
НАУКОВО-ДОСЛІДНА ГРУПА:

Рішко М.В.

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри госпітальної терапії
ДВНЗ УжНУ, Україна

Бичко М.В. 

Доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної терапії
ДВНЗ УжНУ, Україна

Когутич І.І. 

Доцент кафедри госпітальної терапії
ДВНЗ УжНУ, Україна

Устич О.В. 

канд. мед. наук, асистент кафедри госпітальної терапії
ДВНЗ УжНУ, Україна

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕРКАНІДИПІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

***Анотація.** В цьому дослідженні показана висока клінічна ефективність застосування лерканідипіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією асоційованою із ішемічною хворобою серця. Клінічна ефективність пов'язана з позитивними змінами гемодинаміки, і виражалась в нормалізації показників діастолічної функції лівого шлуночку, що опосередковано свідчить про зменшення кінцево-діастолічного тиску.*

Вступ. Революція в лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) пов'язана з відкриттям антагоністів кальцію (АК). Першим клінічно застосованим препаратом був верапаміл (1962 рік). Пізніше, в 1967 р., А. Флекенштейн повідомив про відкриття принципово нової групи препаратів - АК (він відокремив їх від β -адреноблокаторів). З тих пір, в різний період відношення до АК змінювалось.

За останні роки АК знайшли своє широке застосування, особливо після кардіохірургічних втручань (операції АКШ, МКШ, стентування, балонна ангіопластика) [1,3,]. Однією з причин росту популярності АК є метаболічна нейтральність та покращення діастолічної функції лівого шлуночку (ДФЛШ) у гіпертензивних хворих та хворих ішемічною хворобою.

Дані багатьох досліджень вказують на особливу ефективність АК з групи дигідропіридинових похідних для зменшення ризику інсультів [1,2,4,5,6,].

Особливою популярністю серед АК користується такий представник дигідропіридинового ряду III покоління як лерканідипін (відомий як "леркамен".. Для нього характерна висока передбачувана ефективність та стабільність концентрації в плазмі (24-36 год.), що робить непотрібним створення ретардних форм. [1,2,3,].

Антигіпертензивна ефективність монотерапії лерканідипіном при м'якій та помірній АГ відповідає такій як для інших базисних антигіпертензивних препаратів, іноді навіть краща і може досягати 60-75%. На фоні терапії спостерігається покращення добового

профілю артеріального тиску (АТ); при тривалому застосуванні (>4-6 міс) розвивається регресія гіпертрофії лівого шлуночку (ЛШ). Одним із важливих ефектів препарату, підтверженими в ряді масштабних досліджень, є зниження ризику розвитку мозкових інсультів у осіб з АГ. При ІХС лерканідипін знаходить застосування у хворих з стабільною та варіантною стенокардією. У хворих ІХС препарат проявляє коронародилатуючу дію, що збільшує доставку крові до міокарда, зменшує загальний периферичний опір судин. Крім того, лерканідипін володіє антиатеросклеротичною дією. Клінічні ефекти цього препарату при ІХС включають зменшення кількості, і тривалості ангінальних епізодів та епізодів безбольової ішемії міокарда; при цьому антиангінальна дія більш виражена в порівнянні з рядом інших АК (дослідження CAPPE-II, 2002).

Враховуючи наявні літературні дані, нами проведено власне дослідження.

Мета дослідження: Вивчення клінічних і гемодинамічних ефектів лерканідипіну у хворих артеріальною гіпертензією, асоційованою з ІХС, у осіб із збереженою систолічною функцією ЛШ.

Матеріал та методи. Дослідження охоплює 55 хворих артеріальною гіпертензією, асоційованою з ІХС, яким проводили лікування леркадипіном. З них: 29 хворих – з гіпертонічною хворобою I стадії, 26 – з гіпертонічною хворобою II стадії. У 27 хворих відмічали стенокардію напруги II функціонального класу (ФК), у 28 - стенокардію III ФК, з них жінок було 27 (49,6 %), чоловіків – 28 (50,1%) віком від 34 до 73 років (у середньому $63,1 \pm 3,2$ роки). Критеріями виключення були: гострі коронарні синдроми, симптоматична АГ, наявність в анамнезі інфаркту міокарда, стентування або коронарного шунтування, цукрового діабету. В якості базової всі хворі отримували стандартну терапію еналаприлом 20 мг на добу, симвастатином 10 мг на добу і ацетилсаліциловою кислотою 100 мг на добу. Дози препаратів не змінювалися протягом двох місяців до включення в дослідження.

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. Capau et al. [7]. Для аналізу структурно-функціонального стану серця вивчали такі показники: передньо-задній розмір ЛП, ЛШ (КСР, КДР, ТМШП, ТЗСЛШ), розраховували КСО, КДО, ФВ, ІММЛШ, ВТС. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою R.V. Devereux 1995. ІММЛШ розраховували як відношення ММЛШ до площі тіла (S), яке визначали по таблиці Дюбуа. Виділяли три типи геометрії ЛШ: нормальна геометрія - ІММЛШ < 125 г/м², ВТС < 0,45; ексцентрична гіпертрофія ЛШ: ІММЛШ > 125 г/м², ВТС < 0,45; концентрична гіпертрофія: ІММЛШ > 125 г/м², ВТС > 0,45. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Дослідження діастолічної функції серця проводили методом доплер-ехокардіографії. Визначали такі показники: період ізовольомічного розслаблення (IVRT), максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (E), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT), максимальну швидкість пізнього діастолічного наповнення (A) та відношення E/A.

Після стабілізації гемодинамічних показників (використовували інгібітори АПФ, сечогінні), призначали лікування лерканідипіном протягом десяти тижнів. При відсутності зниження АТ до цільових рівнів систолічного та діастолічного АТ дозу препарату збільшували з 10 мг до 20 мг. Досліджувані показники визначали до призначення лерканідипіну та через 10 тижнів прийому препарату.

Результати досліджень та їх обговорення. Середній САТ та ДАТ після лікування лерканідипіном 10мг (n=30) до початку лікування складав 163/100 мм рт.ст., а після лікування 10 тижнів знизився до 127/83 мм рт.ст. Зниження середнього САТ та ДАТ в групі

лікування лерканідипіном 10 мг було розцінено як статистично достовірно ($p < 0,005$). Середній САТ та ДАТ в групі лікування лерканідипіном 5 мг ($n=23$) до початку лікування знижилось до 125/81 мм рт.ст. ($p < 0,005$).

В цілому по групі, терапія хворих протягом 10 тижнів призводила до зменшення числа нападів стенокардії (потреба в нітрогліцерині (НГ) за тиждень зменшилась більш як у два рази), підвищувала потужність порогового навантаження (W), зменшувала порогову потребу міокарда в кисні (ПД) суттєво не впливаючи на контрактильність міокарда (табл. 1).

Критерії припинення тесту з ДФН також суттєво не відрізнялись. Побічних ефектів від лерканідипіну у хворих артеріальною гіпертензією в поєднанні з ІХС ми також не відмічали. АТ знижувався до цільових рівнів у 88% хворих.

Таблиця 1

**Клініко-інструментальні показники ефективності лікування хворих
АГ з ІХС лерканідипіном ($M \pm m$)**

Етапи дослідження	Показники ефективності лікування				
	Кількість таблеток НГ за тиждень	Потужність (W), Вт	ПД в спокої, умовні одиниці	ПДп (порогов. навантажен.), умов. од.	ФВ, %
Хворі АГ з ІХС До лікування	28,6 \pm 2,3	82,1 \pm 3,0	87,1 \pm 6,2	178 \pm 5,8	59,2 \pm 2,4
Хворі АГ з ІХС після лікування	12,8 \pm 2,5	123,7 \pm 2,8	86,0 \pm 2,9	149 \pm 4,5	59,6 \pm 3,7
P	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05

Важливе значення для ефективності лікування має початковий функціональний стан міокарда, тобто функціональний клас стенокардії.

В таблиці 2 наведено дані ефективності курсового лікування хворих лерканідипіном в залежності від важкості перебігу хвороби (супутньої ішемічної хвороби серця).

Лікування лерканідипіном значно підвищує рівень потужності порогового навантаження (W) як у хворих АГ з стенокардією II ФК, так і у пацієнтів з III ФК

Таблиця 2

Показники ефективності лікування хворих артеріальною гіпертензією з ІХС в залежності від важкості ІХС

Хворі АГ з ІХС	Кількість хворих (n=55)	Потужність порогового навантаження, W (Вт)		P
		До лікування	Після лікування	
Стенокардія II ФК	27	100,2 \pm 4,1	149,0 \pm 3,8	<0,01
Стенокардія III ФК	28	49,4 \pm 2,3	74,5 \pm 2,8	<0,05

У більшості хворих АГ з ІХС відмічали гіпертрофію ЛШ (у 49 з 55 хворих). Тільки у 6 хворих з АГ, поєднаною з ІХС, гіпертрофія ЛШ була відсутня. Це явище можна пояснити підвищеними інотропними властивостями міокарда та відносно короткостроковим анамнезом АГ у цих пацієнтів.

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

Частота концентричного та ексцентричного типів гіпертрофії ЛШ була приблизно однакова (27 проти 24 хворих). Згідно літературних даних, у хворих з АГ це співвідношення складає 4:1. Приєднання до АГ ішемічної хвороби серця призводить до збільшення частоти ексцентричної гіпертрофії ЛШ, а також до ризику розвитку дилатації ЛШ - підвищення ІКДР (індекс дилатації ЛШ) [4,6,7].

Таблиця 3

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

Показники ефек-сті лікування	Хворі з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=27			Хворі з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=24		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
К-сть табл.НГ за тиждень	25,7±1,5	11,9±2,0	<0,01	28,4±3,1	15,7±1,8	<0,01
W, Вт	78,7±2,0	134±4,1	<0,01	83,1±3,6	119±3,1	<0,01
ПДспокою ум.од.	87,0±2,1	86,8±1,5	>0,05	86,3±2,2	88,9±1,5	>0,05
ФВ, %	59,0±	58,8±1,8	>0,05	58,9±1,5	58,7±1,9	>0,05

Аналіз таблиці 3 показує на позитивну динаміку показників. Не залежно від типу гіпертрофії ЛШ, в обох групах, клінічна ефективність леркандипіну була високою, що виражалось у зменшенні потреби в НГ протягом тижня і підвищенні рівня потужності порогового навантаження (W). Критерії зупинки тесту з ДФН суттєво не змінювались.

Виконання хворими на АГ асоційовану із ІХС більш високих порогових навантажень, після лікування леркандипіном, проходило на фоні незначних змін детермінант центральної гемодинаміки (табл. 4).

Відмічаємо позитивну тенденцію об'ємних показників ЛШ (КДО, КСО) на фоні, практично, не змінених ФВ, Vcf та ПД. Виражений антипертензивний ефект спостерігали на фоні не зміненої ЧСС (без активації симпато-адреналової системи).

Пояснити високу клінічну ефективність леркандипіну у хворих АГ з ІХС, у нашому дослідженні, виходячи з даних змін вказаних показників гемодинаміки неможливо.

Таблиця 4

Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих АГ асоційованою з ІХС під впливом лікування леркандипіном ($M \pm m$)

Показники гемодинаміки	Хворі АГ асоційованою з ІХС		
	До лікування	Після лікування	P
ЧСС, уд./хв.	71,9±2,5	72,1±3,1	>0,05
АТ, мм рт.ст.	161,2±5,0	127,4±3,8	<0,02
ПД, умов./од.	90,1±3,7	88,1±2,9	>0,05
КДО, см ³	145,7±3,4	141,8±3,7	>0,05
КСО, см ³	74,8±3,1	71,2±2,8	>0,05
ФВ, %	59,2±2,4	59,1±3,0	>0,05
Vcf, с ⁻¹	1,19±0,04	1,20±0,04	>0,05

Вивчення гемодинамічної структури діастолі дозволило встановити у обстежених хворих, порушення діастолічної функції за гіпертрофічним (у 29 осіб) та "псевдонормальним" (у 26 осіб) типом.

У хворих з гіпертрофічним типом діастолічної дисфункції встановлено подовження IVRT (82,3±1,7 відносно 68,3±1,3 мс, P<0,05) та збільшення швидкості пізнього

діастолічного наповнення ($64,2 \pm 1,5$ відносно $43,0 \pm 1,6$ см/сек, $P < 0,05$). В той же час, швидкість раннього діастолічного наповнення ($60,2 \pm 0,9$ відносно $70,5 \pm 0,9$ см/сек, $P < 0,05$) та відношення E/A ($0,96 \pm 0,6$ відносно $1,65 \pm 0,04$ умовн. од., $P < 0,05$) зменшувались. Відмічено недостовірне збільшення DT ($190,0 \pm 8,2$ відносно $181 \pm 9,7$ мс, $P > 0,05$).

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

При лікуванні лерканідипіном протягом 10 тижнів відмічали як зменшення АТс, так і АТд. Середньодобовий АТс зменшився на $36,5 \pm 2,20$ мм рт. ст., або на $20,1 \pm 0,8\%$ від вихідного рівня ($P < 0,05$), АТд - на $26,2 \pm 0,86$ мм рт. ст., або на $18,1 \pm 0,8\%$ ($P < 0,05$). ЧСС при цьому не збільшувалася.

Терапія лерканідипіном у хворих з гіпертрофічним типом діастолічної дисфункції достовірно зменшувала IVRT ($82,3 \pm 1,7$ до $69,0 \pm 1,9$ мс, $P < 0,05$), не дуже суттєво - DT (з $190,0 \pm 8,2$ до $175,4 \pm 8,9$ мс, $P > 0,05$) і швидкість пізнього діастолічного наповнення (з $64,2 \pm 1,5$ до $59,3 \pm 1,6$ см/сек, $P < 0,05$). Під впливом лікування лерканідипіном достовірно зростала швидкість раннього діастолічного наповнення (з $60,2 \pm 0,9$ до $71,4 \pm 1,2$ см/сек, $P < 0,05$). Величина E/A також збільшувалась (з $0,96 \pm 0,06$ до $1,28 \pm 0,04$ 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 відмічали наступні гемодинамічні ефекти лерканідипіну: збільшення IVRT (з $62,4 \pm 2,5$ до $84,5 \pm 1,7$ мс, $P < 0,05$), зменшувалась E (з $78,7 \pm 1,9$ до $67,2 \pm 1,6$ см/сек, $P < 0,05$) та відношення E/A (з $1,59 \pm 0,05$ до $1,24 \pm 0,06$ умовн. од., $P < 0,05$). Відмічена тенденція до збільшення швидкості пізнього діастолічного наповнення (з $50,1 \pm 1,5$ до $56,4 \pm 2,7$ см/сек.; $P > 0,05$) та DT (з $171,4 \pm 8,2$ до $182,0 \pm 8,1$ мс, $P > 0,05$). Ці зміни розцінюються як позитивні, тобто показники гемодинаміки наближались до гіпертрофічного типу діастолічної дисфункції.

Підсумовуючи вищесказане констатуємо, що лікування хворих АГ з ІХС лерканідипіном призводить до покращення діастолічної дисфункції ЛШ, наближуючи її до нормальних показників.

В літературі описані, в основному, дані, що стосуються покращення систолічної функції ЛШ у хворих АГ та ІХС під впливом терапії лерканідипіном [1,2,4,6]. В нашому дослідженні, оцінюючи систолічну функцію за об'ємними показниками, а діастолічну - за трансмітральним кровоплином, ми констатуємо перевагу у механізмі терапевтичної дії лерканідипіну у гіпертензивних хворих значимості нормалізації діастолічного тиску в ЛШ.

Відмічаємо безпечність лікування лерканідипіном, що свідчить про відсутність побічних ефектів.

Проведене дослідження показало, що лерканідипін в дозах 10 мг є ефективним препаратом для терапії АГ, добре переноситься, а також може бути ідеальною замісною терапією для пацієнтів з периферичними набряками, при застосуванні амлодипіну.

Аналізуючи дані багатоцентрових досліджень та враховуючи результати нашого дослідження можна з високою ймовірністю стверджувати про позитивні впливи в застосуванні лерканідипіну, а конкретно препарату під назвою леркамен, що виробляється фармакологічною компанією BERLIN –CHEMIE MENARINI.

Враховуючи що АК є майже ідеальними препаратами для комбінованої терапії, які можна застосовувати в поєднанні з інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів АРА, сечогінними препаратами то безумовно лерканідипін (леркамен) має перспективи.

Висновки. Таким чином, можна зробити наступні висновки:

1. Леркандипіну властива висока клінічна ефективність і безпечність, що робить його препаратом вибору в лікуванні низькоренівмістних артеріальних гіпертензій в поєднанні з ішемічною хворобою серця.

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

3. Застосування терапії хворих на АГ асоційованою із ІХС леркандипіном у пацієнтів високого ризику значно зменшує ризик кардіоваскулярних ускладнень.

Список використаних джерел:

1. Бичко М.В. Антагоністи кальцію в кардіологічній практиці. Досягнення та проблеми / М.В.Бичко / – Ужгород: Ліра – 2001. – 217 с.
2. Бичко М.В. Антагоністи кальцію в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію асоційовану із ішемічною хворобою серця / М.В.Бичко/ – Ужгород: Ліра – 2010. – 397 с.
3. Грачев А.В. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных типах геометрии левого желудочка / А.В.Грачев, С.Б.Мостовщиков, А.Л.Аляви, Г.У.Ниязова //Кардиология. – 2000. – №3. – С.31–37
4. Лазарев П.А. Лерканидипин - новые перспективы клинического применения. //Heals-medix.com/articles/liki-ukr/2015-03-25/4/pdf
5. Нетяженко В.З., Бичко М.В., Вайда М.Ф. Спосіб оцінки ефективності лікування леркандипіном хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією. //Патент на корисну модель № 27060 від 10.10.2007. Власник патенту Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця
6. Трисветова Е.Л. Эффективность лерканидипина в снижении риска развития осложнений при артериальной гипертензии. //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2015, №11(2)-С.202-208/
7. Canau A. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension /A.Canau, R.B.Devereux, M.J.Roman //J. Amer. Coll. Cardiology. – 1992. – Vol. 12. – P.1550-1558.
8. Verdecchia P. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses /P.Verdecchia //Am. J. Cardiol – 1994. – Vol. 73. – P. 247-252.