

УДК : ...[616.12-008.331.1+616.127-005.8]-08:615.22

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІЮ ІІІ ГЕНЕРАЦІЇ У ХВОРИХ НА АГ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Бичко М.В., Ковбаснюк Ю.В., Тулайдан Л.Д., Гаврилюк О.П., Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й.
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, антагоністи кальцію

При існуючій неоднозначності британського, європейського, американського підходу щодо вибору антигіпертензивного препарату в лікувальній стратегії важливим є досягнення цільового рівня АТ і протекція субклінічних уражень органів мішеней [5,13,16]. Сучасний підхід антигіпертензивної терапії передбачає не лише стабільну нормалізацію АТ, а і максимальне зниження кардіоваскулярного ризику. Чільне місце у вищезгаданих рекомендаціях серед антигіпертензивних препаратів займають антагоністи кальцію [1,2,7,13,16].

Одним із останніх досягнень кардіології є впровадження в клінічну практику дериватів дигідропіридинового ряду нового покоління, які характеризуються підвищеним фармакокінетичним профілем і їх високою вазоселективністю, хоча, їх репутація в лікуванні ІХС в кінці минулого сторіччя була підірвана після узагальнень Furberg C.D., 1997 [8,17]. І це стосувалось виключно антагоністів кальцію (АК) дигідропіридинового ряду короткої дії, їх застосування як антигіпертензивних препаратів асоціювалось із суттєвим збільшенням частоти інфаркту міокарда, погіршення прогнозу [16, 17].

Різнібічні ефекти АК групи дигідропіридинів оцінювалось багатьма дослідженнями INSIGHT-2000, ALLHAT-2002, VALUE-2004, ACTION-2004, CAMELOT-2004, ASCOT-2005, ACOMPLISH-2008. Так, антигіпертензивна та антиангінальна ефективність з позитивним впливом на кінцеві точки простежувалась в дослідженні ACTION, де було показано зниження на 13% загальної смертності, інфаркту міокарда, рефрактерної стенокардії, серцевої недостатності, інсульту і інтервенційних втручань при застосуванні ніфедипіну GITS [14,15,17].

Відомо, що зниження систолічного АТ не лише впливає на наслідки подій, а є значно важчим, а ніж досягнення контролю за його діастолічним рівнем [13]. І досі викликає полеміку, занадто агресивне зниження АТ, особливо це стосується хворих із ішемічною хворобою серця [16].

З огляду на те, що успіх різних антигіпертензивних препаратів визначає досягнення цільових рівнів АТ важливим є вивчення їх впливу на динамічність показників АТ впродовж добового моніторингування [3,4,9,10,11,12].

Для ранньої оцінки ефективності гіпотензивної терапії різними антагоністами кальцію (АК) нами у 50

пацієнтів із АГ, в поєднанні із ІХС була призначена терапія різними антагоністами кальцію ІІІ генерації. Хворі обстежуваних груп були співставимі по віку, статі, супутній патології. Серед порівнюваних АК використовувався амлодипін в дозі 10 мг та лерканідипін 10 мг [6]. В якості референтного препарату призначався інгібітор АПФ (еналаприл в дозі 20мг). Всім пацієнтам проводився динамічний ДМАТ. Аналізуючи ДМАТ через 14 днів на фоні лікування відмічалось несуттєве зниження, в більшій мірі середньодобового ДАТ на 3,8% ($p<0,05$) в групі еналаприлу, на 6,6% ($p<0,0003$) в групі лерканідипіну. В той час в групі амлодипіну середній діастолічний АТ впродовж доби не змінювався, а максимальний САТ впродовж доби достовірно знижувався на 8,4% ($p<0,04$), що було найбільшим зниженням серед порівнюваних груп. Зниження середньодобового максимального ДАТ в групі лерканідипіну було істотним і склало 20,7% ($p<0,004$). Оцінюючи середні значення АТ, слід відмітити, що максимальний середній АТ в більшій мірі зазнавав знижень в групі лерканідипіну і це становило 14,7% ($p<0,006$). Позитивним в лікуванні різними АК виявилось достовірне зниження середньодобових і максимальних величин пульсового тиску (ПАТ), як детермінанти ймовірних ускладнень ІХС. В групі амлодипіну відмічалось найбільше їх зниження на 10,6% ($p<0,04$) і 8,5% ($p<0,05$). Щодо мінімальних значень систолічного і діастолічного АТ, то впродовж доби на однаковий відсоток знижувався їх рівень щодо вихідних значень. Неочікуваним виявилось достовірне зменшення середньої ЧСС в групі лерканідипіну на 13,4% ($p<0,02$), в той час, як в групі амлодипіну і інгібіторів АПФ зміни були несуттєві.

Характер змін ІЧ гіпертензії АТ як вдень, так і вночі супроводжувався тенденцією зниження в групі амлодипіну. В той час як в групі лерканідипіну денні значення ІЧ САТ і ДАТ підвищувалися відповідно на 48,9% ($p<0,01$) і 77,8% ($p<0,05$), а його нічні значення на 40,8% ($p<0,002$) і 54,4% ($p<0,01$) були достовірно меншими.

Отже, під час лікування лерканідипіном "навантаження тиском" знижувалось у обстежених пацієнтів протягом ночі, в той час як впродовж дня відмічалось зростання ІЧ САТ і ДАТ, що слід враховувати при виборі лікування лерканідипіном. В цій групі вихідно підвищені показники

Динаміка ДМАТ у хворих на АГ і ІХС на тлі терапії антагоністами кальцію

Показник	Еналаприл(1)		Амлодипін(2)		Леркандипін (3)	
	до	після	до	після	до	після
<i>СерСАТ 24 г. мм рт. ст</i>	133,05±12,25	128,65±11,88	140,97±19,21	136,37±21,05	140,94±5,90	134,63±4,03
<i>СерДАТ 24 г. мм рт. ст</i>	77,63±10,98	74,67±10,8	80,96±12,17	80,22±8,6	76,31±14,41	71,28±11,67
<i>Сер АТ 24 г. мм рт. ст.</i>	96,1±8,66	92,66±8,33	100,97±1336	98,97±12,14	97,86±4,98	92,39±6,84
ПАТ	55,42±15,74	53,97±15,8	59,72±14,01	53,34±9,77	64,63±16,3	63,35±14,9
<i>МаксСАТ 24 г. мм рт.ст</i>	170,78±21,16	165,88±16,51	195,43±13,85	179±19,37	183±8,19	173±3,89
<i>Макс ДАТ 24 г. мм рт.ст</i>	101±10,52	99,88±14,34	117,86±20,22	111,76±18,18	119,33±33,89	94,66±17,91
<i>Макс сер.АТ</i>	121,7±11,01	118,29±12,99	140,67±16,74	131,33±14,25	139,44±24,33	118,89±9,72
<i>Макс ПАТ</i>	84,55±17,8	83,11±16,86	92,29±19,34	84,42±20,59	87,33±12,53	87±17,61
<i>Мін САТ 24г. мм рт.ст.</i>	101,67±10,5	101±10,63	95,86±13,84	99,42±20,56	112,33±2,07	101,67±5,81
<i>Мін ДАТ 24.мм рт.ст.</i>	54,44±7,23	52,56±10,06	53,57±11,07	51,29±11,44	51,67±5,82	46,33±5,96
Мін. Сер. АТ	71,7±6,66	70,29±9,24	67,81±11,37	68,18±13,85	72,11±3,29	66,44±3,39
Мін. ПАТ	33,22±11,74	31±17,47	32±6,08	31,11±9,37	40±12,99	37±12,68
Сер. ЧСС.	70,64±8,03	69,43±6,02	65,12±11,2	65,11±9,06	65,33±18,58	56,56±9,37
Макс. ЧСС	93,44±15,81	106±42,76	94,57±17,7	90,71±18,78	81,67±26,83	73,67±20,28
Мін. ЧСС	59,56±6,29	58,44±5,68	52,42±9,79	52,57±7,39	54±13,41	48,33±6,28
<i>ВарСАТ 24 г. мм рт.ст.</i>	14,45±2,71	14,34±2,31	20,37±3,58	17,7±3,27	16,53±1,96	17,61±0,21
<i>ВарДАТ 24 г. мм рт.ст.</i>	10,66±2,4	10,78±2,65	13,46±2,68	13,32±2,5	13,27±3,01	12,83±3,08
<i>ВарСерАТ 24 г. мм рт.ст.</i>	11,02±2,29	11,0±2,42	14,9±2,66	14,13±2,35	13,54±1,84	13,82±2,15
ДІ САТ, %	6,29±8,46	9,8±7,41	7,36±10,91	10,51±4,48	-1,11±2,58	11,7±9,6
ДІ ДАТ, %	11,39±8,22	15,79±9,46	12,05±9,24	15,3±7,23	1,67±4,47	20,67±12,03
ІЧ гіпертензіїСАТ 24 г. %	60,26±28	49,81±29,05	65,5±24,79	61,12±30,29	69,02±10,01	69,67±8,05
ІЧ гіпертензії ДАТ 24 г. %	43,64±29,59	35,0±26,1	46,1±29,9	51,42±23,31	33,11±23,13	30,8±31,51
ІЧ гіпертензіїСер АТ 24г. %	50,72±27,29	39,14±26,1	57,39±29,2	58,53±27,32	52,61±19,27	37,16±24,59
ІІІ гіпертензіїСАТ 24 г. %	265,85±189,79	196,9±176,25	440,67±375,89	370,78±410,09	362,57±138,01	277,41±71,37
ІІІ гіпертензії ДАТ 24 г. %	128,13±126,59	93,77±106,11	182,37±184,34	150,17±116,59	105,41±100,56	103,98±129,39
ІІІ гіпертензіїСер АТ 24г. %	143,85±127,91	94,86±106,8	255,45±218,35	212,59±205,72	139,52±69,19	117,28±109,89
САТ день	138,97±10,64	133,27±13,97	144,14±17,58	140,85±20,98	139±8,3	144,99±4,98
ДАТ день	82,18±12,8	79,33±12,55	84,14±13,04	84,11±8,55	76,2±11,68	81,24±16,16
САТ ніч	129,09±13,0	119,64±9,17	134±26,47	126,28±22,58	141,5±8,06	128,5±14,96
ДАТ ніч	71,44±10,47	166,26±8,64	75,29±11,49	71,57±9,89	74,91±9,3	67,13±11,11
ВарСАТд, мм рт.ст.	13,35±2,26	12,63±1,82	19,4±4,4	16,57±4,5	17,49±2,34	11,9±2,69
ВарДАТд, мм рт.ст.	9,34±1,45	2,89±2,03	12,85±2,73	12,57±2,50	13,44±3,49	6,98±0,87
ВарСАТ н, мм рт.ст.	14,53±3,46	11,6±2,14	15,57±7,96	16,71±3,77	11,74±4,15	18,7±5,04
ВарДАТ н, мм рт.ст.	10,74±3,14	7,96±2,62	10,29±3,86	11,28±3,6	9,76±5,32	13,84±1,44
ІЧ гіпертензії САТ д. %	56,94±29,39	47,48±36,23	47,85±31,82	47,85±34,2	51,35±3,61	76,48±20,51
ІЧ гіпертензії ДАТд. %	39,18±36,66	36,79±37,45	35±34,02	30,86±27,35	24,35±26,96	43,31±45,26
ІЧ гіпертензії САТн, %	67,2±27,83	45,56±27,65	61,71±37,37	55,71±31,78	96±6,19	56,83±35,07
ІЧ гіпертензії ДАТн, %	32,42±28,61	10,75±16,36	31,71±32,37	27±29,78	50±38,73	22,77±29,07
Величина РП САТ, мм рт. ст.	53,75±12,64	41,38±12,9	60,85±26,95	62,29±11,45	40,5±10,96	35,5±7,55
Величина РП ДАТ, мм рт.ст	37,5±8,48	37,38±11,83	48,42±22,52	42±12,12	37,5±10,96	27,5±16,74
Швидкість РП САТ, мм рт. ст.	20,72±13,47	15,73±16,12	31,81±34,02	35,2±36,95	16,62±0,07	10,35±0,21
Швидкість РП ДАТ, мм рт. ст.	16,67±12,35	19,57±14,5	20,89±14,79	12,35±5,91	15,68±0,01	7,58±0,07

варіабельності ДАТ на фоні лікування достовірно знижувались і в більшій мірі, в денний час в середньому на 48% ($p < 0,001$). Недостовірне зниження варіабельності САТ вдень на 31,9%, супроводжувались достовірним нічним підвищенням варіабельності САТ і ДАТ відповідно на

59,3% ($p < 0,0004$) і 41,8% ($p < 0,0007$), що за даними літератури стосується лише короткодійних антагоністів кальцію (13,16).

Серед груп обстежених хворих відмічалось вирівнювання і збільшення добового індексу (ДІ). Аналіз індивіду-

альної динаміки показав, що активність препаратів цього класу краще проявляючись в нічний час по впливу і зниженні нічного ІЧ гіпертензії САТ і ДАТ, супроводжувалось небажаним підвищенням варіабельності АТ вночі. Проте вдень, поряд зі збільшенням “навантаження тиском” за систолічним і діастолічним рівнем відмічалосьнедостовірне зменшення варіабельності як САТ, так і ДАТ. Схожа закономірність відмічення стосовно ІЧ гіпертензії АТ і варіабельності АТ вночі.

Позитивним виявилось те, що на фоні лікування лерканидипіном час РП САТ і ДАТ і їх швидкість зменшувалися.

Таким чином, був виявлений позитивний вплив антагоністів кальцію III генерації для корекції порушень ранкового підйома АТ і для зниження частоти приступів ішемії міокарда у пацієнтів на ІХС в цей час. Так, величина РП САТ і ДАТ на тлі лікування лерканидипіном в більшій степені достовірно знижувалась на 18,3% і 26,6% ($p < 0,05$). Щодо швидкості РПАТ в ході нетривалого застосування антагоністів кальцію, то більшість змін зазнавала швидкість РП САТ в групі лерканидипіну, так як вона знижувалась на 37,7% ($p < 0,01$), проте в групі амлодипіну вона збільшилася на 10,7% ($p < 0,03$). Натомість, в групі амлодипіну це зниження сягало 40,9% ($p < 0,02$).

Таким чином, ранній гіпотензивний ефект у хворих на АГ і ІХС проявився збільшенням добового індексу АТ і вирівнюванням його профілю. Під впливом лерканидипіну підвищена варіабельність САТ і ДАТ повинна враховуватися у виборі лікувальної тактики. В однаковій степені зменшення швидкості РП САТ і ДАТ при застосуванні лерканидипіну і амлодипіну зменшує ризик ранкових подій.

Отже, варіабельність відповіді кожного конкретного хворого нагіпотензивну терапію вимагає більш скрупульозного добового моніторинга за динамічними змінами АТ. І лише із врахуванням ІЧ АТ, варіабельності АТ, величин і швидкості РПАТ можна раціонально підібрати і надати перевагу тому чи іншому АК.

Рецензент: д.мед.н., професор Лизогуб В.Г.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. – М.: “Фармединформ”, 1995. – 161 с.
2. Багрий А.Э. Роль блокаторов кальциевых каналов в лечении пациентов с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 4. – С.15–24.
3. Бичко М.В. Клініко-гемодинамічні ефекти амлодипіну у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із стенокардією // Лікарська справа. – 2004. – №1. – С.55–59.
4. Бичко М.В. Клініко-гемодинамічні ефекти лерканидипіну у хворих на артеріальну гіпертензію зі стенокардією. // Матеріали Об'єднаного пленуму правлінь асоціації кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України. Тези наукових доповідей. – Київ, 2006. – С.141–142.
5. Дзяк Г.В., Ханюков А.А. Опыт использования антагониста кальция фелодипина в лечении больных артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006. – №5. – С.64–67.
6. Нетяженко В.З. Застосування амлодипіну в лікуванні артеріальної гіпертензії // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С.257–261.
7. Нетяженко В.З., Колодченко С.В. Блокатори кальцієвих каналів // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С.140–151.
8. Нетяженко В.З., Колодченко С.В. Нові напрямки в лікуванні гіпертензії блокаторами кальцієвих каналів // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С. 236–239.
9. Нетяженко В.З., Бичко М.В. Клінічна ефективність амлодипіну у хворих артеріальною гіпертензією в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Науковий вісник УжНУ /серія “Медицина”/ Ужгород. – 2003. – №21. – С. 126–130.
10. Нетяженко В.З., Клебан Я.І., Бичко М.В. Лікування хворих на стабільну стенокардію із супутньою артеріальною гіпертензією: досвід застосування леркамену // Внутрішня медицина. – 2008. – №3 (9). С.47–49.
11. Патент на корисну модель № 27060. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією лерканидипіном А61 В 5/02 /Нетяженко В.З., Бичко М.В., Вайда М.Ф. Заявлено: 25.06.2007; Опубл.10.10.2007. – Офіційний бюлетень “Промислова власність”. – 2007. – №16. – К1. – С.5–16.
12. Патент на корисну модель № 30491. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією амлодипіном А61 В 5/026 /Нетяженко В.З., Бичко М.В. Заявлено: 21.11.2007; Опубл.25.02.2008, “Промислова власність”. – 2008. – №4. – К1. – С.5–16.
13. 2007 Guidelines for Management of Arterial Hypertension: the Task Force for Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., Backer G., Dominiczak A. et al. // Hypertension. – 2007. – Vol.25 – P.1105–1187.
14. Acalcium antagonists vs. a non-calcium antagonists hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil–Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial / Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper–DeHoff R.M., Marks R.G., Kowey P., Messerli F.H., Mancia G., Cangiano J.L., Garsia–Barreto D., Keltai M., Erdine S., Bristol H.A., Kolb H.R., Bakris G.L., Cohen J.D., Parmley W.W. // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P.2805–2816.
15. Janis R.A. et al. Review of nifedipine binding studies Nisoldipine // Ed. Hugenholtz J.M. – 1987. – P. 27–35.
16. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, HEART UK, Primary Care Cardiovascular Society, Stroke Association. // Heart. – 2005. – Vol.91, Suppl. V. – P. 1–52.
17. Outcomes with nifedipine GITS or co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as goal in hypertension (INSIGHT) / Mancia G, Brown M, Castaigne A et al. // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 431–436.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ
КАЛЬЦИЯ III ПОКОЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АГ
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

*Бычко М.В., Ковбаснюк Ю.В., Тулайдан Л.Д.,
Гаврилюк А.П., Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И.*

*Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Резюме. Гипотензивный эффект антагонистов кальция III генерации сопровождается выравниванием профиля АД. Одинаково снижая скорость утреннего повышения АД лерканидипин и амлодипин уменьшают риск утренних событий. При назначении АК не обходимо учитывать вариабельность АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, антагонисты кальция

**EFFECTIVENESS OF THERAPY CALCIUM
ANTAGONISTS III GENERATION IN PATIENTS
WITH HYPERTENSION WITH ITS ATTENDANT
CORONARY HEART DISEASE**

*Bychko MV, Kovbasnyuk J., Tulaydan LD,
Gavrilyuk AP, Netyazhenko VZ, Malczewski T.Y.*

*National O.O.Bohomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine*

Summary. Antihypertensive effect of CCB improve the circadian index. Lercanidipin and amlodipin decreases the risk of cardiovascular incident. Variability of blood pressure take in account for using CCB.

Key words: hypertension, ischemic heart disease, calcium anathonisty