

УДК 616.12-008.331.1:616.127-005.8:615-015

**КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ЕФЕКТИ ЛЕРКАНІДИПІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ****Бичко М.В.***Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ; Ужгородський національний університет*

**РЕЗЮМЕ:** в дослідженні показана висока клінічна ефективність лерканідипіну у пацієнтів з АГ у поєднанні зі стенокардією. Монотерапія лерканідипіном суттєво не впливала на насосну функцію лівого шлуночка. Лікування лерканідипіном приводило до покращення діастолічної функції лівого шлуночка наближуючи її до норми. Ці зміни виражались у зменшенні педнавантаження, що опосередковано свідчить про зменшення кінцево – діастолічного тис-ку в лівому шлуночку.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, стенокардія, центральна гемодинаміка, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, лерканідипін

**Вступ.** Проблема артеріальної гіпертензії – це важлива медико-соціальна проблема. Артеріальна гіпертензія (АГ) є основним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, інсультів, ниркової недостатності, атеросклеротичних уражень периферичних артерій та прогресування хронічної серцевої недостатності. Економічні втрати внаслідок тимчасової втрати працездатності, інвалідності та передчасної смертності від АГ та її ускладнень перевищують 2 млрд гривень щороку. В цю суму, звичайно, не включені витрати пов'язані з лікуванням та реабілітацією цих пацієнтів [1, 2, 3]. Успіхи фундаментальних наук дали змогу вивчати та проводити лікування артеріальної гіпертензії на молекулярно-клітинному рівні. Вивчення іонних каналів, зокрема тих, які забезпечують проникнення іонів кальцію в клітину, дало змогу створити принципово нову групу лікарських засобів – антагоністів кальцію (АК), які блокують кальцієві канали.

Тепер обговорюються результати нових багатоцентрових досліджень, в яких порівнюють ефективність лікування хворих на АГ так званими старими (діуретиками і бетаадреноблокаторами) і новими (антагоністами кальцію та інгібіторами АПФ). Згідно з даними найновіших метааналізів ефективності чотирьох вказаних класів ліків, принципової різниці між ними немає: всі препарати забезпечували зниження ризику розвитку осно-

вних ускладнень АГ (в т. ч. інсульту) з благоприємним впливом на показник загальної смертності.

Важливим висновком експертів ВООЗ є твердження, що АК не рекомендовано застосувати як препарат першого вибору в країнах, де співвідношення захворюваності ІМ та інсультом складає 1:1 і менше. В країнах Східної Європи це відношення складає приблизно 1:3, тобто призначення АК як препаратів першого вибору має деякі переваги. Більше того, деякі експерти, опираючись на результати останніх багатоцентрових досліджень, заперечують перевагу бетаблокаторів над АК при лікуванні АГ, і особливо при лікуванні пацієнтів АГ зі стенокардією.

За останні два-три роки АК знову знайшли своє широке застосування, особливо після кардіохірургічних втручань (операції АКШ, стентування, балонна ангіопластика) [2, 3, 7].

Однією з причин росту популярності АК є висока клінічна ефективність, що проявляється їх антигіпертензивними та антиішемічними ефектами, покращенням діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) у гіпертензивних хворих та хворих на ішемічну хворобу.

Особливої уваги серед АК заслуговує такий новий представник дигідропіридинового ряду, як лерканідипін (відомий під фармацевтичною торговою назвою “леркамен”). У доступній нам літературі, крім високої клінічної ефективності, ми не

знайшли якихось відомостей, що пояснюють суть та особливості дії цього препарату.

Враховуючи все вищеописане, нами проведено власне дослідження.

**Мета дослідження** – вивчення клінічних та гемодинамічних ефектів лерканідипіну у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з ІХС, у осіб із збереженою систолічною функцією ЛШ, при наявності діастолічної дисфункції лівого ЛШ.

**Матеріали та методи.** Дослідження охоплює 37 хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з ІХС, яким проводили лікування лерканідипіном. З них: 19 хворих – з гіпертонічною хворобою I стадії, 18 – з гіпертонічною хворобою II стадії. Анамнез хвороби на момент дослідження хворих коливався від 2,7 до 9 років. У 20 хворих відзначали стенокардію напруги II функціонального класу (ФК), у 17 – стенокардію III ФК. Клінічну ефективність оцінювали за зниженням артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів та зменшенням кількості нападів стенокардії на 30% і більше (позитивний антиангінальний ефект). Позитивний ергометричний ефект розцінювали як приріст потужності (W) порогового навантаження на один ступінь (25 Вт). Показники гемодинаміки вивчали методом ехокардіографії. Гіпертрофію ЛШ констатували згідно з рекомендаціями A. Canau et al. [9]. Для аналізу структурно-функціонального стану серця вивчали такі показники: передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), ЛШ (кінцево-сistolічний розмір (КСР), кінцево-діастолічний розмір (КДР), товщина лівошлуночкової перетинки (ТМШП), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗЛШ), розраховували кінцевосistolічний об'єм (КСО), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), фракцію викиду (ФВ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), відносну товщину стінки (ВТС). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою R.V. Devereux 1995. ІММЛШ розраховували як відношення ММЛШ до площі (S), яке визначали по таблиці Дюбуа. Виділяли три типи геометрії ЛШ: но-

рмальна геометрія – ІММЛШ < 125 г/м<sup>2</sup>, ВТС < 0,45; ексцентрична гіпертрофія ЛШ: ІММЛШ > 125 г/м<sup>2</sup>, ВТС < 0,45; концентрична гіпертрофія: ІММЛШ > 125 г/м<sup>2</sup>, ВТС > 0,45. Контрольну групу склали 20 здорових осіб того ж віку, що і хворі. Всім хворим проводили добовий моніторинг ЕКГ та АТ. Добовий моніторинг АТ проводили на апаратах АВРМ-02 та АВРМ-04-Meditech (Угорщина). Протокол включав вимірювання АТ кожні 15 хв денний період (з 6 до 23 г) та кожні 30 хв у нічний період (з 23 до 6 г). Оцінку антигіпертензивної дії препарату проводили згідно із загальноприйнятою методикою.

Дослідження діастолічної функції серця проводили методом доплерокардіографії. Визначали такі показники: період ізоволічного розслаблення (IVRT), максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (Е), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (ДТ), максимальну швидкість пізнього діастолічного наповнення (А) та відношення Е/А.

Лікування лерканідипіном призначали у вигляді монотерапії протягом десяти тижнів, шляхом підбору індивідуальної дози. При відсутності зниження АТ до цільових рівнів систолічного та діастолічного АТ дозу препарату збільшували з 5 мг до 10 мг. Досліджувані показники визначали до призначення лерканідипіну та через 10 тижнів прийому препарату.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В цілому по групі монотерапія хворих протягом 10 тижнів призводила до зменшення числа нападів стенокардії (потреба в нітрогліцерині (НГ) за тиждень зменшилась більш як у 2,4 разу), підвищувала потужність порогового навантаження, зменшувала порогову потребу міокарда в кисні, що виражалось у зниженні подвійного добутка (ПД) на висоті навантаження суттєво не впливаючи на насосну функцію ЛШ, що виражалось у відсутності зміни показника ФВ (табл.1).

Таблиця 1

Клініко-інструментальні показники ефективності лікування хворих на АГ з ІХС лерканідипіном (M±m)

Етапи дослідження	Показники ефективності лікування				
	Кількість таблеток НГ за тиждень	Потужність (W), Вт	ПД в спокої, умовні одиниці	ПДп (порогового навантаження), умовні одиниці	ФВ, %
Хворі АГ з ІХС До лікування	28,7±2,3	81,9±3,0	87,1±6,2	175±4,8	59,5±2,4
Хворі АГ з ІХС після лікування	12,4±2,5	124,2±2,8	88,0±2,9	151±4,5	58,6±3,7
P	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05

Критерії припинення тесту з ДФН також суттєво не відрізнялись, вони виражались у депресії ST, типовому нападі стенокардії в поєднанні з підйомом АТ (у половини хворих). Побічних ефектів від

лерканідипіну у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ІХС ми також не спостерігали. АТ знижувався до цільових рівнів. Зниження АТ у більшості хворих проходило без суттєвого збіль-

шення ЧСС. І тільки у 4 хворих спостерігалась антигіпертензивна дія препарату на тлі тахікардії. Важливе значення для ефективності лікування, на нашу думку, має початковий функціональний стан міокарда.

В таблиці 2 наведено дані ефективності курсового лікування хворих лерканідипіном у залежності від важкості перебігу хвороби.

Лікування лерканідипіном значно покращує перебіг хвороби, підвищуючи рівень потужності порогового навантаження однаковою мірою як у

хворих на стенокардію II ФК, так і у пацієнтів III ФК.

У більшості хворих на АГ з ІХС спостерігали гіпертрофію ЛШ (у 33 із 37 хворих). Тільки у чотирьох хворих з АГ, поєднаною з ІХС, гіпертрофія ЛШ була відсутня. Це явище можна пояснити, на нашу думку, підвищеними інотропними властивостями міокарда та відносно короткостроковим анамнезом АГ у цих пацієнтів.

В таблиці 3 представлено результати вивчення клінічної ефективності лерканідипіну у хворих на АГ з ІХС у залежності від типу гіпертрофії ЛШ.

Таблиця 2

Показники потужності порогового навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію з ІХС у залежності від функціонального класу ( $M \pm m$ )

Хворі на АГ з ІХС	Кількість хворих (n=37)	Потужність порогового навантаження, W (Вт)		P
		До лікування	Після лік ваня	
Стенокардія II ФК	20	101,4±4,1	149,0±3,8	<0,01
Стенока дія III ФК	17	54,4±3,5	74,5±2,8	<0,05

Частота концентричного та ексцентричного типів гіпертрофії ЛШ була приблизно однакова (19 проти 14 хворих). Згідно з літературними даними, у хворих з АГ це співвідношення складає 4:1 [4,

13, 19, 22]. Приєднання до АГ ІХС призводить до збільшення частоти ексцентричної гіпертрофії ЛШ, а також до ризику розвитку дилатації ЛШ – підвищення ІКДР (індекс дилатації ЛШ) [9, 10].

Таблиця 3

Клініко-інструментальні показники ефективності лікування хворих лерканідипіном у залежності від типу гіпертрофії ЛШ ( $M \pm m$ )

Показники ефективності лікування	Хворі з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=19			Хворі з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=14		
	До лікування	Після лік ання	P	До лі ання	Після лік ваня	P
Кількість таблеток НГ за тиждень	27,1±1,5	12,0±2,0	<0,01	29,7±3,3	15,9±2,7	<0,01
W, Вт	79,9±2,0	135±4,1	<0,01	83,1±3,6	121±3,4	<0,01
ПДс (в спокої), овні одиниці	87,6±2,4	86,8±1,5	>0,05	87,3±2,7	88,9±2,5	>0,05
ФВ, %	59,0±1,5	58,9±1,8	>0,05	58,9±1,7	58,7±1,9	>0,05

Аналіз таблиці 3 вказує на позитивну динаміку показників. Незалежно від типу гіпертрофії ЛШ, в обох групах клінічна ефективність лерканідипіну була високою, що виражалось у зменшенні потреби в НГ протягом тижня і підвищенні рівня потужності порогового навантаження. Критерії зупинки тесту з ДФН суттєво не змінювались і виражались в депресії сегмента ST у нападах стенокардії в поєднанні з підйомом АТ.

Виконання хворими більш високих порогових навантажень, після лікування лерканідипіном, проходило на тлі позитивних змін гемодинаміки (табл. 4).

Відзначаємо позитивну тенденцію об'ємних показників ЛШ (КДО, КСО) на тлі практично не змінених ФВ, Vcf та ПД. Виразений антигіпертензивний ефект спостерігали на тлі не зміненої ЧСС (без активації симпато-адреналової системи).

Пояснити високу клінічну ефективність лерканідипіну у хворих на АГ з ІХС неможливо виходячи з цих даних.

Вивчення гемодинамічної структури діастолі (за даними трансмітрального кровотоку: величин E, A, E/A, IVRT, ДТ) дозволило встановити у обстежених хворих, порушення діастолічної функції за гіпертрофічним (у 18 осіб) та "псевдонормальним" (у 19 осіб) типом.

Показники центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на АГ асоційовану з ІХС під впливом лікування лерканідипіном ( $M \pm m$ )

Показники гемодинаміки	Хворі на АГ асоційовану з ІХС		
	До лікування	Після лікування	P
ЧСС, уд./хв	71,8±2,6	72,4±3,7	>0,05
АТ, мм рт.ст.	168,2±5,0	118,4±3,5	<0,02
ПД, умов./од.	90,3±3,9	88,7±2,7	>0,05
КДО, см <sup>3</sup>	145,9±3,4	142,1±3,5	>0,05
КСО, см <sup>3</sup>	74,9±3,2	71,7±2,9	>0,05
ФВ, %	59,7±2,5	59,2±3,1	>0,05
Vcf, с-1	1,20±0,06	1,20±0,05	>0,05

У хворих із гіпертрофічним типом діастолічної дисфункції встановлено подовження IVRT (82,7±1,9 відносно 68,2±1,4 мс,  $P < 0,05$ ) та збільшення швидкості пізнього діастолічного наповнення (64,6±1,7 відносно 43,4±1,7 см/сек,  $P < 0,05$ ). В той же час, швидкість раннього діастолічного наповнення (60,1±0,8 відносно 70,3±0,9 см/сек,  $P < 0,05$ ) та відношення E/A (0,97±0,8 відносно 1,67±0,06 умовн. од.,  $P < 0,05$ ) зменшувались.

Спостерігалось недостовірне збільшення ДТ (191,0±8,2 відносно 182,1±9,6 мс,  $P > 0,05$ ).

При "псевдонормальному" типі наповнення відзначали наступні зміни: зменшувались IVRT (62,4±2,5 відносно 66,7±1,8 мс,  $P < 0,05$ ) та ДТ (171,4±8,2 відносно 182,4±10,7,  $P > 0,05$ ) і збільшувався показник E (78,7±1,9 відносно 71,2±1,8 см/сек,  $P < 0,05$ ). Відношення E/A наближалось до нормальних показників (1,59±0,05 відносно 1,65±0,04 умовн. од.,  $P > 0,05$ ). Це орієнтує нас на підвищення кінцево-діастолічного тиску в лівих відділах серця (ЛП та ЛШ).

При лікуванні лерканідипіном протягом 10 тижнів відзначали як зменшення АТс, так і АДд. Середньодобовий АТс зменшився на 36,5±2,20 мм рт.ст., або на 20,1±0,8% від вихідного рівня ( $P < 0,05$ ), АДд – на 16,2±0,86 мм рт.ст., або на 15,1±0,8% ( $P < 0,05$ ). ЧСС при цьому не збільшувалась.

Монотерапія лерканідипіном у хворих із гіпертрофічним типом діастолічної дисфункції достовірно зменшувала IVRT (82,7±1,9 до 69,0±1,9 мс,  $P < 0,05$ ), ДТ (з 191,0±8,2 до 175,4±8,9 мс,  $P > 0,05$ ) і швидкість пізнього діастолічного наповнення (з 64,6±1,7 до 59,3±1,6 см/сек,  $P < 0,05$ ). Під впливом лерканідипіну достовірно зростала швидкість раннього діастолічного наповнення (з 60,1±0,8 до 71,4±1,2 см/сек,  $P < 0,05$ ). Величина E/A також збільшувалась (з 0,97±0,08 до 1,28 ±0,04 умовн. од.,  $P < 0,05$ ). Все це свідчить про гемодинамічне розвантаження ЛШ за рахунок зменшення, перш за все, переднавантаження – зниження тиску в лівих відділах серця.

При "псевдонормальному" типі діастолічної дисфункції відзначали наступні гемодинамічні

ефекти лерканідипіну: збільшення IVRT (з 62,4±2,5 до 84,5±1,7 мс,  $P < 0,05$ ), зменшувалась E (з 78,7±1,9 до 67,2±1,6 см/сек,  $P < 0,05$ ) та відношення E/A (з 1,59±0,05 до 1,24±0,06 умовн. од.,  $P < 0,05$ ). Відзначена тенденція до збільшення швидкості пізнього діастолічного наповнення (з 50,1±1,5 до 56,4 см/сек.;  $P > 0,05$ ) та ДТ (з 171,4±8,2 до 182,0±8,1 мс,  $P > 0,05$ ). Ці зміни розцінюються як позитивні, тобто показники гемодинаміки наближались до гіпертрофічного типу діастолічної дисфункції.

В нашому дослідженні, оцінюючи систолічну функцію за об'ємними показниками, а діастолічну – за трансмітральним кровотоком, ми звертаємо увагу на позитивні зміни у показниках, що характеризують порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ з ІХС під впливом лікування лерканідипіном, що є суттєвими.

Підсумовуючи все вищеописане та опираючись на дані проведеного дослідження, можна стверджувати, що лерканідипін є потужним антигіпертензивним засобом, який практично не викликає побічних ефектів. Паралельно проявлялась його антиішемічна дія, що виражалась у зменшенні нападів стенокардії, прирості потужності порогового навантаження без збільшення порогового ПД. Після монотерапії значно покращувались показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, що проявлялось у покращенні діастолічного наповнення ЛШ.

**Висновки.** 1. Лерканідипіну властиві висока клінічна ефективність і безпечність, що робить його препаратом вибору в лікуванні хворих на АГ з ІХС.

2. Клінічну ефективність лерканідипіну у хворих на АГ з ІХС із збереженою систолічною функцією ЛШ не можна пояснити впливом на об'ємні показники гемодинаміки.

3. Висока клінічна ефективність лерканідипіну зумовлена позитивними змінами гемодинаміки, що виражаються в нормалізації показників діастолічної дисфункції ЛШ. Ці зміни виражаються у зменшенні переднавантаження, а також опосередковано свідчать про зменшення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Г.Р. Гипотензивная терапия //Кардиология.- 1997.- №8.-С. 68-95.
2. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема: Методичний посібник.- К., 2002.-101 с.
3. Бобров В.О., Жарінов О.Й. Стандарти лікування артеріальної гіпертензії на основі досягнень доказової медицини узгоджені та суперечливі позиції //Укр. кардіол. журн.-2001.- №3 (Додаток).-С.6-14.
4. Грачов А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У., Мостовщиков С.Б. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертонией при различных типах геометрии левого желудочка //Кардиология.- 2000.-№3.- С. 31-37.
5. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Возрастные аспекты гипотензивного действия антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией //Кардиология.-1999.- Т. 39, № 11.- С. 18- 21.
6. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Пасхина О.Е. Новые лекарственные формы антагонистов кальция пролонгированного действия //Фармация.- 1995.- Т.4, №1.- С. 19-28.
7. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. – К.: Моріон, 2001.-176 с.
8. Рекомендації Українського товариства кардіологів та лікування артеріальної гіпертензії.- К.: Ін-т Кардіології АМН України, – 2001. – 54 с.
9. Canau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension //J. Amer. Coll. Cardiology.- 1992.- Vol. 12.- P.1550-1558.
10. Verdecchia P., et. al. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses //Amer J. Cardiology. – 1994.- Vol. 73.- P. 247-252.

## SUMMARY

**CLINICAL – HEMODYNAMICS EFFECTS OF LERKANIDYPIN IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH ANGINA PECTORIS**  
**Bychko M.V.**

In this research was light up the high clinical effectivity of the Lerkanidypin in patients with arterial hypertension combined with ischemic heart disease. Monotherapy with the Lerkanidypin had not influenced the contractive quality of the left ventricle. Therapy with the Lerkanidypin considerably improved the diastolic function of the left ventricle and approach in to the standart. These changes are expressed in the decreas of pre-load, they also indirectly indicate the dearis of the last-diastolic pressure in the left ventricle.

**Key words:** Arterial hypertension, Angina pactories, central hemodynamics, diastolic dysphunction, Lerkanidypin