mmHg, а ДАД обязательно меньше 87 mmHg, делится на две части, при этом первая доза принимается вечером, а вторая днем следующего дня, если САД днем выше 135 mmHg, а ДАД обязательно выше 87 mmHg.

В другом аспекте настоящего изобретения сартан и обязательно α -блокатор принимаются вместе, в том числе в виде комбинированного препарата. Однако первая доза α -блокатора, предпочтительно, но необязательно, принимается на ночь.

В другом аспекте настоящего изобретения в качестве сартана и α -блокатора выбирается любой представитель данных фармакологических групп, предпочтительно, но необязательно, сартан является телмисартаном, а α -блокатор - доксазозин.

В другом аспекте настоящего изобретения сартан и α -блокатор вводятся в виде одной таблетки или медикаментозной композиции (блистер содержит разные таблетки для приема утром, днем и вечером).

В другом аспекте настоящего изобретения препараты вводятся любым доступным на дату подачи заявки эффективным способом в любой приемлемой и эффективной форме.

В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно осуществляется психологическое и/или психиатрическое консультирование.

В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно принимается терапевтически эффективная доза любого психоактивного препарата, конкретно, но не ограничиваясь, антидепрессанта, анксиолитика и/или нейролептика.

В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно принимается терапевтически эффективная доза этифоксина.

В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно принимается терапевтически эффективная доза этифоксина в течение 2 недель.

В другом аспекте настоящего изобретения дополнительно принимается терапевтически эффективная доза мелатонина, предпочтительно, но не ограничиваясь, 3 мг утром или на ночь.

В другом аспекте настоящего изобретения пациент имеет дополнительную патологию, например сахарный диабет 2 типа, подагру, хроническую сердечную недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта и другие, ограничивая патологиями, являющимися этиологией вторичной гипертензии.

В другом аспекте настоящего изобретения заявленная терапия применяется в комбинации с уже имеющейся не антигипертензивной терапией.

В другом аспекте настоящего изобретения указанная терапия применяется для лечения лабильной или пароксизмальной гипертензии, осложненной сахарным диабетом, при условии, что доза телмисартана позволяет снизить уровень глюкозы в крови до нормы.

В другом аспекте настоящего изобретения указанная терапия применяется наряду с диабетической терапией у пациента, страдающего лабильной или пароксизмальной формой гипертензии, осложненной сахарным диабетом 1 или 2 типа.

В другом аспекте настоящего изобретения указанная терапия может применяться наряду или в составе другой терапии, конкретно, но не ограничиваясь, клеточной терапии.

В другом аспекте настоящего изобретения указанная терапия применяется наряду или в составе любой другой терапии, конкретно, но не ограничиваясь, мануальной терапии, массажа, акупунктуры, восточной медицины, конкретно, но не ограничиваясь, китайской или тибетской медицины.

Во всех аспектах настоящего изобретения указанная терапия не применяется в составе нетрадиционной формы лечения, отнесенной в научно-технической литературе к ненаучной.

Во всех аспектах настоящего изобретения указанная терапия применяется для лечения пациента, имеющего лабильную или пароксизмальную гипертензию, любой национальности, любого возраста и любого пола, предпочтительно, но не ограничиваясь, европеоидами, женщинами пожилого и старческого возраста.

Во всех аспектах настоящего изобретения указанная терапия необязательно может быть ограничена беременными, так как заявитель не имеет достаточных сведений об эффективности указанной терапии во время беременности и отсутствии тератогенного риска. Однако данное заявление не означает ограничение настоящего изобретения.

Во всех аспектах настоящего изобретения указанная терапия может являться причиной сложности в планировании беременности, однако не может служить средством контрацепции.

Во всех аспектах настоящего изобретения настоящая терапия противопоказана пациентам, которым противопоказан прием сартана или α -блокатора. Однако в случае клинической необходимости она может быть применена.

Во всех аспектах настоящего изобретения указанная терапия может способствовать появлению побочных симптомов, характерных для сартанов и α -блокаторов, конкретно, но необязательно, может развиться диарея, которая проходит в течение нескольких дней, что не может служить причиной прекращения терапии, но только снижения дозы α -блокатора.

Во всех аспектах настоящего изобретения указанная терапия не может использоваться пациентами в качестве самолечения без рекомендации специалиста.

Во всех аспектах настоящего изобретения указанная терапия необязательно может быть ограничена детским и подростковым возрастом.

При этом техническим результатом настоящего изобретения является снижение лабильности АД, а также купирование сопутствующих симптомов, таких как головокружение, озноб и/или приступ страха (при пароксизмальной форме).

Настоящий технический результат достигается введением *per os* указанных препаратов. И хотя в

уровне техники, в частности в действующих "Рекомендациях", известно применение различных групп антигипертензивных (гипотензивных) препаратов, как в монотерапии, так и в составе различных комбинаций, известные из уровня техники [8,16-29] комбинации не приводили к снижению лабильности АД, как видно из самого уровня техники, так и фиг. 1 и фиг. 3 ($\Delta=22\%$ и 27% соответственно). Кроме того, применение и самого сартана в качестве монотерапии также не привело к снижению лабильности АД, см. фиг. 2 ($\Delta=54\%$). Таким образом, использование настоящего способа, приводящего к достижению заявляемого технического результата, не известно из уровня техники в том или ином виде.

Настоящее изобретение относится к способу лечения двух форм гипертензии - лабильной или пароксизмальной, то есть к снижению лабильности АД, зависящей от наличия или отсутствия явного эмоционального стресса, то есть имеет одно назначение.

Список литературы.

1. Ezzati et al. Lancet 2002;360:1347-60
2. Горшков-Кантакузен В.А. Артериальная гипертензия: эпидемия национального масштаба // Сборник материалов I Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийской конференции молодых терапевтов, 120 лет со дня рождения В.Х. Василенко, 16-17 мая 2017 года, Москва / Российское научное медицинское общество терапевтов - М.: ООО «КСТ Интерфорум», 2017. - С.26
3. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е.В. Шлякто. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 800 с.
4. Каплиева О.В. Клинико-микроциркуляторная характеристика как прогностический фактор течения лабильной артериальной гипертензии у подростков: Дисс. ... канд.мед.наук, Хабаровск, 2013. - 134 с.
5. 1999 World Health Organization / International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens; 17:151-183 (1999).
6. 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, J Hypertens. 2013; 31(7):1281-1357
7. Горшков-Кантакузен В.А. Моделирование сердечно-сосудистой системы: новый взгляд на механику патологий системы кровообращения человека // Тезисы докладов IV Международного научного семинара «Динамическое деформирование и контактное взаимодействие тонкостенных конструкций при взаимодействии полей различной физической природы», 15 - 19 февраля 2016, Москва. / Российский научный фонд, Московский Авиационный Институт (Национальный Исследовательский Университет). - М.: ООО «ТР-принт», 2016. - С.50-54
8. Mann S.J. "The Clinical Spectrum of Labile Hypertension: A Management Dilemma", J Clin Hyp. 2009; 11(9):491-497
9. Карелин А.А. Большая энциклопедия психологических тестов, М.: ЭКСМО, 2007. - 416 с.
10. Munakata M., Hiraizumi T., Tomiie T, Saito Y., Ichii S., Nunokawa T., Ito N., Taguchi F., Yamauchi Y., Yoshinaga K. Psychobehavioral factors involved in the isolated office hypertension: comparison with stress-induced hypertension, J Hypertens. 1998; 16:419-422.

11. Mann S.J. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma): understanding its cause and treatment, *Arch Intern Med.* 1999;15:670-674
12. Pacak K., Linehan W.M., Eisenhofer G., Walther M.M., Goldstein D.S. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001; 134:315-329
13. Sharabi Y., Goldstain D.S., Benth O., Saleem A., Pechnik S., Geraci M.F., Holmes C., Pacak K., Eisenhofer G. Sympathoadrenal function in patients with paroxysmal hypertension: pseudopheochromocytoma. *J Hypertens.* 2007; 25:2286-2295
14. Mischel N.A., Llewellyn-Smith I.J., Muelle P.J. Physical (in)activity-dependent structural plasticity in bulbospinal catecholaminergic neurons of rat rostral ventrolateral medulla, *J Comp Neurol.* 2014; 522(3):499-513
15. Pringle E.A., Phillips C.A., Thijs L.B., Davidson C., Staessen J.A., de Leeuw P.W., Jaaskivi M., Nachev C., Parati G., O'Brien E.T., Tuomilehto J., Webster J., Bulpitt C.J., Fagard R.H. On behalf of the Syst-Eur investigators systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens.* 2003;21:2251-2257.
16. Mills PJ, Dimsdale JE. Cardiovascular reactivity to psychosocial stressors. A review of the effects of beta-blockade. *Psychosomatics.* 1991;32:209-220.
17. Maconochie JG, Richards DA, Woodings EP. Modification of pressor responses induced by 'cold'. *Br J Clin Pharmacol.* 1977;4:389P.
18. Dimsdale JE, Mills P, Ziegler M, Leitz K., Nelesen R. Converting enzyme inhibition and blood pressure reactivity to psychological stressors. *Hypertension.* 1992;20:210-213.
19. Shapiro AP. Pressor responses to noxious stimuli in hypertensive patients. Effects of reserpine and chlorothiazide. *Circulation.* 1962;26:242-250.
20. Niarchos AP, Pickering TG, Morganti A, Laragh J.H. Plasma catecholamines and cardiovascular responses during converting enzyme inhibition in normotensive and hypertensive man. *Clin Exp Hypertens.* 1982;A4:761-789.
21. Mann SJ, Pickering TG, Alderman MH, Laragh J.H. Assessment of the effects of alpha and beta blockade in hypertensive smokers. *Am J Med.* 1989; 86(1B):79-81.
22. Andren L, Hansson L. Circulatory effects of stress in essential hypertension. *Acta Med Scand Suppl.* 1981;646:69-76.
23. Ulrych M. Changes of general hemodynamics during stressful mental arithmetic and nonstressing quiet conversation and modification of the latter by beta-adrenergic blockade. *Clin Sci.* 1969;36:453-461.
24. Andren L, Hansson L, Eggertsen R, et al. Circulatory effects of noise. *Acta Med Scand.* 1983;213:31-35.
25. Julius S. The blood pressure seeking properties of the central nervous system. *J Hypertens.* 1988;6:177-185.
26. Pandhi PL, Sharma BK, Wahi PL. Comparative effect of propranolol and labetalol on isometric exercise and cold

- stress induced increase in areterial blood pressure. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1986;24:249-253.
27. Anand MP, Dattani KK, Datey KK. Effect of isometric exercise and mental stress on blood pressure - comparative effects of propranolol and labetalol. *Indian Heart J.* 1984;36:4-7.
 28. Cohn J.N., Pfeffer M.A., Rouleau J., Sharpe N., Swedberg K., Straub M., Wiltse C., Wright T. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON), *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(5): 659-667
 29. Richards DA, Prichard BNC. Clinical pharmacology of labetalol. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;8:89s-93s.
 30. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (Pseudopheochromocytoma). *Curr Hypertens Rep.* 2008;10:12-18
 31. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NHA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension.* 20017; HYP.0000000000000065

Примеры.

Настоящее изобретение иллюстрируется, но не ограничивается, следующими примерами.

Все представленные ниже примеры являются конкретными клиническими примерами, которые были проведены на пациентах, подписавших информированное согласие, по исследовательской программе "Management of Hypertension" на базе Hypertension Research Foundation, the Pontifical Georgian College (юридический адрес г. Роли, Сев. Калифорния, США) и American Institute of Clinical Psychotherapists (юридический адрес г. Луисвилл, Кентукки, США).

Имена участников не приводятся согласно положениям Хельсинской декларации (1964) и Женевской декларации (1948) Всемирной Медицинской Ассоциации.

Пример 1.

Женщина 69 лет, европеоид. Отмечает значительное повышение АД (см. фиг. 1) как при наличии стресса, так и при его отсутствии. При этом именно наличие стресса на работе связывает с повышением АД, так как после стресса "чувствует" повышение (что проверяет с помощью тонометра), хотя и признается, что может чувствовать себя хорошо и при высоком АД, то есть самочувствие не связано с повышением АД. Метеозависима. Переживания, связанные с духовными практиками отрицает. На фоне уже имеющейся терапии (амлодипин три раза в день по 5 мг), как и до нее имеет жалобы на "приступы" (пароксизмы), сопровождающиеся резким и значительным повышением АД (до 200/110 mmHg), сильным сердцебиением и дрожью во всем теле. По словам пациентки она закутывалась в одеяло и ждала, пока приступ пройдет.

В анамнезе: заболевания щитовидной железы (не выявлены на момент включения в исследование). Семейный анамнез отягчен эссенциальной гипертензией I-II степени.

Биохимический анализ крови (в том числе гормоны ТТГ, Т4 свободный, АТ-ТПО и альдостерон), ОАК и анализ мочи на момент участия в исследовании в норме. ЭКГ и Эхо-КГ соответствуют возрастной норме. Ультразвуковых признаков патологических изменений почек также не выявлено. АД на момент включения в программу колеблется в диапазоне 125-153/70-86 mmHg (несколько измерений). АД_{ср} = 137/79 mmHg. Тест Ослера отрицательный. Таким образом, можно заключить о наличии пароксизмальной гипертензии, имеющей эссенциальный характер.

Формула темперамента Белова:

$$T = 15,38\% X + 46,15\% C + 15,38\% \Phi + 23,09\% M,$$

где X - холерик, C - сангвиник, Φ - флегматик и M - меланхолик.

По тесту Спилберга-Ханина обнаруживаются низкие значения ситуативной (25 баллов) и личностной (27 баллов) тревожности. Эти данные свидетельствуют о неадекватной работе нервной системы, ответственной за реакцию на стресс (скорее всего, нейронов RVLM, см. выше), поскольку данные показатели тревожности говорят о низкой способности пациентки воспринимать угрозу в широком диапазоне ситуаций, то есть по большей части ситуации не будут обладать стрессовым действием и вызывать тревогу. Кроме того, по тесту MMPI также не выявлено наличие тревожности, как и других отклонений от нормы, при достаточно высокой достоверности. Таким образом, можно заключить, что пациентка не имеет нарушений психики, а реакция ее нервной системы, возможно, связана с патологией нейронов RVLM.

По тесту Леонгарда значительно выражен экзальтированный тип личности.

Значение эффективности уже имеющейся терапии составило 22,6%.

В качестве терапии первого выбора был предложен телмисартан в дозировке 40 мг (утром). Эффективность составила 54%. Затем на 5 день был добавлен доксазозин в дозировке 1 мг (вечером).

Эффективность составила 62% (фиг. 4). Хотя количество пароксизмов и увеличилось, их амплитуда значительно снизилась, что привело к резкому повышению эффективности.

Далее суммарное количество применяемого телмисартана было увеличено до 80 мг (утром), а доксазозина до 2 мг (вечером). При этом, если АД вечером ниже 135/87 mmHg (значения САД предпочтительны), то прием доксазозина составлял 1 мг; если на следующий день АД днем было выше 135/87 mmHg, то дополнительно принимался 1 мг доксазозина. Эффективность данной терапии составила 80%, количество пароксизмов - 20% за период измерения (фиг. 5).

Пациентка отмечает улучшение самочувствия, отсутствие "приступов".

Пример 2.

Женщина 69 лет, европеоид. Отмечает значительное повышение АД (см. фиг. 3) только при наличии стресса. При этом возможность значительного повышения АД приводит к страхам, которые, с одной стороны, препятствуют ведению нормального образа жизни (пациентка боится выйти из дома), с другой, приводят к новому повышению АД. Метеозависима. Переживания, связанные с духовными практиками отрицает, хотя и религиозна. На фоне уже имеющейся терапии (моксонидин 0,2 мкг/сут), как и до нее, имеет жалобы на значительные повышения АД (до 220/110 mmHg). Кроме того, пациентка увлекается приемом различных БАДов.

Биохимический анализ крови (в том числе гормоны ТТГ, Т4 свободный, АТ-ТПО и альдостерон), ОАК и анализ мочи на момент участия в исследовании в норме. ЭКГ и Эхо-КГ соответствуют возрастной норме. Ультразвуковых признаков патологических изменений почек также не выявлено. АД на момент включения в программу колеблется в диапазоне 96-178/59-118 mmHg (несколько измерений). АД_{ср} = 138/77 mmHg. Тест Ослера отрицательный. Таким образом, можно сделать заключение о наличии лабильной гипертензии, имеющей эссенциальный характер.

Формула темперамента Белова:

$$T = 10,52\% X + 33,38\% C + 14,01\% \Phi + 42,09\% M,$$

где X - холерик, C - сангвиник, Φ - флегматик и M - меланхолик.

По тесту Спилберга-Ханина обнаруживаются умеренные значения ситуативной (41 баллов) и личностной (77 баллов) тревожности. Эти данные свидетельствуют о возможной неадекватности в работе нервной системы, ответственной за реакцию на стресс (скорее всего, нейронов RVLM, см. выше), поскольку данные показатели тревожности говорят об умеренной способности пациентки воспринимать угрозу в широком диапазоне ситуаций, то есть она придает повышенную значимость только отдельным элементам ситуации или находит в себе силы и возможности контролировать свои эмоциональные переживания.

Значение эффективности уже имеющейся терапии составило 28%, количество пароксизмов - 38,4% за период измерения. В качестве терапии был предложен прием телмисартана 40 мг (утром) и доксазозина 0,5 мг (вечером). Эффективность составила 47%, количество пароксизмов - 31% за период измерения (фиг. 6). Как видно из фиг. 6, применение данной терапии способствует снижению лабильности. Повышение доз телмисартана и доксазозина приводило к головокружениям. Дополнительно к терапии была показана консультация психолога, а также поставлен вопрос о дополнительном приеме этифоксина (50 мг в течение 2 недель) для снижения тревожности.

Пациентка отмечает улучшение самочувствия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

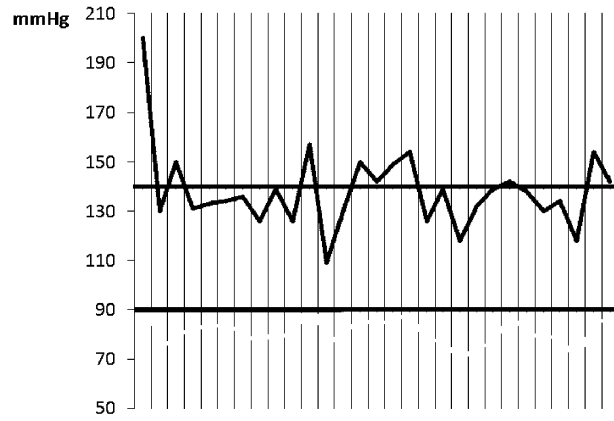
1. Способ медикаментозного лечения лабильной или пароксизмальной гипертензии, включающий введение субъекту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества сартана и α-блокатора.

2. Способ по п.1, в котором сартан вводят утром, а α-блокатор вводят вечером.

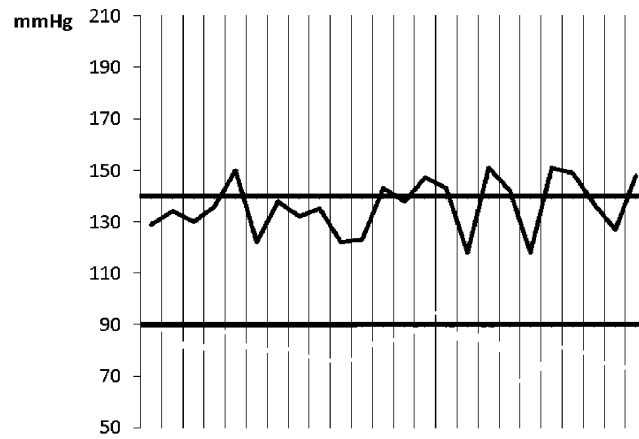
3. Способ по пп.1 и 2, в котором половину терапевтически эффективного количества α-блокатора вводят вечером, если систолическое артериальное давление вечером меньше 135 mmHg.

4. Способ по п.3, в котором половину терапевтически эффективного количества α-блокатора дополнительно вводят днем следующего дня, если систолическое артериальное давление днем выше 135 mmHg.

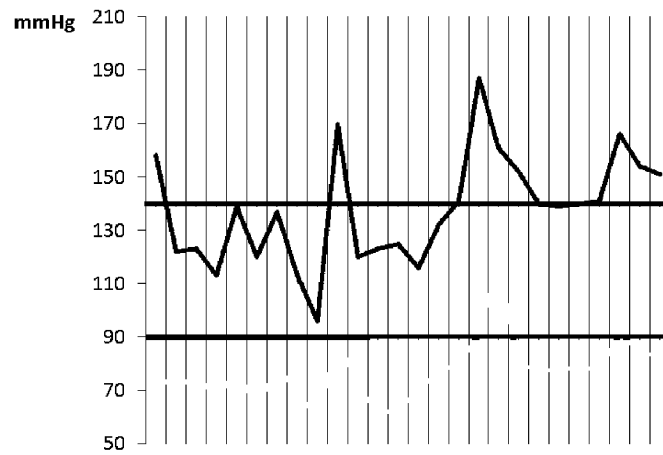
5. Способ по любому из пп.1-4, в котором сартан является телмисартаном, а α-блокатор является доксазозином.



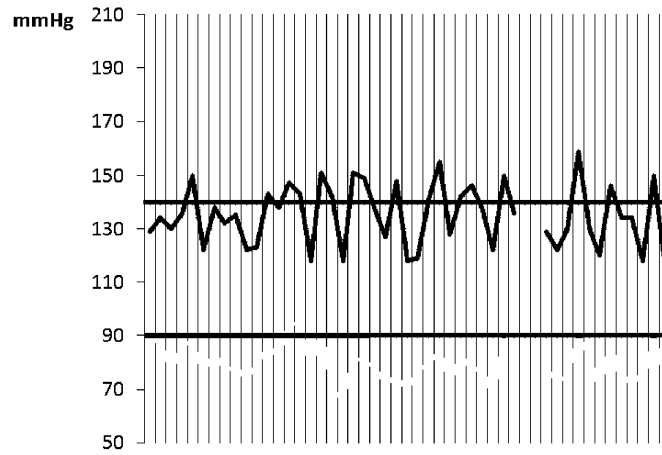
Фиг. 1



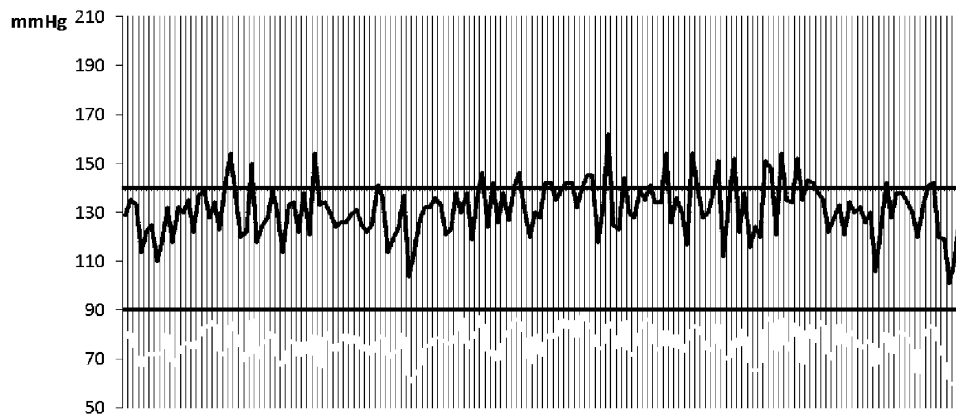
Фиг. 2



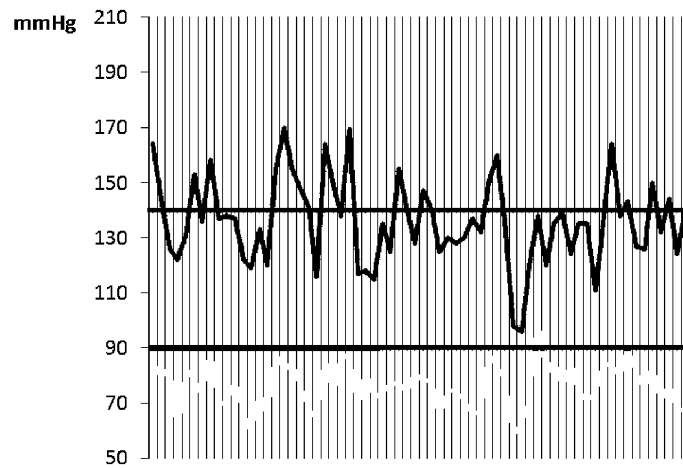
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

