

УДК 616.12-008.331:616.127-005.8:615-015

КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ЕФЕКТИ ДІЛТІАЗЕМУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**Нетяженко В.З., Кишко М.М., Бичко М.В.***Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ; Ужгородський національний університет, м. Ужгород***Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, стенокардія, центральна гемодинаміка, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, ділтіазем.

Вступ. Класичним представником антагоністів кальцію є ділтіазем. Багатьма дослідниками він розглядається як еталонний представник з групи бензотіазепіну. Група бензотіазепіну є проміжною ланкою між дигідропіридинами і фенілалкаламинами. Відомо, що ділтіазем не має органної вибіркості: він знижує скоротливість міокарда, обумовлює вазодилатацію судин, пригнічує автоматизм та провідність синусоатрального та атріовентрикулярного вузлів [1-4, 11]. На серце ділтіазем діє активніше, ніж дигідропіридини, але поступається фенілалкаламинам (верапамілу), тобто володіє незначним негативним інотропним ефектом. І навпаки, по вазодилатуючому (судинному) ефекту ділтіазем поступається дигідропіридинам, але ефективніший ніж верапаміл [5-9]. Оптимальними показами до призначення ділтіазема є ішемічна хвороба серця, а конкретно – стабільна та вазоспастична стенокардія, а також артеріальна гіпертензія [10, 12-14, 16-18].

Мета роботи: вивчити результати 10-тижневого курсу лікування ділтіаземом хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. У дослідження включено 59 хворих з артеріальною гіпертензією та супутньою ІХС (стенокардія напруги II, III функціонального класу), віком від 37 до 64 років, яким проводили лікування ділтіаземом. Контрольну групу склали 20 здорових осіб такого ж віку.

Клінічну ефективність препарату оцінювали за показниками зниження артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів та зменшення кількості нападів стенокардії на 30% і більше (позитивний антиангінальний ефект). Крім того, вивчали дані навантажувальних

стрес-тестів (велоергометрії) – позитивним ефектом вважали приріст потужності (W) порогового навантаження на один ступінь (25 Вт). Показники гемодинаміки вивчали за методом ехокардіографії. Для аналізу структурно-функціонального стану серця визначали такі показники: передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), ЛШ (кінцевий систолічний розмір – КСР, кінцевий діастолічний розмір – КДР, товщину міжшлуночкової перетинки – ТМШП, товщину задньої стінки лівого шлуночка – ТЗЛШ), розраховували кінцевий систолічний об'єм (КСО), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), ВТС. Масу міокарда розраховували за формулою R.V.Devereux (1995). ІММЛШ розраховували як відношення ММЛШ до площі тіла (S), яку визначали за таблицею Дюбуа. Виділяли три типи геометрії ЛШ: нормальна геометрія – ІММЛШ < 125 г/м², ВТС (відносна товщина стінки лівого шлуночка) < 0,45; ексцентрична гіпертрофія ЛШ: ІММЛШ > 125 г/м², ВТС < 0,45; концентрична гіпертрофія: ІММЛШ > 125 г/м², ВТС > 0,45. Дослідження діастолічної функції серця проводили методом доплерехокардіографії. Визначали такі показники: період ізовольмічного розслаблення (IVRT), максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (E), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT), максимальну швидкість пізнього діастолічного наповнення (A) та відношення E/A. Хворим зі стабільними гемодинамічними показниками призначали лікування ділтіаземом до 180 мг протягом десяти тижнів. За відсутності зниження АТ до цільових рівнів систолічного та діастолічного АТ дозу препарату збільшували. Всім хворим проводили добовий моніторинг АТ. Досліджувані

показники визначали до призначення ділтіазему та через 10 тижнів прийому препарату.

Результати досліджень та їх обговорення. При лікуванні ділтіаземом протягом 10 тижнів відмічали зменшення АТс і АТд. Середньодобовий АТс зменшився на $18,4 \pm 1,20$ мм. рт. ст. або на $11,0 \pm 0,6\%$ від вихідного рівня ($P < 0,05$); АТд – на $11,5 \pm 0,57$ мм. рт.

ст., або на $10,8 \pm 0,6\%$ ($P < 0,05$), ЧСС при цьому суттєво не змінювалася.

Монотерапія ділтіаземом значно зменшила кількість нападів стенокардії (більше як у 2 рази), підвищила потужність порогового навантаження в цілому по групі на одну третину, а також зменшила потребу міокарда в кисні на висоті порогового навантаження на 10% при незмінних його контрактильних властивостях (табл. 1).

Таблиця 1

Клініко-інструментальні показники ефективності ділтіазему у хворих артеріальною гіпертензією з ІХС в кінці 10-тижневого курсу лікування ($M \pm m$)

Групи хворих	Показники ефективності				
	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД в спокої, умовні одиниці	ПДп, порогове навантаження, умовні одиниці	ФВ, %
Хворі АГ з ІХС до лікування, n=59	$29,0 \pm 3,8$	$81 \pm 2,9$	$86,3 \pm 2,1$	$179 \pm 3,5$	$59,1 \pm 2,0$
Хворі АГ з ІХС після лікування, n=59	$14,3 \pm 2,7$	$111 \pm 2,0$	$87,0 \pm 2,4$	$148 \pm 4,9$	$59,5 \pm 1,7$
P	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$

У відповідності з літературними даними, антиішемічна дія ділтіазему зумовлена як зменшенням потреби міокарда в кисні внаслідок зниження системного периферійного опору судин, ЧСС і скоротливості міокарда, так і збільшенням коронарного кровотоку [8, 10, 12, 16]. Гіпотензивна дія ділтіазему є наслідком зниження концентрації кальцію всередині гладеньком'язевих клітин стінки судин і кардіоміоцитів [3, 4, 13, 16, 18], функцію яких цей іон регулює. Внаслідок

цього знижується судинний опір, серцевий викид [1-4, 15].

Виявлено, що у групі хворих, які приймали ділтіазем регулярно (табл. 2), ергометричний ефект переважав над антиангінальним. Це свідчить про те, що у деяких хворих, не зменшуючи суттєво потребу в нітроглицерині за тиждень, препарат значно підвищував толерантність до фізичного навантаження, що можливо з різною початковою толерантністю до фізичного навантаження.

Таблиця 2

Показники ефективності 10-тижневого курсу лікування хворих артеріальною гіпертензією з ІХС ділтіаземом в залежності від регулярності прийому препарату ($M \pm m$)

Групи хворих	Показники ефективності лікування			
	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД в спокої, умовні одиниці	ФВ, %
Хворі АГ з ІХС з регулярним прийомом, n=29	До лікування			
	$29,1 \pm 3,0$	$81 \pm 3,1$	$86,4 \pm 2,7$	$59,1 \pm 2,7$
	Після лікування			
	$12,5 \pm 2,9$	$116 \pm 2,9$	$85,6 \pm 1,8$	$58,9 \pm 3,0$
	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
Хворі АГ з ІХС з нерегулярним прийомом, n=30	До лікування			
	$28,4 \pm 3,1$	$79,9 \pm 1,6$	$86,9 \pm 4,0$	$58,6 \pm 3,1$
	Після лікування			
	$15,3 \pm 2,7$	$109 \pm 2,7$	$85,0 \pm 2,1$	$58,4 \pm 1,9$
	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,09$
P між результатами лікування	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Зважаючи на це, ми провели аналіз ефективності лікування ділтіаземом в залежності від функціональних можливостей міокарда (табл. 3)

Показники потужності порогового навантаження у хворих артеріальною гіпертензією з ІХС в залежності від функціонального класу (M±m)

Хворі ІХС	Кількість хворих (n)	Потужність порогового навантаження (Вт)		P
		до лікування	після лікування	
Стенокардія II ФК	31	96±2,7	140±4,6	<0,01
Стенокардія III ФК	28	41,8±3,3	60,1±2,8	<0,01

Цей аналіз суттєво не пояснює різницю в антиангінальній дії препарату тому, що ділтіазем виявився однаково ефективним як у пацієнтів II ФК, так і в пацієнтів III ФК. Основними критеріями призупинки ВЕМ у хворих ІХС були: напади стенокардії, зміни ЕКГ (зміщення сегменту ST), яке поєднувалось із зна-

чим підвищенням АТ. Враховуючи, що майже у всіх хворих відмічалась гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), нами проведений аналіз ефективності лікування хворих ділтіаземом в залежності від типу гіпертрофії ЛШ (табл. 4)

Таблиця 4

Показники ефективності лікування хворих АГ асоційованою з ІХС ділтіаземом в залежності від типу гіпертрофії ЛШ (M±m)

Показники ефективності лікування	Хворі АГ з ІХС						Різниця між результатами лікування
	Хворі АГ з ІХС з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=39			Хворі АГ з ІХС з ексцентричним типом гіпертрофії, n=20			
	до лікування	після лікування	P	до лікування	Після лікування	P	
Кількість таблеток НГ за тиждень	26,9±2,7	12,0±1,8	<0,01	28,0±2,2	15,6±2,8	<0,05	>0,05
W, Вт	83,4±3,1	124,0±2,8	<0,01	82,0±4,2	155±2,6	<0,05	>0,05
ПД в спокої, умовні одиниці	86,2±4,0	85,5±3,2	>0,05	87,0±4,3	86,2±2,8	>0,05	>0,05
ФВ, %	59,7±3,0	58,1±4,2	>0,05	57,7±2,9	57,1±4,7	>0,05	>0,05

Незалежно від типу гіпертрофії ЛШ, в обох групах відмічали досить ефективну антиангінальну активність ділтіазема, що виражалась у зменшенні тижневої потреби в НГ, а також підвищенні показника порогового навантаження. Слід відмітити, що лікування хворих ділтіаземом покращує клінічний перебіг хво-

роби, гальмує прогресування хвороби, значно підвищує рівень порогових навантажень, зменшує порогову потребу міокарда в кисні не пригнічуючи його контрактильні властивості.

Підтвердженням цього є дані, що стосуються об'ємних показників гемодинаміки (табл. 5).

Таблиця 5

Показники гемодинаміки у хворих АГ з ІХС під впливом 10-тижневої монотерапії ділтіаземом (M±m)

Показники гемодинаміки	Хворі АГ з ІХС з ГХ, n=37		
	до лікування	після лікування	P
ЧСС, уд/хв	72,0±2,8	71,0±2,4	>0,05
АТ, мм.рт.ст.	167,0±4,4	115,6±3,1	<0,05
ПД, умовн. Од.	88,0±3,1	86,7±3,0	>0,05
КДО, см ³	138,1±3,2	136,5±4,2	>0,05
КСО, см ³	64,0±3,1	60,8±2,7	>0,05
ФВ, %	59,4±2,5	59,1±2,8	>0,05
Vcf c-1	1,03±0,04	1,02±0,03	>0,05

Основні гемодинамічні детермінанти – ЧСС, ПД, КДО, КСО і ФВ суттєво не змінювались.

Вивчення гемодинамічної структури діастоли дозволило встановити у обстежених хворих порушення

діастолічної функції за гіпертрофічним (у 35 осіб) та "псевдонормальним" (у 24 осіб) типом.

У хворих з гіпертрофічним типом діастолічної дисфункції встановлено подовження IVRT (з $69,0 \pm 1,4$ до $84,5 \pm 1,6$ мс, $P < 0,05$) та збільшення швидкості пізнього діастолічного наповнення (з $44 \pm 1,7$ до $65,7 \pm 1,6$ см/сек, $P < 0,05$). При цьому швидкість раннього діастолічного наповнення (з $70,9 \pm 1,0$ до $60,6 \pm 0,8$ см/сек, $P < 0,05$) та відношення E/A (з $1,60 \pm 0,03$ до $0,97 \pm 0,05$ умовн. од., $P < 0,05$) зменшувалися. Відмічено недостовірне збільшення ДТ (з $180,3 \pm 8,3$ до $191,0 \pm 9,7$ мс, $P > 0,05$).

При "псевдонормальному" типі наповнення відмічали наступні зміни: зменшувалися IVRT (з $67,1 \pm 1,7$ до $62,1 \pm 1,9$ мс, $P < 0,05$) та ДТ (з $181,2 \pm 10,0$ до $170,3 \pm 9,2$ мс, $P > 0,05$) і збільшувався показник E (з $71,3 \pm 1,5$ до $79,1 \pm 1,4$ см/сек, $P < 0,05$). Відношення E/A наближалось до нормальних показників (з $1,63 \pm 0,03$ до $1,54 \pm 0,05$ умовн. од., $P > 0,05$). Ці зміни свідчать про підвищення кінцево-діастолічного тиску в лівих відділах серця (ЛП та ЛШ).

Лікування ділтіаземом у хворих з гіпертрофічним типом діастолічної дисфункції достовірно зменшувало IVRT (з $84,5 \pm 1,6$ мс до $72,0 \pm 1,8$ мс, $P < 0,05$), не достовірно ДТ (з $191 \pm 9,7$ до $177 \pm 9,2$ мс, $P > 0,05$) і швидкість пізнього діастолічного наповнення (з $65,7 \pm 1,6$ до $58,9 \pm 1,4$ см/сек, $P < 0,05$). Під впливом ділтіазему зростала швидкість раннього діастолічного наповнення (з $60,6 \pm 0,8$ до $72,1 \pm 1,6$ см/сек, $P < 0,05$). Величина E/A також збільшувалася ($0,97 \pm 0,05$ до $1,20 \pm 0,03$ умовн. од., $P < 0,05$). Все це свідчить про ефективне гемодинамічне розвантаження ЛШ за рахунок зменшення переднавантаження – зниження тиску в лівих відділах серця.

При "псевдонормальному" типі діастолічної дисфункції відмічали такі гемодинамічні ефекти ділтіазему: збільшення IVRT (з $62,1 \pm 1,9$ до $82,7 \pm 2,0$ мс, P

$< 0,05$), зменшувалася E (з $79,1 \pm 1,4$ до $68,2 \pm 1,7$ см/сек, $P < 0,05$) та відношення E/A (з $1,54 \pm 0,05$ до $1,25 \pm 0,06$ умовн. од., $P < 0,05$). Відмічено тенденцію до збільшення A (з $51,2 \pm 1,6$ до $57,0 \pm 1,3$ см/сек, $P > 0,05$) та ДТ (з $170,3 \pm 9,2$ до $181,0 \pm 8,6$ мс, $P > 0,05$).

Таким чином, монотерапія хворих АГ з ІХС ділтіаземом покращує діастолічну дисфункцію ЛШ наближуючи її до нормальних показників. Враховуючи, що у хворих АГ з ІХС порушення діастолічної функції ЛШ випереджує порушення систолічної функції, а клінічне покращення після лікування ділтіаземом ґрунтувалось, в основному, на позитивній динаміці маркерів діастолічної дисфункції, то останні можна використовувати як критерії ефективності лікування таких пацієнтів. Такі зміни гемодинамічних детермінант, за механізмом дії, наближують ділтіазем більше до дигідропіридинів, ніж до фенілалкаламінів.

Отже, позитивний вплив ділтіазему при 10-тижневому лікуванні хворих АГ з ІХС на клініко-гемодинамічні показники, в більшій мірі, реалізується через вазодилатуючий ефект як через негативну інотропну дію.

Висновки. Таким чином, спираючись на дані проведеного дослідження, можна дійти наступних висновків.

1. У хворих АГ з ІХС в однаковій мірі зустрічається порушення діастолічної функції як по гіпертрофічному, так і по "псевдонормальному" типу.
2. Ділтіазему властиві висока клінічна ефективність і безпечність, що робить його препаратом вибору в лікуванні артеріальної гіпертензії в поєднанні з ІХС.
3. Висока клінічна ефективність ділтіазему зумовлена позитивними змінами гемодинаміки, що виражаються в наблизенні показників діастолічної дисфункції до норми, не впливаючи суттєво на інотропні властивості міокарда ЛШ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Применение дилтиазема в лечении и вторичной профилактике у больных с острыми формами ишемической болезни сердца // Укр. мед. часопис. - 1999. - №2 (10). - С. 97-100.
2. Андреев Н.А. Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. - М.: Фармединформ, 1995. - 161 с.
3. Безродная Л.Б. Применение дилтиазема при длительной терапии гипертонической болезни и его влияние на систолическую функцию левого желудочка сердца // Укр. кардіол. журн. - 1999. - №3. - С. 53-55.
4. Бобров В.О., Жаринов О.Й. Антагонисты кальция: фармакокінетичні особливості і клінічне застосування // Укр. кардіол. журн. - 1998. - №3. - С. 5-11.
5. Henry P.D. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem // Am. J. Cardiol. - 1980. - Vol. 46, №6. - P. 1047-1058.
6. Горчакова Н.А., Близнюк-Ходоровская О.И. Клиническая фармакология дилтиазема. Возрастные аспекты // Укр. кардіол. журн. - 1998. - №11. - С. 69-76.
7. Дегтерева О.В., Бардин Е.В. Блокаторы кальциевых каналов в лечении ишемической болезни сердца // Медицинские новости. - 1998. - №9. - С. 16-23.
8. Epstein M. The calcium antagonists controversy: The emerging importance of drug formulation as a determinant of risk // Amer. J. Cardiology. - 1997. - Vol. 79, №10A. - P. 9-19.
9. Echizen H., Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem // Clin. Pharmacokinet. - 1986. - Vol. 11, №3. - P. 425-449.
10. Иванов Ю.Я. Антихолинэстеразное действие блокаторов кальциевых каналов: дилтиазема, верапамила и нифедипина // Докл. Росс. АН. - 1998. - Т. 359, №3. - С. 413-414.
11. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н. Антагонисты кальция – препараты первой линии в современной кардиологии // Терапевт. арх. - 1997. - №1. - С. 74-78.

12. Lee K.S., Tsien R.W. Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D600, diltiazem and nitrendipine in single dialysed heart cells //Nature.- 1983.- Vol. 302, №5911.- P. 790-794.
13. Нетяженко В.З., Колодченко Є.В. Блокатори кальцієвих каналів //Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія.- 1997.- №2.- С. 140-151.
14. Нетяженко В.З., Колодченко Є.В. Нові напрямки в лікуванні гіпертензії блокаторами кальцієвих каналів //Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія.- 1997.- №2.- С. 236-239.
15. Ольбинская Л.И. Антагонисты кальция в кардиологической практике //Кардиология.- 1990. – Т. 30, №12.- С. 100-103.
16. Opie L.H. Pharmacological differences between calcium antagonists //Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18 (Suppl. A.). – P. 71-79.
17. Ono H., Kimura M., Effect of Ca²⁺ – antagonistic vasodilators, diltiazem, nifedipine, and verapamil on platelet aggregation in vitro //Arzheim. Forsch. – 1981.- Vol. 31-2, №7.- P. 1131-1134.
18. Zanchetti A. Role of calcium antagonists in systemic hypertension //Amer J. Cardiology. – 1987. – Vol. 59, №3.- P. 130B-136B.

SUMMARY**CLINICO-HEMODYNAMYKS EFFECTS OF THE DILTIAZEM IN PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION CONNECTED WITH ISHEMIC DISEASE****Netyaschenko V.Z., Kishko M.V., Bichko M.V.**

In this research was light up the high clinical effectivity of the diltiazem in patient with arterial hypertension, connected with ischemic heart disease.

Monotherapy with the diltiazem had not influenced on the contractive quality of the left ventricle.

Therapy with the diltiazem considerably improve the diastolic function of the left ventricle and approach if to the standart.

These changes are expressed in the decreasing of pre – load, also indirectly indicates the decreasing of the last – diastolic pressure at the left ventricle.

Key words: arterial hypertension, angina pectoris, central hemodynamics, diastolic dysphunction, diltiazem.