

УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Бичко Михайло Васильович

**АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЮ
В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ,
АСОЦІЙОВАНУ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

Монографія

Ужгород - 2019

Бичко М.В.

Б 67 Антагоністи кальцію в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану із ішемічною хворобою серця. – Ужгород: Ліра, 2019. – 376 с.

ISBN 978-966-2195-92-7

У монографії представлений аналіз літературних та власних досліджень тривалого використання антагоністів кальцію у хворих гіпертонічною хворобою асоційованою із ішемічною хворобою серця. Детально охарактеризовані особливості фармакологічної дії окремих препаратів у залежності від перебігу хвороби. Висвітлені деякі нові проблеми, що виникають у процесі тривалого лікування у хворих на артеріальну гіпертензію із ішемічною хворобою серця.

Монографія розрахована на наукових працівників, лікарів-кардіологів, лікарів терапевтів та слухачів післядипломної практики різних медичних спеціальностей.

ББК 54.10

УДК: 616.12-008.331.1:616.127-005.8:615-015]-037

Рецензенти:

Нетяженко В.З. – д.м.н., професор, член-кореспондент АМН України, зав. кафедрою Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, президент Асоціації лікарів-інтерністів України

Чопей І.В. – д.м.н., професор, зав. кафедрою терапії та сімейної медицини, декан факультету післядипломної освіти УжНУ

Рішко М.В. – д.м.н., професор, зав. кафедрою госпітальної терапії УжНУ

Рекомендовано до друку Редакційно-видавничою та Вченою радою Ужгородського національного університету, протокол № 5 від 17 квітня 2020 року

ISBN 978-966-2195-92-7

© Бичко М.В., 2019.

© Поліграфцентр “Ліра”, 2019.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	7
ВСТУПНЕ СЛОВО	9
ВСТУП	11
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	23
1.1. Патогенез артеріальної гіпертензії, асоційованої із ІХС	23
1.2. Роль кальцієвих каналів у функції серця і судин	25
1.3. Роль і місце антагоністів кальцію в лікуванні хворих на ар- теріальну гіпертензію, асоційовану із ішемічною хворобою серця	29
1.3.1. Фармакокінетика антагоністів кальцію	35
1.3.2. Кардіогемодинамічні механізми дії антагоністів кальцію	37
1.3.3. Вплив антагоністів кальцію на гемореологію та плаз- мово-тромбоцитарний гемостаз	61
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ІХ ОБСТЕЖЕННЯ	72
2.1. Клінічна характеристика хворих	72
2.2. Методи дослідження	76
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ І ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІУ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ ІХС	90
3.1. Загальна клініко-інструментальна характеристика хворих та особливостей перебігу хвороби	90
3.2. Клінічна ефективність лікування ніфедипіном хворих на ар- теріальну гіпертензію в поєднанні з ІХС	92
3.3. Результати лікування хворих на АГ із ІХС леркандипіном . . .	102

- 3.4. Клінічна ефективність дилтіазему у хворих на артеріальну гіпертензію асоційовану із ІХС 109
- 3.5. Клінічна ефективність лікування амлодипіном хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС 116
- 3.6. Клініко-інструментальна характеристика ефективності лікування фелодипіном хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС . . 122

РОЗДІЛ 4. СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ІНТРАКАРДІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, АСОЦІЙОВАНУ ІЗ ІХС ПІД ВПЛИВОМ ТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ 138

- 4.1. Показники гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні ніфедипіном 138
- 4.2. Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалій терапії лерканідипіном 142
- 4.3. Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні дилтіаземом 145
- 4.4. Показники гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС при тривалому лікуванні амлодипіном 148
- 4.5. Показники гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні фелодипіном 151
- 4.6. Еволюція показників центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС під впливом стандартного лікування 154

РОЗДІЛ 5. ДОБОВИЙ МОНІТОРИНГ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РИТМУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З ІХС ПРИ ЛІКУВАННІ АК 159

- 5.1. Добовий моніторинг артеріального тиску і його діагностично-прогностичне значення у хворих на АГ, асоційовану із ІХС під впливом антагоністів кальцію 159
- 5.2. Варіабельність ритму серця у хворих на АГ із ІХС під впливом антагоністів кальцію 166

РОЗДІЛ 6. Стан РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ У ХВОРИХ НА АГ ІЗ ІХС ПРИ ТРИВАЛОМУ ЛІКУВАННІ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІЮ. . 175

- 6.1. Реологічні властивості крові у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС до лікування 175
- 6.2. Стан реологічних властивостей крові у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні ніфедипіном. . 178
- 6.3. Вплив тривалого лікування лерканідипіном на показники реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС. 180
- 6.4. Вплив тривалого лікування дилтіаземом на показники реологічних властивостей крові у хворих на артеріальну гіпертензію із стенокардією. 181
- 6.5. Вплив тривалої терапії амлодипіном на показники реологічних властивостей крові у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС 184
- 6.6. Динаміка реологічних властивостей крові у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні фелодипіном. 186
- 6.7. Показники плазмово-тромбоцитарного гемостазу у хворих на АГ із ІХС в динаміці лікуванння антагоністами кальцію . . 190

РОЗДІЛ 7. Стан ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АГ ІЗ ІХС ПРИ ТРИВАЛОМУ ЛІКУВАННІ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІЮ 197

- 7.1. Стан ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС до лікування. 197
- 7.2. Стан ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні ніфедипіном 198
- 7.3. Стан ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію із стенокардією при тривалому лікуванні лерканідипіном . 201
- 7.4. Показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні дилтіаземом 203
- 7.5. Вплив тривалої терапії амлодипіном на показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з ІХС. 205
- 7.6. Вплив терапії фелодипіном на показники ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС. 206
- 7.7. Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на АГ із стенокардією, яким проводили стандартне лікування 207

РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІЮ ХВОРИХ НА АГ з ІХС І СТВОРЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ.	213
АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ЇХ УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	223
ВИСНОВКИ.....	257
РЕКОМЕНДАЦІЇ	261
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	263
ДОДАТКИ.....	308

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

А	– максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення,
АК	– антагоністи кальцію
АГ	– артеріальна гіпертензія
АЧТЧ	– активований тромбопластиновий час
АТ-III	– антитромбін III
АТ	– артеріальний тиск
ББ	– бета блокатори
БІМ	– больова ішемія міокарда
БІМ	– безбольова ішемія міокарда
ВЕМ	– велоергометрія
В АТ	– варіабельність АТ
ВРС	– варіабельність ритму серця
ВТС	– відносна товщина стінок
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДЛШ	– діастолічна функція лівого шлуночка
ДДЛШ	– діастолічна дисфункція лівого шлуночка
ДМАТ	– добовий моніторинг артеріального тиску
ДФН	– дозоване фізичне навантаження
ДТ	– час сповільнення раннього діастолічного наповнення.
Е	– максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
ЕГЛШ	– ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЄТК	– Європейське Товариство Кардіологів
ЗСЛШ	– задня стінка лівого шлуночка в діастолу
ЗХС	– загальний холестерин
ІА	– індекс атерогенності
ІАПФ	– інгібітори АПФ
ІМ	– інфаркт міокарда
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ІЧ гіпертензії АТ	– індекс часу гіпертензії АТ
К	– час згортання
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка
КСР	– кінцево-сistolічний розмір
КГЛШ	– концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЛШ	– лівий шлуночок

ЛП	– ліве передсердя
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МТГ	– Міжнародне Товариство по Гіпертензії
НПЦ	– негативна передбачувана цінність
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СПз	– сантапуази
ХМ ЕКГ	– Холтерівський моніторинг електрокардіографії
ШРП АТ	– швидкість ранкового підвищення АТ
ПАТ	– пульсовий АТ
ПД	– подвійний добуток
ПДп	– подвійний добуток на висоті порогового навантаження
ПТЧ	– протромбіновий час
ПГ	– плазміноген
ПС	– протеїн С
ППц	– позитивна передбачувана цінність
ТЕГ	– тромбоеластографія,
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ТЧ	– тромбіновий час
ТГ	– тригліцериди
ХЗФ	– Хагеман залежний фібриноліз
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності,
ХС ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності,
ФАК	– фібринолітична активність крові
ФГ	– фібриноген
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ЧЕЛ	– час еуглобінового лізису згустка
ЧСС	– частота серцевих скорочень
95 % ДІ	– 95 % довірчий інтервал
OR	– відношення шансів
W	– потужність порогового навантаження
Vcf	– швидкість циркулярного вкорочення м'язових волокон
ma	– максимальна амплітуда
τ	– напруга зсуву
IVRT	– період ізовольомічного розслаблення
SDNN	– стандартне відхилення SD величин нормальних інтервалів RR
rMSDD	– корінь квадратний із середньої суми квадратів різниць RR
VLF	– коливання серцевого ритму дуже низької частоти
TP	– загальна потужність
HF	– коливання серцевого ритму високої частоти
LF	– коливання серцевого ритму низької частоти

ВСТУПНЕ СЛОВО

Пропонована Вашій увазі монографія присвячена проблемі оптимізації медикаментозних підходів до дікування хворих серцево-судинного профілю. Характерною рисою всесвітньої епідеміології хвороб «цивілізації» є чітка тенденція до зростання показників смертності, летальності, захворюваності, інвалідизації від різних кардіологічних розладів в першу чергу – найпоширеніших – артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. У цьому зв'язку особливої не тільки медичної, але й соціальної ваги набуває розробка та наукове обґрунтування шляхів оптимізації лікувально-діагностичних заходів за цих патологій, довготривалий прогноз за яких на сучасному етапі вважається далеким від бажаного.

В монографії М.В.Бичко подаються найсуттєвіші дані, що стосуються досвіду практичного використання у кардіологічній практиці антагоністів кальцію як класу та окремих його представників. В цій книзі знаходимо квінтесенцію «всесвітньої історії» використання блокаторів кальцієвих каналів як у вигляді основних результатів великих рандомізованих досліджень, так і у вигляді обговорення даних значно менших, але важливих, клінічних та експериментальних випробувань різних препаратів з цієї групи.

На основі аналізу та узагальнення проведених автором власних оригінальних досліджень (з оцінки гемодинамічних змін, реологічних властивостей крові та інших об'єктивних показників перебігу ІХС та гіпертензії) з довготривалим (1-1,5р) спостереженням за наслідками використання препаратів бензодіазепінового та дігідропіридинів кількох генерацій, науково обґрунтовується нові можливості раціонального застосування різних

представників цього «найпроблематичнішого» класу серцево-судинних засобів.

Книга може бути корисною для лікарів кардіологічного, терапевтичного профілю, для лікарів сімейної медицини та загальної практики. Жваве викладення матеріалу, лаконічне формулювання головних заключень, їх чітка практична спрямованість - все це сприятиме легкому сприйняттю та засвоєнню поданого у монографії. Книга може використовуватися як для поліпшення самопідготовки досвічених фахівців, так і для поглиблення знань у галузі клінічної фармакології серцево-судинних засобів лікарів-початківців та студентів медичних вузів.

*Головний терапевт МОЗ України,
Член-коресподент АМН України,
доктор медичних наук,
професор, F.E.S.C.*



Нетяженко Василь Захарович

ВСТУП

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань органів кровообігу, які збільшують ризик серцево-судинних ускладнень і смертності [160,198,213,366]. За даними МОЗ у 2007 році в Україні зареєстровано понад 11 млн людей із АГ, що становить 29,9 % дорослого населення [206,207]. Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед працездатного населення України складає 34,1 %. Така ж кількість хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) реєструється в інших європейських країнах та США. В багаточисленних епідеміологічних дослідженнях наведені переконливі дані, які підтверджують вплив АГ на частоту розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних ускладнень, серцевої недостатності, ретинопатії, захворювань периферичних судин. Постійно вивчається взаємозв'язок підвищеного АТ та смертності [439]. Поширеність і захворюваність ІХС займає третину структури захворювань органів системи кровообігу.

АГ в більшості випадків асоціюється із ІХС. Стабільна стенокардія також є чи не найбільш розповсюдженою клінічною формою ІХС і спостерігається у 55–85 % випадків [100,133]. Поєднання артеріальної гіпертензії із ІХС не лише взаємообтяжує перебіг одне одного, але і значно погіршує клінічний прогноз [311,312, 331].

Спільність, близькість етіологічних чинників АГ та ІХС зближує підходи щодо лікування і вимагає такої медикаментозної стратегії, яка б могла одночасно впливати на різні ланки їх патогенезу.

При існуючій неоднозначності британського, європейського, американського підходів щодо вибору антигіпертензивного пре-

парату важливим в лікувальній стратегії є досягнення цільових рівнів АТ і субклінічна протекція органів мішеней [440]. Сучасний підхід антигіпертензивної стратегії передбачає не лише стабільну нормалізацію АТ, а перш за все попередження життєвозагрожуючих тромботичних ускладнень і максимальне зниження кардіоваскулярного ризику [331,370].

Чільне місце у вищезгаданих рекомендаціях серед антигіпертензивних препаратів займають антагоністи кальцію (АК), які чи не єдині можна безпечно комбінувати із більшістю антигіпертензивних препаратів.

Одним із останніх досягнень кардіології є впровадження в клінічну практику дериватів дигідропіридинового ряду нового покоління, які характеризуються поліпшеним фармакокінетичним профілем і більш високою вазоселективністю, хоча, їх позиції в лікуванні ІХС в кінці минулого сторіччя були підірвані і це стосувалося виключно АК дигідропіридинового ряду короткої дії, їх застосування як антигіпертензивних препаратів асоціювалось із суттєвим збільшенням частоти інфаркту міокарда, погіршенням прогнозу [331,354]. Дані проспективного дослідження MIDAS, 1996 також показали, що частота серцево-судинних ускладнень у групі хворих, які отримували ісрадипін, була вищою, ніж у хворих, які лікувалися гідрохлортіазидом. Проте, як свідчать інші дослідження, дані про негативний вплив АК на прогноз АГ стосувались тільки короткодійних дигідропіридинових похідних. Так, при дослідженні хворих на АГ старших за 70 років, які отримували ніфедипін короткої дії, відносний ризик смерті від ІХС був у 3,9 рази вищим, порівняно з таким у хворих, які отримували недигідропіридинові похідні - верапаміл та дилтіазем [490]. Відносна короткотривалість дії, варіабельність терапевтичної концентрації, з нестійким вазодилатуючим ефектом, додозалежність побічних ефектів зініційованих піковою концентрацією в плазмі призвели до появи АК нового покоління- препаратів із контрольованим, повільним вивільненням, з двухфазним вивільненням, із 24-годинною дією (система GITS).

Різнобічні ефекти АК групи дигідропіридинів оцінювались багатьма дослідженнями INSIGHT-2000, ALLHAT-2002, VALUE-2004, ACTION-2004,

CAMELOT-2004, ASCOT-2005, AVALON-2006, ACOMPLISH-2008, TALENT-2008 [331, 316, 318, 504]. Так, антиангінальна та антигіпертензивна ефективність з позитивним впливом на кінцеві точки простежувалась в дослідженні ACTION (2004), де було показано зниження на 13 % загальної смертності, інфаркту міокарда, рефрактерної стенокардії, серцевої недостатності, інсульту та інтервенційних втручань при застосуванні ніфедипіну GITS [318].

Щодо порівняльного ефекту препаратів всередині групи, то це питання є недостатньо висвітленим і потребує поглибленого вивчення. Зокрема, в літературі недостатньо уваги приділялося впливу різних АК на гемостазіологічний, тромбоцитарно-судинний потенціал, на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, ремоделювання серця, вегетативну регуляцію серцевого ритму, динаміку АТ [133,349], а вивчення механізмів реалізації клінічного ефекту АК породили ряд протиріч.

Деякі автори описували, навіть, позитивний інотропний ефект від застосування АК [18]. Ось чому вивчення функціональних можливостей лівого шлуночка при стабільній систолодіастолічній гіпертензії в умовах хронічної ішемії міокарда ЛШ у хворих на АГ при тривалому лікуванні АК також викликає зацікавленість.

З огляду на те, що успіх різних антигіпертензивних препаратів обумовлений не тільки зниженням АТ, але також зменшенням ризику тромбозу, який залишається високим у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС, виявлення змін з боку системи тромбоцитарно-плазматичного гемостазу, гемореологічних зрушень під впливом АК є актуальним [320].

Встановлений антитромбоцитарний ефект АК пояснюється блокуванням поступлення кальцію в тромбоцити, пригніченням АДФ і колагеніндукованої агрегації. Зокрема, амлодипін опо-

середковано через покращення гемодинаміки впливає на тромбоцити, навіть за відсутності прямої дезагрегуючої дії. Таким покращенням показників внутрішньосудинної активації тромбоцитів пояснюється їх позитивний вплив на мікроциркуляцію і реологію крові [140].

В той же час Spencer C. (2007), вивчаючи густину крові, гематокрит, рівень фібриногену, фактор Віллібрандта не знайшов значних відмінностей в гемореологічних параметрах і тромбоцитарній функції впродовж шестимісячного застосування двох порівнюваних комбінацій (амлодипін і периндоприл щодо ателололу і тіазидового діуретика) [320]. Поряд з цим, [465] вважають, що така комбінація АК з одночасною блокадою ренін-ангіотензинової системи значно зменшує число інцидентів серцево-судинних подій, знижуючи пульсовий тиск і систолічний тиск в аорті. Ciuffetti G. (2005) переконливо довів, що рівень густини крові зростає у людей похилого віку з ізольованою систолічною гіпертензією, а рівні систолічного і пульсового АТ є важливими детермінантами кровоплину і мікроциркуляції [498].

Поодинокі роботи присвячені вивченню фібринолітичної активності крові під впливом антигіпертензивних препаратів. І досі суперечливим залишається вплив на фібриноліз діуретиків і β -блокаторів. Відмічений позитивний фібринолітичний ефект у ІАПФ і АК. Не впливають на фібриноліз антагоністи АТ рецепторів. Активація фібринолізу при комбінованому застосуванні ІАПФ і АК є результатом інгібіції зі зменшенням РАІ-1 внаслідок дії ІАПФ і збільшенням t-РА через прямий вплив АК на ендотелій судин [349]. Якщо ефект ІАПФ на фібриноліз розкритий і пов'язаний 1) із інгібіцією АТ-II, що стимулює експресію РАІ-1; 2) інгібіцією деградації брадикініну, потенційного стимулятора продукції t-РА; 3) покращенням інсулінової чутливості. Проте, механізми впливу АК на t-РА ще до кінця не розкриті і продовжують вивчатися. Враховуючи, що у прогресуванні АГ відіграє не стільки рівень АТ, скільки висока ймовірність тромботичних ускладнень, - вивчення впливу АК на різні ланки системи плаз-

мового і тромбоцитарного гемостазу у хворих на АГ із ішемією міокарда є надзвичайно важливим.

Натепер накопичено достатньо експериментальних і клінічних даних, які переконливо показали, що антисклеротичний ефект АК також пов'язаний із їх здатністю корегувати дисфункцію ендотелія [331]. Так, антиатерогенний ефект амлодипіну супроводжувався зменшенням товщини інтими-медіа (ТІМ) сонної артерії, навіть при більш ніж 70 % атеросклеротичному їх ураженні, з достовірним зниженням прогресування атеросклерозу і всіх кардіоваскулярних ускладнень (PREVENT, 2000, ASCOT-2005, HAMLET, CAMELOT /NORMALIZE, 2004) [267,316,331,504].

Зокрема верапаміл, незалежно від впливу на АТ, сприяв регресії атеросклеротичного ураження сонної артерії (VHAS, 1998), а антиатерогенна ефективність лацидипіну також не була пов'язана із його антигіпертензивним ефектом, проте супроводжувалась позитивною динамікою з боку ліпідного профілю [249,265]. Істотне сповільнення розвитку атеросклерозу і кальцифікації коронарних артерій відмічено у разі застосування ніфедипіну GITS (INSIGHT, 2000) [331]. Доведено, що антиатерогенний ефект АК пов'язаний з їх антиоксидантними і антипроліферативними властивостями [496].

Результати резонансних проєктів ALLHAT (2002) та VALUE (2004) показали, що в зниженні ризику серцево-судинних подій та покращенні прогнозу при АГ, антагоністи кальцію не поступаються по ефективності ІАПФ та антагоністам рецепторів АТ, а в деяких випадках навіть були кращі за них [236,255]. Істотні переваги лікування амлодипіном в попередженні несприятливих подій у хворих із високим ризиком серцево-судинних ускладнень були показані в дослідженні ASCOT (2005) та у хворих із нормальним артеріальним тиском – CAMELOT (2004) [267,331,504].

Відомо, що зниження систолічного рівня АТ, не лише впливає на наслідки подій, а є значно важчим, а ніж досягнення контролю за його діастолічним рівнем [255]. Останнім часом з'явилися повідомлення, які свідчать, що як неконтрольоване підвищення

систоличного, так і зниження систолічного АТ < 120/80 мм рт. ст. можуть ініціювати порушення ритму, зокрема фібриляцію передсердь [254]. І досі викликає полеміку занадто агресивне зниження АТ, особливо це стосується хворих із ішемічною хворобою серця [462,463].

Істотне зниження АТ відмічене і при монотерапії АК, хоча більш ефективною залишається комбінація з іншими антигіпертензивними препаратами [231,331,440]. Це узгоджується з результатами мега-досліджень ALLHAT (2002), VALUE (2004), ASCOT-BPLA (2005), які свідчать про ефективність амлодипіну у зниженні серцево-судинного ризику, стримуванні атеросклерозу, «універсальність» його антигіпертензивної дії, метаболічну нейтральність [255,267,316,496,504]. Ефективною вважається терапія АК, як терапія першої лінії особливо у людей похилого віку, тобто старших за 65 років, при систолічній артеріальній гіпертензії [437]. Результати нещодавно проведеного мета аналізу дев'яти досліджень показали кращий захист антагоністами кальцію від церебральних катастроф [316,331]. Однак дещо меншою є протекція АК серцевої недостатності (ESH, ESC 2007). Так, блокатор кальцієвих каналів L-типу амлодипін на експериментальній моделі зменшував розміри ішемічного інсульту при дефіциті аполіпропротеїну Е [239]. Нещодавно були описані нейропротекторні властивості у леркандипіну [206]. В одному із досліджень був простежений вплив АК на процеси ремоделювання судин головного мозку і серед порівнюваних АК лише леркандипін нормалізував співвідношення товщини інтима-медіа. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо нефропротекції АК [331,361].

Деякі роки тому змінилися позиції деяких антигіпертензивних препаратів. Дані мета-аналізу досліджень показали, що β-адреноблокатори в лікуванні АГ, і зокрема це стосувалось атенололу, збільшували частоту ішемічних інсультів на 16 %, що змінило погляд щодо препаратів першої лінії в лікуванні АГ. Здебільшого це відобразилось на британському підході [422]. Поряд з діуретиками β-адреноблокатори збільшували випадки вперше виявленого

цукрового діабету [331,440,595]. Хоча, ряд досліджень і тривалих клінічних спостережень показали, що кардіоваскулярний ризик при нововиявленому цукровому діабеті зініційованому діуретиками, на відміну від β -адреноблокаторів не зростав [234].

За результатами досліджень ONTARGET, TRANSCEND (2008) у разі застосування антагоністів рецепторів АТ у групі хворих високого ризику збільшувалось число неочікуваних інфарктів міокарда, інсультів. Все це, безперечно обмежує лікувальну стратегію таких хворих. Ось чому, застосування АК особливо у хворих із АГ, асоційованої із ІХС повинно бути обґрунтованим і виправданим на підставі вивчення їх кардіогемодинамічних, гемореологічних, антиішемічних впливів з невід'ємним зниженням тромботичного ризику [331].

Отже, на сьогодні недостатньо вивченими у хворих на АГ із ІХС є регуляторні механізми ініціації тромбоутворення і участі у них системи тромбоцитарно-плазмового гемостазу, які здебільшого, обумовлені гемодинамічними, метаболічними і вегетативними розладами і знаходяться у тісному взаємозв'язку і взаємозалежності. А патогенетичне обґрунтування щодо оптимізації застосування різних АК дигідропіридинового та бензотіазепінового ряду у хворих на АГ, поєднану із ІХС з огляду їх впливу на структурно-функціональні зміни міокарда, добовий моніторинг АТ, ритм серцево-судинної системи і вегетативне забезпечення, тромбоцитарно-плазмовий гемостаз і ліпідний профіль є одним із завдань сучасної кардіології.

Все це зобумовлює актуальність цієї роботи, виконаної у відповідності з нижчевказаними метою і задачами.

Мета дослідження. На підставі виявлених клініко-гемодинамічних, гемореологічних, гемокоагуляційних та ліпідних порушень, встановити патофізіологічні механізми перебігу артеріальної гіпертензії, асоційованої із ішемічною хворобою серця та обґрунтувати лікування із застосуванням антагоністів кальцію дигідропіридинового та бензотіазепінового ряду

Задачі дослідження:

1. Встановити основні механізми формування та прогресування АГ на основі вивчення клініко-гемодинамічних, ішемічних, гемореологічних, ліпідних порушень та змін плазмотно-тромбоцитарного гемостазу, кардіального вегетативного забезпечення, добового профілю АТ у хворих на АГ, асоційовану із ІХС.

2. Оцінити взаємозв'язок гемореологічних та ліпідних порушень у хворих на АГ із ІХС та різним рівнем толерантності до фізичного навантаження за умов тривалої терапії АК.

3. Дослідити патофізіологічні особливості порушень регуляції коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу у хворих на артеріальну гіпертензію в розвитку ішемії міокарда та вплив на них різних АК.

4. Визначити стан інтракардіальної гемодинаміки, формування різних типів гіпертрофії лівого шлуночка залежно від толерантності до фізичного навантаження в умовах довготривалого лікування хворих на АГ із ІХС різними АК.

5. Вивчити ранню динаміку добового профілю АТ та ВРС у хворих на АГ із ІХС під впливом різних АК.

6. Патогенетично обґрунтувати диференційовані підходи щодо лікування АГ, поєднаної із ІХС, антагоністами кальцію дигідропіридинового та бензотіазепінового ряду.

7. На основі результатів довготривалого моніторингу клініко-гемодинамічних, гемореологічних, гемокоагуляційних детермінант порівняти ефективність АК із врахуванням їх різнобічних впливів у хворих на АГ, поєднану із ІХС.

8. Вивчити прогностичний вплив факторів ризику на фоні лікування АК на первинні кінцеві точки (ішемічний інсульт, інфаркт міокарда) у хворих на АГ із ІХС, при застосуванні АК.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше встановлені патогенетичні механізми формування і розвитку АГ із ІХС на основі вивчення гемостазіологічного дисбалансу, інтракардіальної гемодинаміки, вегетативного кардіального забез-

печення, гемореологічних та метаболічних детермінант для обґрунтування та оптимізації лікування антагоністами кальцію нового покоління дигідропіридинового та бензотіазепінового ряду.

В ході проведеного дослідження виявлено, що у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану із ішемічною хворобою серця не лише для досягнення цільового рівня АТ, а і усунення загрози тромбоутворення, зменшення проявів ішемії, теоретично обґрунтовано призначення АК пролонгованої дії дигідропіридинового та бензотіазепінового ряду. Вивчення в динаміці лікування АК змін з боку системи плазмового гемостазу, розкрило їх нові невивчені ефекти на коагуляційний потенціал, як за рахунок впливу на зовнішній, так і внутрішній механізми згортання крові, та на покращення фібринолізу. Вперше проведено порівняння різних АК із встановленням превалюючого впливу на різні ланки системи плазмового, тромбоцитарного гемостазу. Виявлений гіпокоагуляційний стан під впливом АК схожий екзогенному впливу антикоагулянтів, з притаманним гепариноподібним ефектом. Встановлено також, що АК збільшують відсоток хворих із активним фібринолізом і покращують контактну фазу фібринолізу. Під впливом лікування АК виявлені зміни з боку тромбоцитарного гемостазу з достовірним зменшенням кількості тромбоцитів при індукованій агрегації тромбоцитів і зростанням часу спонтанної агрегації тромбоцитів, подовженням швидкості тромбін-індукованої агрегації тромбоцитів свідчать про їх дезагрегантну здатність. У хворих на АГ із супутньою ІХС вперше обґрунтовано, на підставі виявлених гемостазіологічних змін з боку тромбоцитарно-плазмового гемостазу, застосування АК дигідропіридинового ряду для зменшення та усунення ризику тромботичних ускладнень.

Встановлено, що ступінь гемореологічних змін залежить від важкості перебігу АГ і функціонального класу стенокардії. Вираженість гемореологічних порушень пов'язана із зниженою толерантністю до фізичного навантаження та гіперхолестеринемією. Серед порівнюваних АК максимальний, проте однаковий гемокорегуючий ефект справляли амлодипін та фелодипін.

Доведено, що клінічна ефективність АК у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ІХС не залежить від типу гіпертрофії ЛШ, віку, але пов'язана з покращенням діастолічної функції ЛШ. Вперше показано, що у хворих із концентричною гіпертрофією ЛШ фелодипін, амлодипін в найбільшій степені зменшували масу міокарда ЛШ (ММЛШ). Всі АК підвищували ВРС, як прогностичного маркера несприятливого прогнозу. Серед порівнюваних препаратів найбільшу симпатикотонію справляли амлодипін, фелодипін; леркандипін показав свою найбільшу ефективність у групі хворих із зниженою ВСР, зокрема її вагусної складової, особливо це стосувалось хворих із супутнім цукровим діабетом II типу.

Хоча всі АК покращували добовий профіль АТ, вперше встановлено, що не тільки короткодійні АК, але АК дигідропіридинового ряду тривалої дії збільшували варіабельність АТ.

Виявлений у 9 % хворих антиангінальний ефект, не супроводжується позитивним ергометичним ефектом, натомість супроводжувався позитивним гемореологічним ефектом, який полягав у зниженні густини крові, більш ніж на 10 % при низькій напрузі зсуву. Таке встановлене покращення рідинних властивостей крові доповнило теоретичні відомості щодо плейотропного механізму дії АК у хворих на АГ, поєднану із ІХС.

На основі вивчених різнобічних впливів АК запропонований новий спосіб оцінки клінічної їх ефективності впродовж тривалого лікування. Проведена оцінка комбінованого впливу модифікованих і немодифікованих факторів ризику, найбільш інформативних показників кардіогемодинаміки, гемореології на частоту розвитку тромботичних ускладнень, інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. Із урахуванням сумарної прогностичної ефективності розроблена математична модель, що встановила найбільш оптимальним препаратом по впливу на ішемію міокарда, гіпотензивну дію, інотропну здатність і гемореологічну ефективність є дилтіазем. Спостереження впродовж 1,5 року довело безпечність тривалої терапії пролонгованими АК у хворих на АГ асоційовану із ІХС.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлена відмінність у реагуванні різних ланок системи тромбоцитарно-плазматичного гемостазу розкриває потенційну можливість тромбоцитарних ускладнень та надає можливість більш широкого застосування АК дигідропіридинового ряду у хворих на АГ, поєднану із ІХС для усунення передтромботичного ризику. Диференційований вибір АК з огляду на їх антикоагулянтні, фібринолітичні та антитромбоцитарні властивості, базується на виявлених змінах гемостазіологічної картини.

У хворих на АГ, асоційовану із ІХС, із вдвічі частішим центричним типом гіпертрофії ЛШ найбільший регрес гіпертрофії ЛШ відмічається у фелодипіну та амлодипіну.

При порівняльній оцінці гіпотензивної ефективності АК дигідропіридинового ряду встановлені відмінності добового профілю АТ, а нетривале застосування порівнюваних АК покращує добовий індекс АТ. Підвищена варіабельність АТ вночі при застосуванні лерканідипіну вимагає більш диференційованого його призначення серед хворих на АГ із ІХС.

Всі АК підвищують ВРС, проте слід диференційовано підходити до їх призначення. Доведено, що лерканідипіну надаватиметься перевага у разі виснаження парасимпатичного тону, амлодипіну – симпатичного.

У хворих на АГ із ІХС антагоністи кальцію слід призначати пацієнтам з діастолічними розладами ЛШ, збереженою систолічною функцією ЛШ, з гемореологічними порушеннями, з гіперкоагуляційним синдромом та гіперхолестеринемією незалежно від віку пацієнтів.

Динаміка ліпідного профілю у разі довготривалого 1,5 річного застосування різних АК підтвердила вираженість їх гіполіпемічного ефекту.

Стабільний антиішемічний ефект в найбільшій ступені проявлявся у АК дигідропіридинового ряду, зокрема у амлодипіну та фелодипіну.

У хворих на АГ із ІХС доведено найкращу антиангінальну активність у лерканідипіну, амлодипіну, фелодипіну; гіпо-

тензивну дію - у ніфедипіну, амлодипіну, фелодипіну. Всі АК покращують реологічні властивості – з найкращим ефектом у фелодипіну, ніфедипіну, амлодипіну.

Запропонований новий спосіб прогностичної оцінки довготривалого лікування хворих на АГ із ІХС антагоністами кальцію з урахуванням багатогранності їх механізмів дії встановив найбільш оптимальний антиішемічний, гіпотензивний, ергометричний, інотропний і гемокорегуючий профіль у дилтіаземі.

Прийом АК за даними багатфакторного аналізу встановив їх позитивний вплив на фактори ризику за для зменшення ризику церебральних подій, тобто кращу нейропротекцію, з відсутнім їх впливом на фактори ризику в ймовірності розвитку кардіальних подій.

Впровадження одержаних результатів у практику. Практичне значення результатів проведеного дослідження підтверджується 4 деклараційними патентами України: «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією фелодипіном» Патент на корисну модель UA 25230, МПК А61 В 5/026, Україна, опублікований 25.07.2007, «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією дилтіаземом» Патент на корисну модель UA 25639, МПК А61 В 5/026, Україна, опублікований 10.08.2007, «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією лерканідипіном» Патент на корисну модель UA 27060, МПК А61 В 5/026, Україна, опублікований 10.10.2007, «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією амлодипіном» Патент на корисну модель UA 30491, МПК А61 В 5/026, Україна, опублікований 25.02.2008. Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях роботи, впроваджені у практику кардіологічних відділень Дорожньої клінічної лікарні № 2, м. Київ, Закарпатського обласного кардіологічного диспансеру, м. Ужгород та Сумського обласного кардіологічного диспансеру, м. Суми.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Патогенез артеріальної гіпертензії асоційованої із ішемічною хворобою серця.

Патогенетичною основою розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) взагалі, і зокрема АГ, поєднаної з ішемічною хворобою серця (ІХС), є порушення регуляції діяльності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпато-адреналової системи (САС). Дослідження останніх років підтвердили, що РААС є біологічною системою, яка регулює натрієвий і калієвий баланс. Було доказано, що ця система також приймає участь в регуляції артеріального тиску (АТ). Вона представляє каскадну гормональну «вісь», яка включає секрецію реніну нирками, утворення ангіотензину в плазмі і послідовну секрецію альдостерону корковою речовиною наднирників. Система служить для розпізнавання та корекції змін перфузії нирок, спрямованій на підтримку системного АТ і балансу натрію в організмі [228].

Доведено, що ренін секретується у відповідь на дію факторів, що знижують АТ, або перфузію нирок, таких як шок, крововтрата, серцева недостатність або дефіцит натрію. Сам по собі ренін не проявляє фізіологічної активності, а діє як фермент на глобулін плазми і звільнює фізіологічно неактивний ангіотензин I, який представляє собою декапептид. Останній під дією ферментів плазми гідролізується в надзвичайно активний октапептид - ангіотензин II, який є найбільш потужним, з усіх відомих, пресорним агентом. Він швидко відновлює перфузію нирок і АТ, шляхом прямої вазоконстриктивної дії. В цей момент він стимулює секрецію альдостерону нирками, яка триває кілька годин і викликає затримку виділення натрію нирками. Такий позитивний баланс натрію, в свою чергу приводить до затримки води,

збільшення об'єму рідини в позаклітинному просторі і підвищення перфузії нирок і АТ. Таким чином ангіотензин II підвищує АТ безпосередньо, а альдостерон – через затримку натрію.

Не менш важливим у патогенезі регуляції АТ і розвитку АГ є стан САС і вплив на неї РААС. Пресорна дія катехоламінів складається з наступних ефектів: позитивної хроно- і інотропної дії на серце, звуження деяких артерій. Адреналін стимулює серцеву діяльність, підвищуючи в основному систолічний артеріальний тиск (САТ). Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) може навіть знижуватись за рахунок вазодилатації судин скелетних м'язів і зниження судинного опору. І навпаки, норадреналін викликає підйом САТ і ДАТ. Вплив норадреналіну на АТ реалізується не тільки через пряму дію на судини і серце, а через складну взаємодію з іншими гуморальними системами (РААС, кортикостероїдної, калікреїн-кінінової). При цьому найважливішу роль в регуляції АТ відіграє взаємодія між САС і РААС, вплив яких один на одного є взаємообумовленим. Катехоламіни, впливаючи на, бета-рецептори юктагломерулярного апарату, визивають констрикцію привідної артеріоли, стимулюють утворення і секрецію реніну [228].

Ренінова система приймає участь у підтримці гіпертензивного стану за кількома механізмами. По-перше, гіпертензію може викликати первинний надлишок реніну (ангіотензину II) або альдостерону, або їх поєднання. По-друге, причинними механізмами є не стільки їх надлишкова кількість, як факт відсутності їх пригнічення за певних обставин. У цьому випадку ренінова система бере участь у підтримуванні підвищеного АТ. Тобто нормальний рівень реніну та альдостерону може підтримувати гіпертензію. По-третє, ренінова система може брати участь в генезі гіпертензії шляхом повного пригнічення своєї секреторної активності у відповідь на гіпертензивний стан, викликаний іншими механізмами. У зв'язку з цим деякі автори, зокрема І.К.Швацабая (1980) виділяють три основні форми перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від активності реніну: норморенінову, гіперренінову і гіпоренінову.

На теперішній час без сумніву можна рахувати, що АГ є хворобою регуляції. Вивчаючи пресорні та депресорні механізми формування та стабілізації гіпертонічної хвороби, І.К.Швацабая довів, що в патогенезі останньої, ключову позицію займають РААС та САС, які тісно функціонально взаємопов'язані, впливають і на інші механізми, які прямо або відносно беруть участь в регуляції АТ. Велику роль відіграє калікреїн-кінінова система крові і нирок, різних класів простагландинів, деяких гормонів та інших. Між ними існує функціональний взаємозв'язок, який проявляється у формі функціональної синхронізації процесів відповідних за регуляцію АТ. Цей взаємозв'язок визначається двома основними факторами: змінами у співвідношенні вазодилатуючих та вазоконстрикторних впливів та порушення об'ємно-сольового гомеостазу. На стабільність в порушеннях регуляції АТ та підтриманню гіпертензивного стану, впливає супутня патологія, зокрема ІХС. Спільність етіопатогенетичних чинників, подібність в прогресуванні цих двох хвороб взаємообтяжує перебіг кожної з них, тобто сприяє дисрегуляції АТ на різних рівнях патогенезу. Крім того є і інші важливі для патогенезу АГ, а значить і прогнозу фактори: плазмово-тромбоцитарний гемостаз, гемореологія, морфо-функціональний стан ЛШ, ВСР та інші. Саме вони конкретизують ступінь морфо-функціональних порушень та особливості перебігу АГ, асоційованої із ІХС.

1.2. Роль кальцієвих каналів у функції серця і судин

Найбільш універсальним вторинним месенджером в біології є кальцій [118,120,399]. Його вхід в цитозоль клітини ініціює збудження і скорочення [381]. Окрім того, в серці вхід Ca^{2+} в клітини регулює діяльність пейсмейкерів, атріовентрикулярного провідення і, можливо, клітинне диференціювання [399].

П'ять білкових систем забезпечують участь цього іону в діяльності серця і судин. Серед них мембранні канали і канали СПР (сарко-плазматичного ретикулу), що забезпечують вихід

Ca^{2+} з цього організму. У зв'язку з цим, існує 2 цикли (позаклітинний і внутрішньоклітинний), що забезпечують надходження Ca^{2+} до цитоплазми і його вивільнення звідти [399]. Позаклітинний Ca^{2+} -цикл мало впливає на активацію скорочення, в той час як найбільше значення в цьому мають саме внутрішньоклітинні переміщення іону Ca^{2+} . Однак, слід зауважити, що вивільнення цього іону із саркоплазматичного ретикулу (СПР) відбувається саме завдяки позаклітинному Ca^{2+} , який відіграє роль тригера для виходу додаткових порцій із внутрішньоклітинного депо - СПР [266, 340].

В позаклітинному циклі входження Ca^{2+} відбувається завдяки так званим кальцієвим каналам, що належать до великої родини іонних каналів і мають багато спільного з ними [95, 114, 271, 398]. Якщо через щілини між клітинами за 1 цикл активності надходить 1-2 іони кальцію, то через ці канали - до 1000 [96].

В останні роки вченим вдалося виділити в чистому вигляді ці структури і з'ясувати особливості їх функціонування [575]. В результаті з'ясовано, що кальцієвий канал — це комплекс протеїнів, який бере участь у регуляції входу вказаних іонів у клітину і складається із суто каналів, що є проникними порами, та структурних субодиниць, що оточують ці пори [45]. Субодиниць є 4 (α_1 , α_2 , β , δ) із загальною молекулярною вагою 222000 дальтон. Зауважимо, що в скелетних м'язах є додаткова гама-частина, якої немає в клітинах серця та гладеньких м'язах. Найбільшою з частин є α_1 . Вона і виконує головні функції Ca^{2+} - каналу. Функція решти часток (α_2 , β , δ) досі не з'ясована.

Субодиниці мають у своєму складі активаційні та інактиваційні ворота, що відчиняються або зачиняються відповідно змінам у мембранному вольтажі [398]. Проникні для іонів кальцію пори містяться, переважно, в частині α_1 . Її, в свою чергу, поділяють на чотири трансмембранні, подібні за структурою ділянки, які складаються з шести спіралей [42]. Пори локалізуються між спіралями S_5 і S_6 [484].

Існує багато типів кальцієвих каналів [250]. Найбільш важливими є вольтаж-залежні, ступінь відчинення яких залежить від

мембранного потенціалу. Таких каналів є 6: L-, N-, P-, Q-, R- і T-типи [399]. N-, P-, Q- і R- канали локалізовані на нейронах і далі обговорюватись нами не будуть. В той час, як L- і T-канали істотно важливі для серцево-судинної системи [250].

Канали L-типу локалізовані в трансверзальних (поперечних) T-трубочках плазматичної мембрани, що втискуються в клітину [99]. Їх позначення («L») походить від англ. “long-lasting large capacitance” - “тривало існуючі, великої ємності”.

В гладеньких м'язах L-канали також важливі для електро-механічного спряження. І хоча тут позаклітинний кальцій також сприяє виходу Ca^{2+} з СПР, найбільш вагомим регулюючим сигналом в цих гладеньких м'язах є IP₃, який відчиняє ворота в мембрані СПР для виходу звідти іонів [340].

Канали T-типу за структурою подібні L-каналам. Їх було знайдено в багатьох тканинах, в тому числі в серці і судинних м'язах. В серці T-канали локалізуються, переважно, у клітинах синусно-передсердного вузла й передсердь. Подібно до більшості L-каналів, канали T-типу відкриваються в мембрані за рахунок деполяризації. Однак, є і певні відмінності в їх фізіології [571,597]:

- а) T-канали зачиняються та інактивуються значно швидше, ніж канали L-типу, тому їх ще називають транзиторні [43]. Від цього і позначка каналу - T (“transient”);
- б) завдяки цьому, T-канали відчинені менш тривалий час, ніж L-канали, які є більш повільними [250];
- в) T-канали спрацьовують при значно меншому порозі деполяризації, на перших етапах електричної деполяризації;
- г) канали L-типу функціонують на пізніх стадіях відкриття кальцієвих каналів, при більшій різниці потенціалів на мембрані [95,118];
- д) у шлуночках, за відсутності гіпертрофії міокарда, активність T-каналів досить низька [118].

Ці відмінності, разом з відсутністю T-каналів на T-трубочках кардіоміоцитів [257], обумовлюють важливі відмінності в функ-

ціях цих двох типів. Т-канали майже не беруть участі в скороченні м'язових клітин [250, 465] і в електромеханічній взаємодії. В той же час, канали цього типу відіграють важливу роль в активації скорочення гладеньких м'язів, що доведено вазодилатуючим ефектом блокаторів Ca^+ -каналів Т-типу - мібефрадила [65]. Окрім того, вказані канали приймають участь в регуляції активності сино-атріального вузла і активності пейсмейкерів серця [365, 598].

Важливою є інформація щодо участі Т-каналів у регуляції росту клітин і їхньої проліферації. Зокрема Katz A.M. (1996) [398], вказує що їх блокатори можуть інгібувати клітинний ріст в серці і в судинах.

Виходячи із тієї важливої ролі, яку відіграють Ca^{2+} -канали в функціонуванні серця і судин, зрозумілим стає прагнення лікарів регулювати їх активність. За сучасними даними [5], найбільш важливими модуляторами функції кальцієвих каналів вважають такі:

- 1) концентрація Ca^{2+} в позаклітинному середовищі;
- 2) концентрація цього іона в клітині;
- 3) градієнт потенціалів з обох боків мембрани;
- 4) дія ендогенних агоністів та антагоністів;
- 5) дія екзогенних агоністів та антагоністів.

Серед ендогенних модуляторів - катехоламіни [114,567], гістамін, допамін і аденозін [5,444].

В умовах анаеробіозу в серцевому м'язі накопичується також пальмістоїл карнітину, який, за даними M.I Spedding et al., (1987) [537], підтримує кальцієві канали майже постійно у відкритому стані. Це призводить до різкого надлишкового накопичення цих іонів, а в подальшому - до загибелі мітохондрій та інших органодів.

Серед екзогенних модуляторів найбільше значення для медицини відіграють кальцієві антагоністи (КА), або антагоністи кальцію (АК) [85, 162].

1.3. Роль і місце антагоністів кальцію в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану із ішемічною хворобою серця

Протягом трьох останніх десятиріч, з часу класичних робіт А. Fleckenstein (1962) [347], зростає інтерес до кальцієвих антагоністів, як їх назвав цей вчений. В процесі подальшого вивчення цих речовин, їх називали по-різному: «антагоністи функції кальцієвих каналів», «блокатори кальцієвих каналів», «блокатори кальцієвого входу», «модулятори кальцієвих каналів» та ін. [5].

Зауважимо, що справжніми антагоністами кальцію є іони, що конкурують за місця зв'язування в цих каналах - іони кадмію, нікелю, кобальту, лантану та ін. Найбільш відомим справжнім антагоністом кальцію є магній [48].

Відомі як засоби з антигіпертензивною дією з 1962 р., у 70-ті роки КА широко застосовувались як антиангінальні препарати, у 80-ті як засоби першого вибору в лікуванні артеріальної гіпертензії [2,152,154,181,183].

Широко використовуються АК і в наш час, що пояснюється кількома причинами [3, 13, 50, 42, 51, 53, 117, 121, 129, 130, 135, 136, 139, 140, 152, 155, 175, 179, 185]:

- по-перше, це їх потужна антиангінальна дія;
- по-друге, відсутність несприятливого впливу на вуглеводний і ліпідний обмін;
- по-третє, поліпшення периферичного кровообігу;
- по-четверте, можливість застосування при супутніх захворюваннях (цукровий діабет, бронхіальна астма та ін);
- по-п'яте, ефективність у пацієнтів літнього віку та при ізольованій систолічній артеріальній гіпертонії, і, нарешті, добра переносимість.

Наукові дослідження і поява нових АК із значно кращими фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями зумовили певну еволюцію принципів застосування АК у клінічній практиці (Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні, 1997).

Основний механізм дії АК пов'язаний з блокадою L-кальцієвих каналів [88,135,180,491]. При цьому, АК насправді не блокують, а лише зменшують ступінь відкриття кальцієвих каналів, а їх негативна інотропна дія полягає в зменшенні надходження Ca^{2+} до саркоплазми [114,491]. Безпосереднього впливу на вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулуму АК не мають [491]. Зрозуміло, що негативна інотропна дія цих препаратів може послаблюватись за умов активації симпатичної нервової системи [343].

Вказаний вище ефект АК пов'язаний із зв'язуванням з певними ділянками субодиниці альфа 1, які, відповідно, називають N, V і D. Відмінності дії і кінетики того чи іншого АК якраз і пов'язані з тим, до чого приєднується препарат [42]. Так, до ділянки N приєднуються АК типу ніфедипіну до ділянки V - типу верапамілу, до D - дилтіазему

Синтетичні АК за своєю хімічною природою відносяться до кількох хімічних груп [5,391]:

- а) фенілалкіламіни;
- б) дигідропіридини;
- в) бензотіазепіни;
- г) піперазини;
- д) хінасоліни;
- е) змішана група.

До фенілалкіламінів відносять преніламін, верапаміл, галлопаміл та еніпаміл [5]. Еталонним препаратом з даної групи є верапаміл. Блокатори цієї групи, за даними В.О. Боброва, О.Й. Жарінова (1998) [42], діючи на кальцієві канали на різних рівнях (зокрема - в міокарді і провідній системі серця), спричиняють не лише зменшення після навантаження, а й негативний інотропний і хронотропний вплив. Ці препарати – АК «модулюючого типу» – сприяють зменшенню вживання і потреби міокарда в кисні, захищаючи серце від гіпоксії. Автори цього огляду підкреслюють, що «...гальмування атріовентрикулярного проведення імпульсів дає змогу також ефективно застосовувати їх для попередження надшлуночкових порушень ритму».

Дигідропіридини - це найбільш чисельна група АК. Їх активність суттєво залежить від наявності дигідропіридинової структури та групи NH. Наявність радикалів визначає тривалість дії. Головними відмінностями цієї групи АК, на думку С.Ю. Марцевича (1999) [135], є суттєво більший вазодилатуючий ефект, майже повна відсутність дії на функції синусового вузла та атріовентрикулярну провідність (в межах терапевтичних доз) і, нарешті, значно менше пригнічення скорочувальної здатності лівого шлуночка. Частота скорочень серця не змінюється, або, навіть, збільшується [42]. Прототипом цих препаратів є ніфедипін. Серед інших представників: нісолдипін, нітрендипін (діє у 80 разів сильніше на судини, а ніж на серце), нілудипін (у 800 разів сильніший судинний ефект), фелодипін (у 103 рази) та ін.

Дуже важливим є й те, що ці АК призводять до регресу гіпертрофованого міокарда ЛШ у хворих на гіпертонію і позитивно впливають на порушену діастолічну функцію у цих пацієнтів [27,112,366,469,470]. Все більшої популярності в наш час набуває АК цієї групи - пролонгований препарат фелодипін [30,79,88,106,107,128,169,202,205,252].

З бензотіазепінів у практиці використовується лише один представник – дилтіазем. Бензотіазепін дилтіазем діє на Ca^{2+} канали L-типу, причому, за даними J. Kurokawa et al.,(1997) [408], ці АК зв'язуються з ділянкою на зовнішній поверхні каналу. Дія на судини і на серце приблизно однакова. За даними В.О. Боброва і О.Й. Жарінова (1998) [42], дилтіазем пригнічує функцію синусо-передсердного вузла і атріовентрикулярне проведення імпульсів. Треба відмітити, що відносно судин найбільш суттєвий вплив він має на коронарні артерії. Останнє є дуже актуальним для дигідропіридинів [2,29,49,170].

В клінічній практиці найчастіше використовують перші три групи препаратів.

Наступну класифікацію було запропоновано Т. Тоуо-Ока, W. Nayler (1996) [566]. В цій класифікації використовуються такі фармакологічні характеристики для вказаних трьох АК:

- 1) тривалість дії і частота прийому препаратів хворими;
- 2) частота та прояв побічних ефектів;
- 3) негативна іно- та хронотропна дія, уповільнення атріовентрикулярної провідності;
- 4) передбачуваність реакції на препарат.

Згідно цих критеріїв, всі АК L-типу поділено на 3 основні групи: препарати першого, другого та третього покоління.

Антагоністи кальцію першого покоління

До них відносять ніфедипін, дилтіазем та верапаміл, що характеризуються такими важливими особливостями [42, 163, 179, 183, 204, 211, 331, 336]:

1. Непередбачувану реакцію на вживання препарату внаслідок значної варіабельності його концентрацій в плазмі крові. Це пояснюється низькою та варіабельною біодоступністю препарату, що пов'язані з високою швидкістю його метаболізму в печінці.

2. Такими побічними ефектами, як тахікардія, серцебиття та головний біль. Вони обумовлені швидкою системною вазодилатацією і викликану нею активацією симпато-адреналової системи, що особливо притаманне ніфедипіну. Виникнення цих ефектів пов'язане, головним чином, з коротким часом досягнення максимальної концентрації в крові (у згаданого препарату – 30-60 хв).

3. Недовготривалістю дії, що пов'язана із коротким періодом напіввиведення препарату з плазми та високою швидкістю кліренсу з організму. Саме цей недолік призвів до того, що були розроблені препарати другого покоління, які повільно надходили у кров. Це забезпечувало поступове досягнення піку терапевтичної дії і тривале її підтримання (наприклад, ніфедипін GITS) [13, 21, 121, 135, 175, 187, 188, 337, 405].

4. Негативною іно- та хронотропною дією та уповільненням атріо-вентрикулярної провідності, що більш за все характерно для верапамілу та дилтіазему, які мають низьку тканинну селективність. Хоча зниження скорочувальної здатності міокарда, зменшення ЧСС і пов'язане з цим зниження споживання кисню

потенційно корисні для хворих на ІХС, ці ж ефекти можуть бути шкідливими при серцевій недостатності, можуть стати причиною брадикардії та інтракардіальних блокад.

5. Зміна дії препаратів залежно від їжі.

Антагоністи кальцію другого покоління

Вони відрізняються від препаратів першого покоління покращенням фармакокінетичних властивостей та більш високою вазоселективністю. Їх поділяють на дві підгрупи - Па та Пв. До першої відносять ретардні форми АК, а до другої - препарати з іншою хімічною структурою.

Антагоністи кальцію класу Па характеризуються такими особливостями: значно рідшими є побічні ефекти, пов'язані з вазодилатацією (в порівнянні з препаратами першого покоління), завдяки більш повільній фармакокінетиці в плазмі і більш тривалому періоду напіввиведення звідти. Так, за даними Ю.М. Сиренко і співавт. (1995) [183], пролонговані форми ніфедипіну («Адалат СЛ» і «Адалат ОРОС») викликають значно менше перепадів в концентраціях у крові при прийманні двічі на день, завдяки чому знижено частоту побічних ефектів: припливу крові на 10,2%, головного болю - на 6,8%, периферійних набряків - на 4,4% та ін. За результатами спеціальних досліджень підтверджено безпечність лікування такими пролонгованими формами АК [163, 136, 354, 405, 562].

Антагоністи кальцію класу Пв мають меншу іно- та хроно-тропну дію і менше пригнічують атріовентрикулярну провідність завдяки більш високій селективності [16,23,35,39,123,163]

Незважаючи на кращий фармакокінетичний профіль і тканинну селективність, представники АК другого покоління все ж відрізняються недостатньою передбачуваністю клінічних ефектів, що пояснюється їх низькою біодоступністю (в межах 10-40%), значними коливаннями концентрацій препарату в плазмі крові і раптовим припиненням дії, що призводить до швидкого зникнення терапевтичного ефекту.

Антагоністи кальцію третього покоління

До них належить кілька нових препаратів, серед яких найбільш популярним є амлодипін (норваск) [9, 20, 21, 18, 41, 66, 78, 86, 125, 128, 129, 140, 146, 154, 156, 185, 211, 405]. Для нього характерні такі ознаки [566, 226]: а) більш передбачувана ефективність, що пов'язана з високою біодоступністю (60-80%) та незначними перепадами концентрацій в плазмі крові протягом доби; б) тривалою дією (24-36 годин), що робить непотрібним створення його ретардних форм.

АК характеризуються селективною дією на певні тканини. Зокрема, на скелетні м'язи; гладенькі м'язи бронхів, трахеї, кишечника і нервова тканина малочутливі до АК, тому цим препаратами не властиві побічні ефекти, характерні для β - адреноблокаторів (втомі і депресія). За різними оцінками, амлодипін у 10-80 разів, ісрадипін і фелодипін - у 100 разів, а нісолдипін - у 1000 разів більш селективні до судин, а ніж до міокарда [472,531]. Так найбільш суттєвою характеристикою тканинної селективності є, так зване, відношення «артерії/міокард» [343].

Селективний вплив на судини забезпечує вазодилатацію без істотного пригнічення скоротливої функції серцевого м'яза. Водночас, неселективні до судин верапаміл і дилтіазем, механізм дії яких пов'язаний із значним зменшенням потреби міокарду в кисні, є потужними антиангінальними засобами, але не ефективнішими, ніж амлодипін - препарат з помірною судинною селективністю і деяким негативним інотропним ефектом [290]. Безперечною перевагою амлодипіну є значна вазодилатація, збільшення коронарного кровоплину і зниження післянавантаження на серце. Не випадково багато авторів відмічають значний антиангінальний ефект у амлодипіну [42, 128, 130, 154, 156, 185, 315, 325, 326, 378, 456, 549].

З іншого боку, надмірна селективність до судин деяких дигідропіридинової АК (наприклад, нісолдипіну) інколи стає навіть шкідливою, оскільки може спричинити рефлекторну адренергічну стимуляцію, тахікардію, збільшення потреби міокарда у кисні. Важливо, що взаємодія АК з відповідними рецепторами

залежить від стану тканини, а саме: зв'язування АК посилюється при підвищеному тонусі судин, наприклад, у пацієнтів з АГ та ІХС [570].

Лише верапаміл і дилтіазем (та їхні похідні) селективні до тканин провідної системи серця. Вони мають “залежність від застосування”, тобто чим більше ЧСС і чим частіше відкривається кальцієвий канал, тим краще проникає препарат до місця зв'язування. Цим можна пояснити ефективність верапамілу і дилтіазему для сповільнення ЧСС і припинення пароксизмів при суправентрикулярній тахікардії.

1.3.1. Фармакокінетика антагоністів кальцію

За даними В.О. Боброва і О.Й. Жарінова (1998) [42], “...навіть АК з подібною хімічною будовою можуть спричиняти різні гемодинамічні і нейрогуморальні ефекти, причому саме *фармакокінетичні* властивості окремих АК визначають принципи їх диференційованого застосування”.

На важливість фармакокінетичних характеристик АК вказується в роботі японських дослідників К. Yamanaga, Н. Shinyama та ін. (1997)[591] та роботах багатьох інших авторів..

На кінетику АК впливає кілька факторів: динаміка всмоктування, метаболізм в печінці, секреція (тобто кінетика в організмі), а також кінетика безпосередньо в місці дії препарату, тобто в районі того чи іншого Ca^{2+} -каналу.

Розглянемо питання фармакокінетичних особливостей АК на прикладі ніфедипіну (АК першого покоління).

Ніфедипін, практично, повністю реабсорбується із шлунку після його прийому per os, надходячи до печінки, де інтенсивно метаболізується [331]. Біодоступність препарату складає 45-60% [449]. У крові ніфедипін з'являється через 5 (при пережовуванні таблетки) - 20 хв [400, 404].

Період напіввиведення даного АК залежить від того, в якій лікарській формі його призначають: після прийому капсул ніфедипіну він становить біля 3 годин, звичайних таблеток - 5 годин, а

після таблеток пролонгованої дії - значно довше [483]. Зрозуміло, існують індивідуальні особливості фармакокінетики АК [195].

Важливим фактором кінетики препаратів є стан органів метаболізму та виведення. Так, ушкодження печінки значно збільшують біодоступність [313], яка досягає інколи 100% [404]. Захворювання нирок також впливають на фармакокінетику, збільшуючи об'єм розподілу препарату та періоду напіввиведення [512].

Другою складовою кінетики АК є динаміка препаратів в місці їх дії. Так, місця зв'язування АК дигідропіридинового ряду складаються з принаймні трьох різних за хімічною структурою частин, здатних розпізнавати молекули цих препаратів. Дві з них розташовані глибоко всередині комплексу іонних каналів [472].

Дигідропіридини, які не мають заряду при фізіологічній рН зокрема такі, як ніфедипін, через гідрофільні і гідрофобні внутрішньомембранні шляхи досягають місць, де зв'язування відбувається досить швидко.

Іонізовані ж сполуки (такі, як амлодипін), характеризуються повільним проходженням через гідрофобні ділянки ліпідних шарів мембран, що забезпечує їм певні переваги [249]. Окрім того, дуже повільно відбувається зв'язування та звільнення молекул амлодипіну з відповідних рецепторів [473]. Зокрема, сповільнене надходження до клітини дозволяє запобігти внутрішньоклітинному накопиченню препарату і функціональному пошкодженню органел. Цікавим також є те, що вказаний АК має здатність взаємодіяти з недигідропіридиновими рецепторами L-каналу, що робить амлодипін унікальним препаратом [568].

Кінетика препаратів не тільки визначає динаміку їх дії. Вона може спричиняти суттєві, часом небажані наслідки. Зокрема, активує симпатичну нервову систему. За умов швидкого зростання концентрації АК швидко знижується артеріальний тиск. Це призводить до активації барорецепторних рефлексогенних зон і, відповідно, до пресорної реакції, де головним ефектором якраз і є симпато-адреналова система. При поступовому вивільненні діючої речовини ефект досягається поступово, довше зберігається [484,495], а також не ініціює катехоламінову стрес-реакцію. Так,

наприклад, на відміну від інших вазодилататорів, мібефрадил не викликає рефлекторної симпатичної активації та прискорення ЧСС, що може обмежувати вазодилатаційний ефект, особливо щодо коронарних судин.

Виходячи з цих особливостей фармакокінетики можна дійти висновку, що короткодійні форми дигідропіридинових похідних повинні застосовуватись тільки у випадках надання невідкладної допомоги, а не при довготривалому їх використанні. Що ж до довготривалодійних препаратів так званих ретардних форм, то вони поступово вивільнюють субстанцію і підтримують постійний рівень препарату в крові.

Так до препаратів короткої дії (4-6 годин) – належать ніфедипін, верапаміл, дилтіазем, та препарати тривалої дії (до 24 годин) - амлодипін, ісрадипін, нісолдипін, фелодипін та ін [201].

1.3.2. Кардіогемодинамічні механізми дії антагоністів кальцію

1. Дія на кардіоміоцити

- негативний інотропний ефект, який приводить до зменшення потреби міокарда в кисні;
- позитивний лузитропний ефект, обумовлений покращенням діастолічної функції серця;

2. Дія на гладеньком 'язові клітини

- дилатація коронарних артерій, яка сприяє покращенню перфузії міокарда;

3. Дія на провідну систему серця

- антиаритмічний ефект

Основними органами - мішенями АК, є кровоносні судини і серце. Важливе значення для кардіології має також вплив цих препаратів на реологічні властивості крові, що розглядатиметься нижче.

Головним аргументом використання АК при гіпертонічній хворобі є зменшення надходження Ca^{2+} до цитоплазми клітин м'язів судин, що сприяє вазодилатації і зменшенню скорочень [478].

Ефективність такої дії антагоністів доведена експериментально. Так, в роботі [424] показано, що верапаміл, наприклад, знижував тиск в портальній системі і середній артеріальний тиск у щурів з портальною гіпертензією, яку було викликано накладанням лігатури. Аналогічні результати було отримано відносно фрагментів аорти щура, скорочення яких викликали за допомогою КСІ [471]. В дослідях на анестезованих собаках доведено гіпотензивну дію похідних 1,5-бензотіазепіну [447].

Що стосується механізму розслаблюючої дії АК, то є декілька міркувань. Найбільш ймовірним вважається зменшення надходження кальцію до клітин через кальцієві канали [478, 424].

Вплив АК на судини не обмежується гіпотензією. Препаратам, притаманний один із механізмів дії- антисклеротичний. В експериментальній роботі [418] виявили протективний ефект ніфедипіну: він зменшував окислення ліпопротеїдів низької щільності, і хоча він не пригнічував утворення пінистих клітин, зате зменшував рівень холестерину в клітинах судин.

Описані ефекти щодо судинного тону не є поодинокими. Як вже згадувалось вище, АК можуть вторинно звужувати судини. Йдеться про те, що у відповідь на зниження АТ під дією цих препаратів в плазмі крові зростає рівень катехоламінів [402,502,595]. Ця реакція є відповіддю організму на зниження тиску і носить суто адаптаційний характер на зразок реакції із зворотнім зв'язком. Зрозуміло, що ступінь надходження катехоламінів до крові залежить від швидкості зниження тиску. Тобто, АК, що діють повільніше на тиск, викличуть значно меншу зворотню реакцію у вигляді зростання рівня адреналіну і норадреналіну [183, 187, 331].

Описаний вище гіпотензивний вплив АК можна віддзеркалити на серце, оскільки при цьому зменшується загальний опір судин серцевому викиду, що розглядається як зменшення післянавантаження і спричиняє зменшення скорочувальної здатності серця. Виходячи з такої логіки, стає зрозумілим і зменшення гіпертрофії міокарда, яку спричинила гіпертонія [50, 252]. Так, наприклад, введення амлодипіну щурам з спонтанною гіпертензією

в дозі 10 мг/кг/день протягом 30 тижнів [492] зменшувало масу лівого шлуночка і скорочувальних білків, а також вміст ДНК і РНК в міокарді в порівнянні з контролем. Слід зазначити, що не всі вчені підтримують таку точку зору. Так, якщо А.Е. Багрій (1997) [12], J.H. Brown (1995) [262], Мальшева Е.А. и др. (1997) [50] та Beltman F.W. et al. (1998) [252] відмічають регрес маси міокарда, завдячуючи цим АК (серед механізмів – зменшення післянавантаження і активації адреналової і ренін-ангіотензинової систем), то інші цього впливу АК в своїх дослідженнях не спостерігають [432].

На зменшення маси гіпертрофованого міокарда при умові застосування ніфедипіну, при добовій дозі 30-80 мг, вказують також О.Г. Купчинська, Є. П. Свищенко та ін. (1995) [55]. Ними встановлено, за приростом подвійного добутку збільшення порогової потужності серця на 44,5-66,8% та збільшення економічності забезпечення навантаження.

Головний механізм дії АК, що призводить до зниження скорочувальної здатності міокарда, пояснюється зменшенням вхідного кальцієвого току до кардіоміоцитів.

Досліджень, які присвячені прямій дії АК на міокард, достатньо.

Саме прямим впливом АК на кальцієвий тік через сарколему кардіоміоцитів (а не якимись рефлексорними діями), можна пояснити дані K. Noguchi et al., (1988) [478] щодо негативного хроно- і інотропного ефекту верапамілу, ніфедипіну та дилтіазему на ізольоване праве передсердя морської свинки. Аналогічні дані щодо зменшення кальцієвого току є і в роботі J. L. Palma-Gamis (1997) [491].

В роботі M. Jamamoto et al., (1997) [590], на думку авторів ніфедипін пересуває положення основних водіїв ритму із центру синоатріального вузла до його периферії, що значно підвищує частоту спонтанних скорочень серця.

Таким чином, АК можуть впливати по-різному [582]: шляхом зниження скорочувальної здатності міокарда за рахунок прямого зменшення кальцієвого навантаження на кардіоміоцити,

зменшенням післянавантаження завдяки зменшенню артеріального тиску (АТ), завдяки регуляції сили серцевих скорочень через хронотропію (відомий ефект Боудіча), через вплив на провідну систему серця, коронарні судини та ін.

Розгляд загальних питань щодо особливостей дії АК створює передумови для обговорення застосування цих препаратів в умовах серцево-судинної патології.

Цікавим, на нашу думку, є вплив АК на діастолічну функцію лівого шлуночка (ДФЛШ) у гіпертензивних хворих. Відомо, що у хворих на АГ з ІХС порушення ДФЛШ діляться на два типи (перевага кровоплину під час передсердної систоли, “гіпертрофічний” та “рестриктивний” кровоплин). Для АГ характерні порушення ДФЛШ першого типу, при перевазі кровоплину за рахунок систоли передсердь, частота яких досягає 87%. Наявність порушення діастолічного наповнення ЛШ при АГ залежить від тривалості захворювання і зниження еластичності аорти. Менший вплив справляють рівень АТ, вік пацієнтів та ГЛШ.

АК сприяють розслабленню міофібрил, збільшують депонування кальцію в саркоплазматичному ретикулумі, зменшують ЧСС, збільшують час діастолічного наповнення ЛШ, а також викликають артеріальну вазодилатацію, тим самим зменшують постнавантаження, що обумовлює їх позитивний вплив на діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДДФЛШ).

Але, якщо ряд препаратів, зокрема верапаміл, дилтіазем покращують діастолічне наповнення ЛШ, то інші АК неоднозначно впливають на ДДЛШ, що може бути наслідком впливу різних класів АК на регрес гіпертрофії міокарда ЛШ. Так, згідно Cruickshank J. et al. (1992)[295], АК дигідропіридинового ряду менш виразно зменшують регрес гіпертрофії ЛШ, ніж верапаміл та дилтіазем. Відомо також, що верапаміл покращує детермінанти ДФЛШ, особливо у осіб старшого віку [166,385,415,596]. Це пов'язується з прямим впливом верапамілу на міокард та ефектом вазодилатації [385]. При цьому P. Granier et al.(1990) [385]. показали, що верапаміл викликає найбільше зменшення гіпертрофії

ЛШ, у порівнянні з іншими АК. Так, М.Н. Глозов та ін. (1993) [168], в кінці двотижневого лікування верапамілом-SR дослідили, що максимальна швидкість піка Е зросла, в середньому, на 21,7%, а час прискорення швидкості раннього наповнення зменшувався на 7,1%. Відмічено, що гемодинамічний внесок першої третини діастоли збільшився на 23%, а систоли передсердь зменшився на 8,9%.

Дані про вплив дилтіазему на ДДЛШ суперечливі. Деякі автори відмічали, що дилтіазем активно знижує АТ, але, при цьому, суттєво не впливає на параметри ДФЛШ. Можливо, це зумовлено його меншим позитивним впливом на ЛШ [557]. Інші автори [21,82,180,184, 331] відмічали покращення параметрів наповнення ЛШ під впливом десятитижневої терапії дилтіаземом.

Результати багаточисленних досліджень, присвячених впливу ніфедипіну на ДФЛШ, підтверджують його позитивний вплив [82,357,272]. Це стосується і його пролонгованих форм. Так, K. Chang, W. Cherng (1998) [272], на фоні терапії ніфеланом (ніфедипін ретард), в дозі 10-40 мг один раз на добу протягом двох місяців, виявили достовірне покращення показників ДФЛШ (збільшувалось співвідношення Е/А з $0,97 \pm 0,03$ до $1,10 \pm 0,05$). Лише за даними V. Almazov et al. (1999) [294], не дивлячись на достовірне зменшення індексу маси міокарда ЛШ при прийомі ніфедипіну, не відмічалось покращення показників діастолічного наповнення ЛШ.

Деякі автори не спостерігали позитивного впливу терапії амлодипіном на ДФЛШ [554]. В цей же час Y. Lascouciere et al. (1997)[411], у літніх пацієнтів з АГ, відмічали достовірне покращення показників ДФЛШ і зниження ММЛШ після 14-тижневого прийому амлодипіну. T. Romanova et al. (1997) [523], після шестимісячного лікування хворих з АГ і ГЛШ амлодипіном в дозі 7,5-10 мг/добу, виявили достовірне зменшення часу ізометричного розслаблення міокарда з $90,6 \pm 0,9$ до $83,7 \pm 1,7$ мс на фоні відчутного зменшення індексу ММЛШ.

Позитивний вплив терапії амлодипіном на показники ДФЛШ у хворих АГ з ІХС відмічають і вітчизняні дослідники [25, 157,

172]. Це пояснювалось зменшенням товщини стінки гіпертрофованого ЛШ.

Доказано покращення параметрів ДФЛШ на фоні терапії верапамілом та ніфедипіном. Літературні дані про вплив інших АК на ДДЛШ суперечливі і потребують подальшого вивчення.

Лікування артеріальної гіпертонії (АГ) розглядають як важливий засіб первинної і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань і загальної смертності [121,189,205,206, 207,348,361,360,362].

Загальноприйнятою точкою зору на гіпертонію є визнання центральної ролі Ca^{2+} , рівень якого в гладеньких м'язах судин при цьому захворюванні значно зростає [44,178,501]. Це не тільки безпосередньо впливає на електро-механічне спряження в цих м'язах, а й ушкоджує інші транспортні системи мембрани цих клітин [296,339,450]. І хоча в цих умовах зростання цитоплазматичного рівня кальцію дещо компенсується виходом калію [11], вазоконстрикція залишається досить істотною.

Цікаво, що паралельно ушкоджуються і мембрани клітин крові, що, по-перше, вказує на системність захворювання, а, по-друге, робить можливою діагностику ступеня ушкодження судин шляхом аналізу мембран, наприклад - еритроцитів [164,167,532].

Застосування АК при гіпертонії пов'язане, в першу чергу, із блокадою надходження кальцію до міоцитів гладеньких м'язів судин [207]. Так, в роботі J. Torok, B.I. Tkachenko et al., (1997) [564], на ізольованих судинах -артеріях і венах кроля встановлено гальмування скорочувальної здатності АК під час електричної стимуляції цих тканинних препаратів та при дії норадреналіну. Зауважимо, що однотипність реакцій за цих умов доводить, що ефект пов'язаний саме з кальцієвими каналами, а не з адренорецепторами судин.

Ще один з механізмів дії АК на судини пов'язаний з ендотелієм судин. В своїй роботі M.T. Linas, J.D. Gonzalez et al. (1998) [421] довели, що верапаміл сприяє утворенню нітроксиду (NO) та простагландинів, які, як відомо, спричиняють вазодилатацію.

В той же час встановлено, що така дія блокаторів Ca^{2+} -каналів ніяк не пов'язана з впливом на ліпіди плазми [182,581].

Одним з факторів, що визначають АТ, є частота серцевих скорочень (ЧСС) [364,388]. Встановлено, що АК пролонгованої дії не тільки не збільшують ЧСС, а навпаки - достовірно знижують частоту серцевих скорочень, в середньому, на 10 уд/хв [122]. Цей факт пов'язують з відсутністю рефлекторної активації симпатoadреналової системи, що притаманно саме АК пролонгованої дії і їх ретардним формам [123].

Антигіпертензивна дія АК різних груп суттєво відрізняється. Так, дигідропіридинові антагоністи кальцію (ніфедипін, нікардипін, нітрендипін, ісрадипін) мають більш сильну вазодилатуючу дію, ніж верапаміл та дилтіазем, через що можуть викликати тахікардію, приливи крові, набряки на ногах [207]. Порівняльну характеристику різних груп АК відносно вазо- та кардіо-селективності наведено вище.

Характер антигіпертензивної дії АК в значній мірі залежить від фарма-кокінетичних властивостей того чи іншого препарату. Так, в роботі К. Jamanaga et al., (1997) [591] приводяться дані що, новий дигідропіридин АЕ0047 в умовах *in vitro* викликає релаксацію стрічок ізольованої аорти щура, що попередньо були спазмовані розчином калію. Ця дія експериментального препарату була більш тривалою, ніж у ніфедипіну, що пояснюють більш тривалим зв'язуванням препарату з рецепторами кальцієвих каналів.

АК широко використовуються для лікування АГ у хворих різного віку [369,534]. Однак встановлено, що ступінь зниження діастолічного АТ у літніх хворих був на 8 мм. рт. ст. більшим, ніж у молодих [90,122,146,185, 226]. Крім того, ефект АК залежить і від характеру гіпертензії: при «м'якій» АГ кальцієві блокатори знижували АТ діастол в середньому на 14%, в той час як при «середній» - на 16%.

Значення вікового фактора у використанні АК обумовлено кількома причинами: віковими змінами системи регуляції АТ, ушкодженнями механізмів метаболізму ліків та їх виведенням,

а також змінами в органах-мішенях, які мають місце при старінні людини [126]. Так М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов (1999) [122] вивчаючи ефективність різних АК дигідропіридинового ряду (ніфедипін SR, ісрадипін SRO і амлодипін) та недигідропіридинового ряду (дилтіазем PP) з'ясували, що дія дилтіазему PP на систолічний артеріальний тиск різко підсилюється з віком, а дія на діастолічний тиск навпаки - зменшується. Ці особливості можуть мати значення в лікуванні АГ у літніх хворих, особливо при систолічній АГ.

Про високу ефективність АК у літньому віці свідчать і результати багатоцентрового дослідження SYST-EUR.

Наукові дослідження стали основою для певних рекомендацій ВООЗ та МТГ щодо використання АК: ці препарати рекомендовані хворим при поєднанні АГ зі стенокардією, літнім особам, пацієнтам із систолічною формою АГ. В той же час, препарати дигідропіридинового ряду можуть призначатись хворим з порушенням провідності.

З огляду стратифікації ризику ускладнень з боку АГ широкого застосування набули АК.

Хоча хронічна серцева недостатність є одним з найбільш загрозливих ускладнень тривалої гіпертензії, за даними М. Moser, P. Hebert (1996) [469], на основі 12 рандомізованих досліджень, застосування ефективних антигіпертензивних засобів дозволило більш як у два рази знизити ризик розвитку застійної серцевої недостатності. Так, імовірність розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертонію при зниженні артеріального тиску в середньому на 10/5 мм рт. ст. зменшила її приблизно на 1/3, при зниженні тиску на 20/10 мм рт. ст. – на 2/3.

Дані, щодо застосування при серцевій недостатності ніфедипіну наводить у своїй роботі Л.Г. Воронков (1995) [60]. Після двотижневого лікування відмічено зростання фракції викиду, зменшення розмірів лівого передсердя, зростання тривалості безангінальної велоергометрії і, що, на нашу думку, є особливо цікавим.

Антагоністи кальцію особливо ефективні у хворих на АГ із супутньою ІХС [77,78,129, 130,136,154,157,159].

Виняток складають короткодійчі дигідропіридинові похідні, зокрема ніфедипін, які через рефлекторну активацію симпатoadреналової системи і тахікардію можуть провокувати напади стенокардії, а після гострого інфаркту міокарда - збільшувати частоту реінфарктів. Це було відмічено Furtberg та іншими дослідниками і значно похитнуло позиції АК. Навпаки, верапаміл та дилтіазем збільшують тривалість життя хворих що, перенесли інфаркт міокарда. Для лікування АГ дози верапамілу та дилтіазему повинні складати 320-480 мг на добу. Менші дози, зазвичай, неефективні (Нетяженко, 1997) [152].

У наш час звертають увагу на метаболічні порушення при АГ. В першу чергу, мова йде про гіперінсулінемію, периферичну резистентність до інсуліну, зниження толерантності до глюкози, що в ряді випадків супроводжується гіперглікемією та виникненням цукрового діабету II типу [212]. Доведено, що відносно АГ первинною є інсулінова резистентність. Однією із причин інсулінової резистентності при АГ, спільного механізму цих обох патологій, розглядається первинний дефект клітинних мембран [178,196,397], що виявляється в надлишковому внутрішньоклітинному вмісті Na^+ [47,64]. У хворих з гіперінсулінемією внутрішньоклітинний вміст Na^+ вищий на 11% [212]. Автори відмічають, що гіперінсулінемія збільшує реабсорбцію натрію в нирках, що разом з підсиленням активності симпатико-адреналової системи сприяє гіпертрофії гладенько-м'язових клітин судин, тобто і формуванню АГ. Крім того, певну роль в дисбалансі електролітів відіграє зменшення активності Na^+/K^+ - АТФази клітинних мембран [375].

Одним із найбільш ефективних антигіпертензивних засобів в лікуванні АГ є фелодипін [27,79,107,169], що характеризується високою вибірковою дією на прекапілярні резистивні судини. Лабораторними дослідженнями встановлено, що його дія на судинну тканину у 100 разів сильніша, ніж на міокард [425,543].

Така судинна селективність доведена рядом досліджень в клініці [479], робить корисним застосування цього препарату в лікуванні хворих із прихованими чи наявними вадами функції серця, на які фелодипін майже не діє [107,129,154,175,200]. За даними Ж.Д. Кобалави (1999) [106], фелодипін включено в стандартний алгоритм лікування АГ.

Більшість дослідників в лікуванні АГ застосовують амлодипін (Норваск) [129,154] – препарат III генерації, що характеризується високим ступенем біодоступності, незначними коливаннями рівня препарату в плазмі протягом тривалого часу.

Вплив амлодипіну на виживання та динаміку клінічного стану (так звану кардіоваскулярну морбідність) хворих із вираженою хронічною застійною серцевою недостатністю був вивчений багатьма авторами, зокрема С. Prakash (1999) [503] та у багатоцентровому дослідженні PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), у якому брали участь 1153 пацієнти із ФВЛШ менше 30%, III-IV ФК за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця.

Препарат є ефективним у дозі 5-10 мг, добре знижує АТ як систолічний, так і діастолічний, не має побічних ефектів, що властиві іншим препаратам дигідропіридинового ряду: не має негативного інотропного ефекту, не зменшує серцевий викид, зате має позитивний вплив при довготривалому використанні на регресію гіпертрофованого міокарда ЛШ. Все це було підтверджено в дослідженні АССТ (Amlodipine Cardiovascular Community Trial), в якому проводилась оцінка дії амлодипіну як терапії із урахуванням віку та статі.

Ефективне зниження АТ при використанні амлодипіну підтверджують і інші фахівці [18, 21, 31, 42, 78, 86, 87, 128, 130, 139, 154, 423].

Основна стратегія в захисті ішемізованого міокарда полягає в обмеженні проникнення зовнішнього Ca^{2+} в кардіоміоцити, оскільки якраз надлишкове надходження цього іону призводить до незворотності ушкоджень [89]. В той же час, концентрація

кальцію в міоплазмі починає зростати вже з самого початку ішемії [538] і тому будь-які фактори, які б зменшували надходження Ca^{2+} при ішемії, корисні. До таких факторів відносять: природний антагоніст катехоламінів - аденозин [459], збільшення в перфузаті коронарних судин концентрації K^+ [89], поступово створювана ішемія [67]. Однак, одним з найбільш ефективних заходів лікування ІХС є застосування АК.

Ішемічне ушкодження міокарда може бути *незворотнім* (внаслідок перенесеного інфаркту міокарда і фіброзних змін в ньому) і *зворотнім*. В останньому випадку розрізняють такі форми дисфункції:

- а) “міокардіальне оглушення” (stunning) [261];
- б) “гібернація” або “сплячка” міокарда [508];

Перше поняття відноситься до гострого порушення коронарного кровоплину, коли скорочувальна функція міокарда не може відразу відновитись [17]. Зауважимо, що порушення скорочення при цьому може охоплювати не все серце, а лише його окремі ділянки, що призводить до дискінезії і порушень інтракардіальної гемодинаміки. Повне припинення коронарного кровоплину на період, довший ніж 10 хв, призводить до інфаркту. Якщо таке припинення триває менший час, або якщо відбувається не повне припинення плину крові, а лише його обмеження, то за цих умов відбувається вказане «оглушення», яке може тривати від 1 хвилини до кількох (3 – 5) діб [445].

«Оглушеність» міокарда, або його постішемічна дисфункція, потребує медичного втручання в таких випадках: коли дисфункція ЛШ асоціюється з малим серцевим викидом [219], коли пацієнт має високий ступінь ризику, зокрема при нестабільній стенокардії, ушкодженні стовбура лівої коронарної артерії [259], а також після операції на серці, при трансплантації його, після тромболізу у хворих на інфаркт міокарда. Саме для профілактики вказаного стану і потрібне використання АК [380].

Термін «гібернація» запозичений із зоології, де характеризує глибоке пригнічення життєвих процесів у тварин, що дозволяє

останнім пережити важкий сезон року. В кардіології це поняття характеризує знижену функцію міокарда на тлі постійного і тривалого зниження кровопостачання. Типовим прикладом гібернованого міокарда є оклюзія великої коронарної артерії на фоні розвинутих колатеральних судин [579].

В гібернуючому міокарді підсилення скорочувальної функції ЛШ супроводжується прискоренням обміну речовин і порушенням метаболізму, в той час як при “оглушенні” міокарда цього не відбувається [17, 56, 508, 509, 510].

Зазначимо, що дисфункція гібернуючого лівого шлуночка частково або повністю зникає після реваскуляризації або зниження потреби міокарда в кисні. Надійних лікарських засобів відновлення “сплячого” міокарда поки що немає. Обнадійливими є лише результати, отримані при застосуванні препарату *нісолдитін* [240,560].

Гібернуюче серце потребує активного лікування, яке базується на кількох передумовах:

- а) висока частота гібернації при всіх формах ІХС [269, 330];
- б) негативний вплив на прогноз цих хворих при дисфункції лівого шлуночка [359];
- в) гібернація хоча і розглядається як реакція пристосування, що захищає міокард від подальшого ушкодження [508, 509], вона не є стабільним станом і може спровокувати некроз;
- г) локальна дисфункція може відіграти суттєву роль в порушенні координації скорочень відділів серця і окремих ділянок міокарда [273].

Розглянемо передумови використання антагоністів кальцію при ішемічній хворобі серця.

Як відмічалось вище, в основі ІХС лежить невідповідність між кровопостачанням міокарда та його потребами в кисні. Це сприяє появі факторів ушкодження кардіоміоцитів.

Так, під час гібернації ініціюються процеси вільнорадикального окислення і ПОЛ, що може пошкодити скорочувальні білки і спровокувати скорочувальну дисфункцію [540]. Виходячи з

цього, окиснювальний стрес розглядається як один з механізмів апоптозу [342], де головними діючими чинниками є вільні радикали. Вільні радикали – це атоми, групи атомів або частини молекул, які є виключно реакційноздатними. Субстратами вільнорадикальних реакцій в біологічних системах можуть бути кисень, ліпіди, білки, нуклеїнові кислоти та інші речовини [46, 253].

Внаслідок кисневих вільнорадикальних реакцій утворюються активні форми кисню, до яких, власне, і належать вільні радикали кисню і їх активні інтермедіати - синглетний кисень і перекис водню [161]. Значення активних форм кисню двояке: з одного боку, вони необхідні для підтримання клітинного гомеостазу та складу внутрішнього середовища (знищення власних відмерлих клітин, попередження злоякісної трансформації клітин, елімінації ксенобіотиків та ін.), з іншого боку - ці форми кисню здатні спричинювати ушкодження.

Активні форми кисню ушкоджують клітини шляхом ініціювання вільнорадикального перекисного окислення ліпідів [248, 102].

Патогенетична роль перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в розвитку ішемії та інфаркту міокарда доведена експериментальними і клінічними дослідженнями [141,92]. Механізм посилення ПОЛ в зоні ішемії міокарда зумовлений різними факторами: утворенням на периферії цієї зони прооксидантної області [141,161] прооксидантною дією адреналіну, що накопичується в цій зоні, зниженням активності антиоксидантних ферментів та ін. [102].

Викликає зацікавленість щодо посилення генерації активних форм кисню при ІХС, синдром «оглушеного міокарда», що був описаний E.Braunwald і J.D. Rudherford (1986) [261]. Він виникає після короточасної ішемії і характеризується затримкою нормалізації зниженої скорочувальної функції міокарда. Для пояснення цього синдрому прийнято гіпотезу про роль оксигенних радикалів і ПОЛ.

Інший феномен ішемії, так зване «невідновлення кровоплину», точніше - «знижений кровоплин» в зоні ішемізованого міокарда під час реперфузії. Однією з основних причин його виник-

нення вважають значні зміни ендотелію капілярів і активності в ньому ксантиноксидозного механізму генерації активних радикалів [338].

На важливе значення цих речовин вказують і експерименти із АК. Так, встановлено [197], що верапаміл (разом з цинаризином) попереджує утворення в тканинах продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) з одночасною нормалізацією вмісту компонентів антиоксидантного захисту.

Окрім того, відомо, що продукти окислення холестерину ушкоджують клітини серця, чим стимулюють запрограмовану загибель - апоптоз [243]. Вказані автори встановили, що верапаміл і ніфедипін стримують апоптоз більш як на 70%, в порівнянні з контролем і знижують цитотоксичну дію продуктів окиснення холестерину.

Однією з причин розвитку ІХС може бути і ендотеліальна дисфункція, що виявляється у вигляді спазму в тих випадках, коли має місце розширення судин [193]. Тепер встановлено, що ця вада судинного ендотелію може бути початковим етапом розвитку атеросклерозу [327, 530, 291] і артеріальної гіпертонії [69]. У всякому випадку, вказана дисфункція ендотелію може виявлятися на фоні відсутності будь-яких морфологічних проявів судинного ушкодження [593,372]. Зрозуміло, що АК завдяки своєму впливу на транспорт кальцію в ендотелію може бути ефективним і в цьому випадку.

Важливе місце в розвитку ІХС та її проявів належить порушенню регуляції ВНС. Так, використовуючи методику аналізу варіабельності ритму серця [431,489,499]. О.О. Дзизінський та інш. (1999) [76] провели спектральний аналіз серцевого ритму перед і під час епізодів ішемії міокарда у 18 хворих на ІХС. З'ясовано, що більшості епізодам ішемії (61,8 %) передували значні зміни тонуусу вегетативної нервової системи, насамперед - симпатичної. Доведено, що підвищення тонуусу цього відділу ВНС достовірно зменшує тривалість епізодів безбольової ішемії міокарда і збільшує тривалість нападів спонтанної стенокардії,

що цілком зрозуміло з ерготропної спрямованості дії катехоламінів на серце [111].

Таким чином, вихідна патогенетична ланка ІХС - це невідповідність між потребою і фактичним забезпеченням серцевого м'яза киснем. Виходячи з цього, основним напрямом терапії є збільшення об'ємної швидкості коронарного кровоплину та зниження функціональної активності серця. Все це реалізується кількома групами препаратів: органічними нітратами, блокаторами повільних кальцієвих каналів і блокаторами бета-адренорецепторів [102]. Щодо АК, то основними механізмами дії, що пояснюють використання їх при ІХС, є такі:

- 1) енергозбереження завдяки розширенню судин (зменшення післянавантаження), зменшення скорочувальної активності серця, негативного хронотропного ефекту (фенілалкіламіни та бензотіазепіни);
- 2) збільшення киснезабезпечення зон ризику завдяки розширенню коронарних судин;
- 3) уповільнення втрат аденозину і збереження макроергів;
- 4) пряма захисна дія на ендотелій судин;
- 5) гальмування процесу вивільнення лізосомальних ферментів;
- 6) інгібування агрегації тромбоцитів;
- 7) пригнічення аритмії, яку викликає реперфузія;
- 8) пряма захисна дія відносно сарколеми кардіоміоцитів;
- 9) зменшення швидкості акумуляції Ca^{2+} під час постішемичної реперфузії;
- 10) захисна дія відносно мітохондрій.

Наведемо кілька прикладів експериментального вивчення АК. В. Вуй-Хуа et al., (1997) [263] проводили дослідження на відкритому серці наркотизованих свиней. Як діючий препарат використовували дилтіазем. Було встановлено, що цей АК гальмує зниження порогу фібриляції шлуночків, викликаного гострою ішемією, уповільнює ішемічну деполяризацію і заважає зростанню часу внутрішньошлуночкового проведення збудження [64].

При цьому, дилтазем суттєво не впливає на скорочувальну здатність міокарда.

Аналогічні дані наведені в роботі Q. Timour et al., (1996) [563]. В експериментальних умовах, подібних до вищеописаних, під час повної оклюзії коронарної артерії, автори встановили, що амлодипін, залежно від дози, збільшує час розвитку фібриляції з 87 до 146 секунд. Крім того, він перешкоджає скороченню монофазного потенціалу дії і подовженню часу проведення. Даний АК заважає змінам положення сегмента ST та інверсії зубця T.

Дані про підвищення стійкості серця до гіпоксії і фібриляції наведено і в інших експериментальних працях [73].

Цікавим є підхід до терапії ІХС, виходячи з уявлень про “оглушене” серце. В дослідях на собаках [328] доведено, що дигідропіридин нісолдипін захищає stunning міокард. Блокатор кальцієвих каналів зменшує зону інфаркту міокарда, зменшує скорочувальну здатність серця, збільшує коронарний кровоплин. Важливо підкреслити, що АК впливають на серце не тільки за рахунок прямої дії на міокард. Оскільки зменшується артеріальний тиск, то зменшується і післянавантаження на серце, що, згідно феномену Анрепа, зменшує скорочувальну здатність міокарда [328].

Повертаючись до практичного використання АК, слід відзначити що, найбільш поширеним проявом ІХС є стенокардія. Термін «стенокардія» - “angina pectoris” (Геберден, 1772) використовується для позначення дискомфорту у грудній клітині внаслідок міокардіальної ішемії, що пов’язана, здебільшого, із захворюванням коронарних артерій.

Стенокардія виникає при дисбалансі між міокардіальною перфузією та потребами міокарда. Патологічним субстратом для цього майже виключно є атероматозне звуження коронарних артерій. Дуже рідко спазм коронарних артерій може виникати при наявності нормальних на вигляд коронарних артерій, але навіть при цих обставинах часто присутні маленькі бляшки або пошкодження ендотелію.

Одним з шляхів лікування ІХС та її проявів є використання АК (Рекомендації Цільової програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні, 1997; 2004; МТГ 2007).

Починаючи з 60-х років ХХ століття, відбувався пошук препаратів для лікування стенокардії [142,143]. В результаті цієї роботи були відібрані основні групи антиангінальних засобів (нітрати, АК, бета-блокатори), визначені основні міри безпечного довготривалого застосування антиангінальних засобів і супутньої терапії стенокардії напруження, розроблені принципи диференційованого та індивідуального підходів до лікування стенокардії напруги та ін.

На теперішній час одним з найбільш ефективних АК для лікування різних форм ІХС є амлодипін, про фармакокінетичні і фармакодинамічні переваги якого написано вище.

Амлодипін застосовується і для лікування стенокардії, ефективність якого була підтверджена багатьма експериментальними дослідженнями.

Так, С.А. Rinaldi et al. (цит. за: В.З.Нетяженко, 1997) [152] порівнювали вплив амлодипіну (10 мг на добу) та ізосорбіду (50 мг на добу) на оглушення (stunning) міокарда, що індукується фізичним навантаженням, у пацієнтів із ІХС, яка була підтверджена результатами ангіографії. Було виявлено, що після 3-тижневого лікування, оглушення міокарда виникало у 82% пацієнтів (у 18 пацієнтів з 22), які вживали ізосорбіда мононітрат, і у 48% (у 11 пацієнтів з 23) серед тих, хто приймав амлодипін. Було доведено, що амлодипін не мав негативного інотропного ефекта, і не погіршував фракцію викиду при фізичному навантаженні у пацієнтів з епізодами німої ішемії. Крім того, було встановлено, що амлодипін зменшував частоту та інтенсивність цих епізодів, що оцінювалося за результатами навантажувального ЕКГ-тестування.

В дослідженні CAPE (1994) вивчався вплив амлодипіну на розвиток ішемічних атак у пацієнтів зі стабільною стенокардією. Було залучено 315 пацієнтів. Амлодипін (5-10 мг/добу) порівнювався з плацебо. Спостерігалось значне зменшення кількості

ішемічних нападів у пацієнтів, що вживали амлодипін, в порівнянні з плацебо (зниження на 60% в групі амлодипіну і на 44% в групі плацебо). У пацієнтів, що вживали амлодипін, була також меншою потреба у короткодійючих нітратах для купування виникаючих нападів стенокардії (зниження на 67% і 22%, відповідно). Профіль побічних ефектів амлодипіну був тотожним до плацебо.

V. Parceri et al. (цит. за: В.З.Нетяженко, 1997) [152] досліджували вплив різноманітних традиційних антиішемічних препаратів на кількість ішемічних епізодів у пацієнтів з синдромом Х. У пацієнтів, котрі мають інтактні коронарні артерії, лікування спрямоване, переважно, на усунення епізодів ішемії. Досліджували ізосорбіда мононітрат (40 мг/добу), амлодипін (10 мг/добу) та атенолол (100 мг/добу). Амлодипін, за своїм антиішемічним ефектом, був кращим за ізосорбіда мононітрат, проте поступався атенололу.

В багатоцентровому дослідженні PREVENT [202], що було проведено з використанням амлодипіну протягом трьох років на 825 пацієнтах, доведено, що цей препарат не впливав на склерозування коронарних артерій, але статистично достовірно зменшував цей процес у сонних артеріях.

Статистичний аналіз R.V. Kloner et al. (1995) [314], який проводили на 25853 пацієнтах, що вживали амлодипін, показав відсутність негативного впливу препарату на рівень інфарктів. Таким чином, на сьогоднішній час амлодипін може бути визнано абсолютно безпечним препаратом щодо підвищення ризику інфаркту міокарда.

Найпоширеніші захворювання системи кровообігу - ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія - у більшості випадків призводять до застійної серцевої недостатності (ЗСН). В цьому випадку насамперед, золотим стандартом є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та діуретики (Л.Г.Воронков, 1997)[59].

Найбільш проблемним є питання щодо застосування АК у пацієнтів з дилатацією та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), тобто при систолічній СН. У сучасній редак-

ції суть цієї проблеми може бути сформульована таким чином (Л.Г.Воронков, 1997) [59]:

1. Чи може призначення АК при ЗСН знизити ФВЛШ і обумовити погіршення клініко-гемодинамічного стану хворих за рахунок реалізації негативного інотропного ефекту, який фундаментально притаманний цьому класу ліків?

2. З іншого боку, чи можуть АК поліпшити, за допомогою гемодинамічного розвантаження серця, ФВЛШ та толерантність до фізичного навантаження хворих, що отримують рутинну терапію ЗСН інгібіторами АПФ, діуретиками та дігіталісом ?

3. Чи є безпечним, з точки зору впливу на прогноз, тривале використання АК у пацієнтів із ЗСН ?

На теперішній час з'ясовано, що представники груп фенілалкіламінів та бензотіазепіну (верапаміл та дилтіазем) погіршують гемодинаміку та виживання у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ<40-45%). Це пояснюють негативним впливом цих АК на міокардіальну скоротливість.

На відміну від цього, ніфедипін та інші похідні 1,4-дигідропіридину (нікардипін, нітрендипін, нісолдипін, ісрадипін, фелодипін) виявили здатність поліпшувати у хворих із ЗСН ФВЛШ завдяки поєднанню потужної артеріолодилатуючої дії з рефлекторною симпатомиметично опосередкованою стимуляцією серцевого викиду.

Але згодом були отримані дані про те, що тривалий прийом дигідропіридинів (ніфедипін, нісолдипін, нітрендипін, нікардипін) супроводжується зростанням смертності серед хворих на ЗСН.

Таким чином, наукові дані, накопичені на початку 2000-х років, свідчать про потенційну шкідливість застосування (принаймні, тривалого) АК у пацієнтів з клінічно-маніфестованою систолічною дисфункцією лівого шлуночку.

Ситуація здавалася малоперспективною аж до впровадження в кардіологічну практику результатів недавніх широкомасштабних клінічних випробувань нового препарату дигідропіридинового ряду – амлодипіну [18, 21, 31, 78, 87, 129, 139, 154, 423].

Подібно до інших представників цієї групи АК, у хворих із ЗСН цей препарат знижував периферичний судинний опір та підвищував серцевий викид, але, на відміну від інших дигідропіридинів, у деяких дослідженнях підвищував толерантність до фізичного навантаження, якщо його використовували у комплексі з рутинною терапією ЗСН (інгібітор АПФ, діуретик та дигоксин).

Вплив амлодипіну на виживання та динаміку клінічного стану хворих із вираженою хронічною ЗСН було показано С. Prakash, 1999[503] та у багатоцентровому дослідженні PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), у якому прийняло участь 1153 пацієнти із ФВЛШ менше 30%

В дослідженні STONE підтвержено що лікування хворих похилого віку з АГ пролонгованим ніфедипіном супроводжується зниженням мозкового інсульту у 2,3 рази

В дослідженні INSIGHT доказано що пролонгований ніфедипін по впливу на прогноз життя хворих з АГ не поступається діуретикам особливо у хворих з новими випадками цукрового діабету.

В 2004 р в дослідженні АСТІОН підтверджено позитивний вплив пролонгованого ніфедипіну на частоту повторних ускладнень, частоту повторних АКШ у хворих з стенокардією.

В дослідженні РОСА, яке було присвячене вивченню не брендових антигіпертензивних препаратів підтверджено ефективність пролонгованого ніфедипіну у відношенні ризику смерті від любых причин, серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, інсульту.

Виявилось, що тривалий (до 33-х місяців) прийом амлодипіну дещо знижував кількість летальних випадків та госпіталізацій хворих у зв'язку з критичним погіршенням їх клінічного стану. Особливо це стосувалось пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією. На тлі його прийому спостерігали значне зниження як смертності (на 45%), так і кардіоваскулярної морбідності (на 31%).

Дослідження PRAISE довели безпечність тривалого прийому амлодипіну хворими із тяжкою СН та обґрунтували необхідність вивчення механізмів уповільнення прогресування дилатаційної кардіоміопатії на тлі його прийому.

Останнім часом отримано нові дані, які свідчать про здатність амлодипіну втручатися у ключові механізми прогресування розвиненої ЗСН, зокрема – зменшувати рівень циркулюючих цитокінінів (інтерлейкін-6), що відіграють суттєву роль у прогресуванні СН.

Таким чином, застосування АК при ЗСН потребує певних вимог щодо препарату, зокрема – щоб він, поряд з поліпшенням гемодинаміки, не мав негативного впливу на прогноз життя та динаміку клінічного стану хворих з ЗСН [50,423,504]. Крім того, зрозуміло, що використання АК потребує додаткових досліджень щодо впливу на скорочувальну здатність серця.

На теперішній час, дані про вплив блокаторів Ca^{2+} на розвиток інсульту та ІХС підтверджені багатьма рандомізованими дослідженнями хворих на гіпертензію (STONE, 1996; NORDIL, 2004; VALUE, 2004; ASCOT, 2005).

Проте існує досить багато застережень відносно АК. Так, деякі автори стверджують, що короткодійчі препарати, особливо ніфедипін, можуть збільшувати ризик онкопатології або смерті від інфаркту міокарда у хворих на АГ [354,356,490,506].

Так, відносно розвитку інфаркту міокарда в дослідях на експериментальних моделях доведено, що АК, зокрема, ніфедипін зменшують зону некроза при експериментальному інфаркті [460].

В той же час, за деякими даними [274,475], вказаний препарат підвищує ризик інфаркту міокарда (в середньому на 14,1 - 20%), що пояснюють досить різким підвищенням активності гормональних регуляторних систем після приймання цих АК. Так, активність реніну зростає до 128% відносно норми, спостерігається зростання активності АДГ, альдостерону, підвищується рівень ангіотензину II [202]. В роботах M.H.Alderman et al., (1997) [235] говориться про загрозу передчасної смерті при застосуванні АК. Зростання смертності при застосуванні ніфедипіну відмічав C.D. Furberg, et al., (1995) [356], що кардинально змінило погляди щодо застосування АК у цієї групи хворих.

Проте, ці висновки піддавались сумнівам. Так, наприклад, F.H. Messerli (1996) [461], в ґрунтовному аналізі таких дослі-

джень доводив, що ці висновки базуються на даних, що отримані некоректним шляхом, з порушенням правил статистичної обробки матеріалів.

В останні роки безпечність застосування АК підтверджується більшістю оглядів і мета-аналізів.

Як підкреслюють В.З. Нетяженко і Є.В. Колодченко (1997) [152], свідчення про ефекти антагоністів Ca^{2+} на ризик розвитку пухлин узяті, переважно, з оглядових досліджень, тому що не існує достовірних даних у рандомізованих дослідженнях. У такій ситуації важко визначити цінність деяких оглядових робіт, в яких стверджується достовірність підвищення частоти розвитку пухлин у хворих, що отримували антагоністи Ca^{2+} .

Існують також свідчення про ризик кровотечі в шлунково-кишковому тракті [306,542], який асоціюється з прийомом Ca^{2+} -блокаторів і розвитком тромбоцитопенії, зокрема при застосуванні дилтіазему. Однак ці дослідження не висвітлюють реальної картини ушкоджень. Навпаки, випадки кровотеч, пов'язані з прийомом антагоністів Ca^{2+} описуються в роботах та рандомізованих дослідженнях дуже рідко. Це не підтверджувалось і у великих за обсягом дослідженнях.

В дослідженні STONE був відмічений високий гіпотензивний ефект ретардних форм ніфедипіну. До цієї думки схиляються і вітчизняні фахівці [59,127,132,204,331]. Зрозуміло, що їх значно менше і у такого ефективного препарату з оптимальними фармакокінетичними характеристиками, як амлодипін, хоча при його застосуванні відмічають деякі побічні ефекти: набряк (3,1%), почервоніння обличчя (1,5%), головний біль (1,8%), а також гіперпластичний гінгівіт (через 4 - 8 місяців після початку застосування) [3].

До певних недоліків АК можна віднести також такі явища, як толерантність та синдром відміни.

Раніше вважали, що антиангінальний ефект ніфедипіну добре зберігається при довготривалій терапії [582]. Проте, як зазначає В.И.Метелица (1997)[143], ці дані були отримані без необ-

хідних жорстких контрольованих порівняльних досліджень дії разової дози та курсового лікування у хворих зі стабільною стенокардією напруження. Поряд з цим було встановлено, що при застосуванні ніфедипіну може виникати толерантність до гіпотензивного ефекту препарату у хворих на АГ [403].

І, нарешті, синдром відміни, тобто загострення протікання ІХС при різкому припиненні прийому препаратів, що викликає швидке зниження їх концентрації у крові. Про це явище, відносно ніфедипіну, повідомляють С.Ю. Марцевич і др., (1993) [142].

Особливого значення набуває вивчення дії АК на скорочувальну здатність серця у стані «оглушеності». Справа в тому, що такий стан серця досить частий у зв'язку з ІХС. Мова йде про депресію міокарда під час відновлення повноцінного коронарного кровоплину після періоду його зменшення або повного припинення [258,261]. В цей період великого значення набуває саме перенавантаження цитозолу кальцієм [409] і тому зрозуміле використання АК для попередження ушкоджень міокарда в цих умовах.

Саме прямим впливом АК на кальцієвий тік через сарколему кардіоміоцитів (а не якимись рефлекторними діями) можна пояснити дані К. Nogushi et al., (1998) [478] щодо негативного хроно- і інотропного ефекту верапамілу, ніфедипіну та дилтіазему на ізольоване праве передсердя морської свинки. Це не може не впливати на насосну діяльність серця. Так, за даними S. Bova et al. (1997) [260], такі препарати, як норбормід та верапаміл пригнічували кальцієвий тік I_{Ca} на 49 - 82%. Залежно від концентрації, обидва препарати знижували такий показник скорочувальної здатності серця, як dP/dt_{max} , а також атріовентрикулярну провідність.

Аналогічні дані щодо негативного інотропного впливу АК (а саме -нісолдипіну) було отримано в дослідях на анестезованих собаках, де скорочувальну здатність серця оцінювали побічно - по товщі стінки шлуночку, яку вимірювали за допомогою УЗД [328].

За деякими даними, вплив окремих АК на центральну гемодинаміку не дуже залежить від стану органу-мішені цих пре-

паратів – серця [526]. Досліди проведено на анестезованих собаках. Встановлено, що в нормі (до моделювання ушкодження) ніфедипін, залежно від дози, підвищував серцевий викид і коронарний кровоплин, знижував середній артеріальний тиск. При цьому препарат не впливав на ЧСС і dP/dt_{\max} в ЛШ. Окрім того, за цих умов ніфедипін не подовжував інтервали PQ, QRS та QT.

Дещо інші дані щодо значення вихідного стану серця наводять у своїй роботі Л.В. Безродна (1999) [16]. Вона встановила, що дилтіазем, при високих показниках скорочувальної і насосної функції лівого шлуночка, помірно знижує їх, в той час як при дещо зниженій вихідній активності серця - підвищує її.

J. Dusek et al. (1998) вивчали вплив АК на артеріальний тиск та периферійний судинний опір (вимірювали за методом плетизмографії). Хворі на гіпертонію протягом 3-х місяців отримували верапаміл (240 мг/добу), який сприяв зниженню тиску із 146/105 мм рт. ст. до 130/86 мм рт.ст. і не відрізнявся від норми. Мінімальний опір судин знизився з 5,2 умовних одиниць до 2,8 і став нормальним.

Дані про зменшення скорочувальної здатності серця, споживання кисню та загального периферичного судинного опору наведено в роботах A.Zanchetti (1987)[595], J.L. Palma-Gamiz (1997)[491]. Не випадково АК використовували як засіб зниження навантаження на серце при його недостатності. 131 пацієнт отримував ніфедипін, який сприяв значному зменшенню АТ, системному судинному опору, тиску у правому передсерді, тиску у легеневому колі кровообігу, в той же час як серцевий індекс зростав майже на 30%.

Говорячи про скорочувальну здатність серця, не можна не згадати інший механізм дії АК на серце - через вплив на провідну систему серця. Так, наприклад, верапаміл та дилтіазем в значній мірі порушували атріо-вентрикулярне проведення, завдяки чому також зменшувалась скорочувальна здатність серця [487,570,585].

Треба звернути увагу і на вторинні впливи на центральну гемодинаміку через активацію САС та інших гормонів, як відповідь на зниження АТ [304, 315]. Все це слід враховувати при аналізі гемодинамічних впливів АК. В цьому випадку негативний

іотропний вплив на серце змінюється на позитивний [16]. Зрозуміло, що в умовах дослідження ізольованих препаратів такого ефекту, пов'язаного з активацією центральної гуморальної регуляції, годі чекати. Відомі дані про неспівпадіння результатів дії АК на серце в умовах організму і в дослідях *in-vitro* [59,270,533].

Завершуючи огляд питання про вплив АК на центральну гемодинаміку, насамперед на скорочувальну функцію серця, хочемо підкреслити, що він складається з декількох компонентів.

По-перше, це пряма дія на міокард. Вона притаманна не всім АК, а лише кардіотропним і має іотропний та дромотропний ефекти, тобто вплив на провідність провідної системи. Зрозуміло, і тут не може бути одностайної реакції - блокатори кальцієвих каналів по-різному взаємодіють з компонентами серця, до того ж вони мають різний афінитет до неоднорідних кальцієвих каналів.

Другий шлях впливу АК на серце - це зміна після навантаження, або механізм Франка-Старлінга, що пов'язано з дилатуючим впливом. Зрозуміло, що зниження АТ призводить до зменшення скорочувальної здатності серця, і у випадку значного зниження тиску може виникнути зменшення кровоплину у коронарних судинах). За цих умов зменшується споживання кисню міокардом [222,225].

1.3.3. Вплив антагоністів кальцію на гемореологію та плазмово-тромбоцитарний гемостаз

В патогенезі серцево-судинних захворювань значну роль відіграють зміни реологічних властивостей крові. Вивчення густини крові важливо з декількох причин: по-перше, вона визначає резистентність кровоплину у великих судинах [394,434,428]; по-друге, вона пов'язує діяльність мікросудин, з їх певними особливостями, із швидкістю руху крові, до яких густина має безпосереднє відношення.

Величину густини визначають декілька чинників: гематокрит, густина плазми, агрегація і деформація еритроцитів [190], а також стан гемостазу [72].

Найбільш вагомою причиною змін густини плазми крові (а значить - і крові в цілому) є її протеїновий склад [428,447,513]. Найбільший вплив мають на неї α_2 -макроглобуліни, ліпопротеїди низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), імуноглобуліни та фібриноген [428], тобто ті органічні речовини, що мають асиметричну молекулу, що визначається відношенням довжини молекули до діаметра.

На густину плазми крові впливають ще безліч факторів, серед яких, зокрема: стать (густина вища у чоловіків), вік (густина вища у літніх людей, завдяки збільшенню кількості фібриногену та ліпопротеїдів [497]).

Досить велике значення має рівень ЛП низької і дуже низької щільності [592], в той час як рівень тригліцеридів такого впливу не має [371].

Зміни реологічних властивостей крові є супутниками серцево-судинних захворювань, причому в деяких випадках вважають, що саме вони є первинними.

Доведено, що плинність крові та гематокрит асоціюються із атеросклерозом [268], причому це стосується не тільки крові, в цілому, а й текучості самої плазми [394]. Найбільш ймовірною об'єднуючою ланкою тут є ліпопротеїди, як їх безпосередній вплив на кров, так і спровоковане ними атеросклеротичне пошкодження судин.

Атеросклероз супроводжується дисліпопротеїдемією, із збільшенням вмісту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і зменшенням вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [103,451,496,104,176].

Цей дисбаланс призводить до дисбалансу розподілу холестерина між кров'ю і тканинами [103,224], що, в решті-решт, зумовлює появу атеросклеротичних ушкоджень артерій, в тому числі і коронарних. Атеросклеротичні “бляшки” активують обтуруючий тромбоз цих судин, що є патогенетичним виявом інфаркту міокарда [72,71].

Окрім того, зміни ліпідного складу плазми знаходять своє відображення в змінах властивостей тромбоцитів, а саме - в їх

агрегаційній активності [147,525,535]. Отримані переконливі докази того, що ліпопротеїди низької щільності підсилюють агрегацію тромбоцитів, а високої - гальмують [218, 227].

Важливо відзначити, що не тільки властивості крові та її склад впливають на стан стінок судин. Існує і зворотний вплив - атеросклеротичні ушкодження артерій впливають на стан крові, яку можна розглядати як електрореологічну рідину [138].

Про значущість ліпідного складу плазми крові для її густини свідчать дані В.А. Люсова и др. (1986) [190] на тлі збільшення цього показника у хворих на АГ (при швидкості зсуву 40.4c^{-1}) з $4,65 \pm 0,28$ сПз до $5,82 \pm 0,36$ сПз. Поряд з цим збільшувався також вміст холестерину, тригліцеридів і зменшувався вміст холестерину ЛПВЩ (з 53,8% до 38,2%, $P < 0,05$).

Виявлені достовірні зв'язки між густиною крові і АГ [276,429,443,413, 500,190]. Збільшення густини крові є як вияв гіпертонії: а) збільшується загальний судинний опір [276]; б) зменшується венозний приплив крові до серця [363]; в) складові реології крові, як гематокрит та рівень фібриногену, є предикторами такого ускладнення АГ, зокрема інсульту [588].

Гіпертонічна хвороба супроводжується збільшенням густини крові [429], внаслідок збільшення гематокриту, густини плазми, ригідності еритроцитів та ін.

Гематокрит при АГ зростає [190,334,561] і це пов'язано із зменшенням об'єму плазми крові і, відповідно, відносним еритроцитозом [548,407].

Є і зворотній вплив гематокриту на густину плазми, причому, між ними існує пряма позитивна кореляція [446].

При АГ відмічено збільшення густини плазми (В.А.Люсов, и др., 1986) [190] з $1,24$ сПз до $1,42$ сПз ($P < 0,05$). Найбільш імовірною причиною цього є гіперфібриногенемія, що пояснюється зниженням катаболізму фібриногену (майже на 25%) у цих умовах [547].

Цікавою виявилась динаміка ще одного показника реології крові - здатності еритроцитів до деформації. Це впливає хоча б з того, що діаметр цих клітин значно більший діаметра капілярів

і стає необхідною зміна форми червоних клітин крові [541]. Відомо, що така здатність крові суттєво зменшується при ниркових і печінкових хворобах, алкоголізмі (J.Stuart, 1988).

На відміну від еритроцитів, тромбоцитів в крові значно менше, та й їхні розміри нерівноцінні: тромбоцити становлять 0,2-0,5% об'єму крові, а еритроцити - 35-45%. Незважаючи на це, вплив перших на густину крові досить великий, особливо в тих ділянках судин, де діаметри тромбоцитів і капілярів майже однакові [574]. Однак і у великих судинах вплив тромбоцитів досить істотний, оскільки вони утворюють певні кластери та агрегати. На це впливають: адгезивні властивості самих тромбоцитів, наявність окремих видів білків, зокрема фібриногену і, нарешті, інші клітини, зокрема еритроцити, які збільшують здатність тромбоцитів до агрегації [574].

В процесі розвитку гіпертонії здатність еритроцитів деформуватися зменшується [190], що, може бути або однією з причин розвитку в цієї хвороби, або її наслідком. Найбільш ймовірним є перше припущення. Не можна виключати й те, що на деформацію еритроцитів впливає згадувана вище зміна ліпідного складу плазми крові [190].

В процесі прогресування атеросклерозу зростають прояви ІХС і, відповідно, зростає густина крові [71,147,446,447,583]. Це відбувається внаслідок:

- збільшення гематокриту, зокрема [287] Cohn et. al. (1974) вважає, що зменшення об'єму плазми що слід вважати компенсаторним механізмом до зменшення серцевого викиду;
- зростання густини плазми [583,446];
- збільшення агрегації еритроцитів [583];
- зростання рівня фібриногену [244,367].

Деякі автори відмічають, що, в розвитку ІХС приймають активну участь різні простагландини та циклічні нуклеотиди [81,190,300], що діють не лише на серце, але й на тромбоцити. [54,536]. Не випадковим є взаємозв'язок вмісту кількості тром-

боксану TxB_2 в крові і агрегаційної активності цих клітин ($r=0,57$, $P < 0,05$). Виникає питання: що є первинним - нестабільність міокарда, чи зміни тромбоцитів? На думку В.А. Люсова, і др. (1991)[173], первинними є зміни властивостей тромбоцитів.

Одним із головних чинників зростання густини крові є гемостазіологічні зміни. Тромбоцитарні агрегати уповільнюють плин крові [276,586], чим безпосередньо впливають на збільшення її густини. Зрозуміло, що із збільшенням рівня фібриногену, який утворює містки між еритроцитами, агрегація збільшується.

Як відмічають О.Й. Грицюк і співав.(1994) [72], процес активації коагуляційної системи плазми крові починається вже з перших проявів атеросклерозу. А порушення рівноваги систем згортання – протизгортання, є постійним компонентом атеросклеротичних бляшок. В процесі розвитку атеросклерозу знижуються антиагрегаційні властивості судинної стінки [119, 134], втрачається її тромборезистентність, різко пригнічується фібриноліз, збільшується вивільнення прокоагулянтів з тромбоцитів [419]. Всі ці порушення призводять до підвищення густини крові, яка ще більш зростає під час розвитку ІХС, що встановлено експериментально (Грицюк О.Й. і співав., 1994) [72]. Визначаючи індекси тромбоеластографії, ними була встановлена гіперкоагуляція та компенсаторна активація фібринолізу у цій групі хворих. А ступінь змін гемостазу корелював із важкістю перебігу захворювання. В основі гіперкоагуляційного синдрому при ІХС лежить подальше порушення рівноваги тромбоксан-простациклінової системи [190] зміни ліпідного обміну із збільшенням рівня холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності [115], збільшення агрегаційної активності еритроцитів [190], збільшення коагулюючої здатності та протромбінової активності лейкоцитів та ін. С.И. Моисеев і співав. (1986) [145] і С.И. Моисеев (1988) [144] продемонстрували залежність прогресування стенокардії від зростання в плазмі вмісту фактора Вілебрандта. На існуючу залежність стану тромбоцитарно-судинного гемостазу від характеру аритмії серця вказують В.А.Люсов и др., 1989 [93].

Окрім того, напади стенокардії не завжди можна пояснити стенозами, до яких пряме відношення має утворення тромбоцитарних агрегатів і, так званих, тромбоцитарних тромбів в місцях цих самих стенозів [456,458,]. Найбільш суттєві порушення системи гемостазу виявлено при нестабільній стенокардії, коли головним патогенетичним фактором стає утворення мікротромбів [69,72]. Звідси стає зрозумілим, чому в розвитку нестабільної стенокардії [261] суттєву роль відіграє зниження антитромбогенної активності судинної стінки [68,101,292, 346,442].

Виходячи з досить тісного взаємозв'язку гемореології з патогенезом ІХС, зрозуміло прогностичне значення її показників [57,91,251]. Використання реологічних показників у якості інструменту прогнозу має такі підстави [91]:

- а) зростання агрегації тромбоцитів - це один з головних механізмів розвитку інфаркту міокарда [292,302,303];
- б) зростання рівня фібриногену і фактора VII згортання крові є незалежним фактором ризику ІХС [452];
- в) збільшення рівня фібриногену, фактора V, густини крові та гематокриту у хворих на ІХС є предиктором повторного інфаркту міокарда [91,417,453]. Детальний аналіз прогностичної цінності гемореологічних показників дав змогу зробити декілька важливих висновків:
 - по-перше, найбільш цінними показниками є гематокрит, густина крові, вміст фібриногену та ступінь активності тромбоцитарної ланки);
 - по-друге, сумарна прогноуюча цінність всіх параметрів реології крові щодо летального наслідку складає 91,7% [91].

Важливе значення показників реології крові, зокрема рівню фібриногену підтверджують ряд досліджень щодо прогнозу інфаркту міокарда [45].

В роботі I. Wiczorek et al. (1994) [587] доведена залежність несприятливого прогнозу перебігу нестабільної стенокардії при зниженні фібринолітичної активності судинної стінки. Поганий прогноз відмічений також у хворих із зниженим рівнем антитромбіна III у плазмі крові [149].

Оскільки АК діють на основні патогенетичні механізми формування АГ із ІХС, то стає зрозумілим вплив цих ліків на стан густини крові та її складові.

Найкраще вивчений вплив АК на процеси агрегації тромбоцитів, які відіграють велике значення в патогенезі як гіпертонії, так і ІХС [208,353,443].

Достовірно встановлено, що іони Ca^{2+} проникають у тромбоцити під час їх агрегації під дією активаторів типу АДФ або тромбіну [383]. Це пояснює ефективність застосування АК, як антиагрегантів.

Доведено, що в тромбоцитах при АГ не тільки підвищений вихідний рівень концентрації Ca^{2+} , але й спостерігається його значне зростання під впливом тромбіну [165,228].

Зрозуміло, що зниження коагуляційного потенціалу крові в цих умовах може бути досить вагомим аргументом на користь застосування АК, який, насамперед, обмежує доступ кальцію до клітин - учасників згортання крові [19].

У своїй роботі J. Dale et al.,(1983) [298] висвітлили стан реологічних властивостей крові через годину після прийому волонтерами ніфедипіну. Було встановлено, що адгезивність тромбоцитів не змінилась. Швидкість первинної агрегації тромбоцитів під дією АДФ знижувалась, причому, із зростанням дози препарату, вона зменшувалась ще на 20 - 26%. Поряд відмічалось падіння швидкості агрегації, індукованої колагеном (2,1 мкг/мл) в середньому на 23% (з $2,41 \pm 1,11$ до $1,86 \pm 1,09$ одиниць). Дещо зростає час кровотечі - з $5,1 \pm 1,6$ до $5,7 \pm 1,8$ хвилини.

Аналогічні результати, залежно від концентрації гальмування агрегації тромбоцитів та зниження росту концентрації Ca^{2+} у відповідь на колаген наведено в статті N.A. Alarayed et al. (1997) [233], яка присвячена дії цілої групи препаратів - нафтопідилу, доксазозіну та ніфедипіну.

Ґрунтовне дослідження впливу АК на гемореологічні показники було проведено К. Такаґаґа і співавт. (1985) [545], які вивчали вплив ніфедипіну на агрегацію *in vivo* та *in vitro*. Для цього

піддослідні приймали 10 мг препарату per os, після чого концентрація препарату в плазмі досягала 0,05 - 0,06 мкг/мл (P.D. Henry, 1980) [377]. Через 90 хвилин після прийому пропонували фізичне навантаження, і знову аналізували здатність тромбоцитів до агрегації. Було встановлено, що даний АК інгібує прискорення агрегації, яке викликане навантаженням. In vitro показано, що ніфедипін в концентрації 10 мкг/мл також гальмує агрегацію тромбоцитів, причому його ефективність була вищою тоді, коли агрегацію ініціювали колаген і адреналін, а не АДФ. Аналогічні дані отримали й інші дослідники [482].

P. Nan et al., (1983) [368] у своїй роботі звертають увагу на те, що антиагрегаційна дія АК залежить і від природи індуктора агрегації тромбоцитів. Так, для гальмування агрегації тромбоцитів зініційованої адреналіном, потрібно в 5 разів менше блокатора кальцієвих іонів, ніж у випадку, коли утворення тромба ініціюється колагеном.

Аналогічні дані щодо покращення реологічних властивостей крові при застосуванні АК наведено і в інших роботах [266, 353,368,412,572].

Покращення реологічних характеристик крові під дією АК може бути однією із складових оптимізації мікроциркуляції, що має місце, наприклад, при прийомі амлодипіну [52,423]. Зрозуміло, що цей факт треба враховувати при поясненні зменшення імовірності ішемічних епізодів ІХС при терапії амлодипіном [503].

Як уже згадувалось вище, найімовірнішою причиною вказаних змін реології крові під дією АК є пряме гальмування проникнення Ca^{2+} у тромбоцити. Є й інші пояснення цьому.

Серед інших пояснень висловлюється припущення, що згадані препарати активують синтез простагліцину в судинній стінці, а G. Davi et al. (1982) [301] та G. Latta et al., (1983) [412] і вказують на зменшення синтезу тромбоксану.

При стенокардії жорсткість мембран еритроцитів зменшується ніфедипіном, що діагностується збільшенням фільтрації цих клітин [584]. Цікаво, що у здорових волонтерів такого впли-

ву даного АК не спостерігали [494]. Про зменшення жорсткості еритроцитів, що супроводжує гіпертонію, пишуть і інші автори, зокрема М. Montagnani et al. (1985) [466].

Одним з механізмів впливу АК на кров є кальційпов'язуюча дія цих препаратів. В.В. Коломиец, К.А. Мерзон (1987) [113] встановили, що при дії верапамілу, дилтіазему, ніфедипіну, фелодипіну та інших препаратів загальний вміст Ca^{2+} в сироватці не змінюється, але на 0,09 - 0,15 ммоль/л знижується концентрація кон'югованого іону. Цей механізм спрацьовує досить швидко, через 2-3 год. після прийому АК і реалізується не шляхом адсорбції кальцію самими АК, а за рахунок змін кальційпов'язуючих білків плазми [167]. Крім того, при тривалому лікуванні АК знижується швидкість кишкової адсорбції та збільшується швидкість ниркової екскреції за рахунок пригнічення реабсорбції в проксимальному відділі нефрону [40].

Завершуючи обговорення реологічних ефектів АК, хочемо звернути увагу на неоднозначність цих впливів [208]. Авторами було виявлено декілька принципово важливих моментів: а) з'ясувалося, що при стабільній стенокардії лише у 57% хворих агрегаційна здатність тромбоцитів була підвищеною, в той час як у 39% вона була нижча від норми, б) дія АК була неоднозначною і залежала від вихідного агрегаційного стану: при зниженій активності тромбоцитів під дією АК спостерігали збільшення амплітуди АДФ-агрегації цих клітин крові. Якщо ж на початку прийому АК функціональна активність тромбоцитів була підвищеною, то препарати призводили до зниження амплітуди АДФ-агрегації та збільшення дезагрегації цих клітин.

Якщо вивченню впливу АК на тромбоцитарно-судинний гемостаз приділялась неабияка увага, нами не було знайдено публікацій щодо їх впливу на плазмовий гемостаз. Тим більше не вивчалась відмінність гемостазіологічної картини при застосуванні різних АК.

На сучасному етапі АК знову займають перші позиції в лікуванні АГ та ІХС. Згідно даних Міжнародного комітету медичної

статистики (INS MIDAS) доля АК в структурі антигіпертензивних засобів складає 36%, що практично рівно частоті застосування інгібіторів АПФ (34%) і значно вище частоти застосування β -блокаторів (13%), діуретиків (7%) та антагоністів рецепторів ангіотензину (2%).

З огляду на те, що успіх різних антигіпертензивних препаратів обумовлений не тільки зниженням АТ, але також зменшенням ризику тромбозу, який залишається високим у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС, виявлення змін з боку системи тромбоцитарно-плазмового гемостазу, гемореологічних зрушень під впливом АК є актуальним [320].

Встановлений антитромбоцитарний ефект АК пояснюється блокуванням поступлення кальцію в тромбоцити, пригніченням АДФ і колагеніндукованої агрегації. Зокрема, амлодипін опосередковано через покращення гемодинаміки впливає на тромбоцити, навіть за відсутності прямої дезагрегуючої дії. Таким покращенням показників внутрішньосудинної активації тромбоцитів пояснюється їх позитивний вплив на мікроциркуляцію і реологію крові [140].

В той же час С. Spencer (2007), вивчаючи густину крові, гематокрит, рівень фібриногену, фактор Віллібрандта не знайшов значних відмінностей в гемореологічних параметрах і тромбоцитарній функції впродовж шестимісячного застосування двох порівнюваних комбінацій (амлодипін і периндоприл щодо ателололу і тіазидового діуретика) [320]. Поряд з цим, [465] вважають, що така комбінація АК з одночасною блокадою РААС значно зменшує число інцидентів серцево-судинних подій, знижуючи пульсовий тиск і систолічний тиск в аорті. G.Ciuffetti (2005) переконливо доказав, що рівень густини крові зростає у людей похилого віку із ізольованою систолічною гіпертензією, а рівні систолічного і пульсового АТ є важливими детермінантами кровоплину і мікроциркуляції [498].

Поодинокі роботи присвячені вивченню фібринолітичної активності крові під впливом антигіпертензивних препаратів. І

досі суперечливим залишається вплив на фібриноліз діуретиків і β -блокаторів. Відмічений позитивний фібринолітичний ефект у ІАПФ і АК. Не впливають на фібриноліз антагоністи АТ рецепторів. Активація фібринолізу при комбінованому застосуванні ІАПФ і АК є результатом інгібіції зі зменшенням РАІ-1 внаслідок дії ІАПФ і збільшенням t-РА через прямий вплив АК на ендотелій судин [349]. Якщо ефект ІАПФ на фібриноліз розкритий і пов'язаний 1) із інгібіцією АТ-II, що стимулює експресію РАІ-1; 2) інгібіцією деградації брадикініну, потенційного стимулятора продукції t-РА; 3) покращенням інсулінової чутливості. Проте, механізми впливу АК на t-РА ще до кінця не розкриті і продовжують вивчатися. Враховуючи, що у прогресуванні АГ відіграє не стільки рівень АТ, скільки висока ймовірність тромботичних ускладнень вивчення впливу АК на різні ланки системи плазмового і тромбоцитарного гемостазу у хворих на АГ із ішемією міокарда є надзвичайно важливим.

Отже, на сьогодні недостатньо вивченими у хворих на АГ із ІХС є регуляторні механізми ініціації тромбоутворення і участі у них системи тромбоцитарно-плазмового гемостазу, які здебільшого, обумовлені гемодинамічними, метаболічними і вегетативними розладами і знаходяться у тісному взаємозв'язку і взаємозалежності. А патогенетичне обґрунтування щодо оптимізації застосування різних АК дигідропіридинового та бензотіазепінового ряду у хворих на АГ, поєднану із ІХС з огляду їх впливу на структурно-функціональні зміни міокарда, добовий моніторинг АТ, ритм серцево-судинної системи і вегетативне забезпечення, тромбоцитарно-плазмовий гемостаз і ліпідний профіль є одним із завдань сучасної кардіології.

На нашу думку, вирішення цих питань значно розширить інформацію про „найпроблемніший” клас препаратів для лікування хворих на АГ із ІХС, розширить їх уяву не тільки як, про сучасний антигіпертензивний, метаболічно-нейтральний, а як і про довготривалий безпечний засіб профілактики цих двох патогенетичноспоріднених захворювань.

РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ МЕТОДИ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих та методи обстеження

2.1.1. Клінічна характеристика хворих

Обстежено 570 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію, асоційовану із стабільною стенокардією напруження II–III ФК, віком від 35 до 76 років, що лікувались в кардіологічному відділенні ОКЛІ м.Ужгород та інфарктному відділенні Закарпатського обласного кардіологічного диспансеру, клінічній базі кафедри госпітальної терапії Ужгородського національного університету та в кардіологічному відділенні Дорожньої лікарні № 2 м. Києва, клінічній бази кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Тривалість АГ коливалась від 2 до 17 років за даними анамнезу (всередньому $8,5 \pm 0,17$ років). Для встановлення діагнозу АГ використовували загально-клінічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження у відповідності до рекомендацій експертної групи ВООЗ-МТГ (1999), ЄТК/ЄТГ (2003,2007) та Українського кардіологічного товариства (2008). Стенокардію діагностували на основі керівництва Європейського товариства кардіологів (2002, 2006). Оцінку ФК стенокардії проводили згідно з клінічною класифікацією стенокардії Канадського серцево-судинного товариства. Наявність супутньої некардіальної патології у хворих із АГ, асоційованою ІХС узгоджувалась з класифікацією МКХ-Х перегляду.

Обстежені хворі залежно від вибраної антигіпертензивної терапії були поділені на 2 групи. У групу хворих, яким прово-

дили лікування інгібітором АПФ (ІАПФ) ввійшло 160 чол. (група «А»), а в групі хворих, яким додатково призначалась терапія антагоністами кальцію (АК) знаходилось 410 чол. (група «Б»). Відповідно до рекомендацій (ЄТК, 2006, 2007) до впровадження хворих на АГ із ІХС призначалась гіполіпідемічна та антитромбоцитарна терапія.

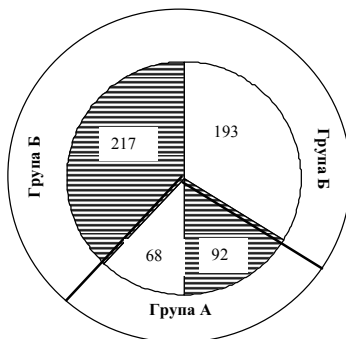
Серед супутньої некардіальної патології у 45 хворих відмічався цукровий діабет II типу. Згідно програми, в дослідження не включали хворих з іншими ендокринними розладами, патологією шлунково-кишкового тракту, дихальної системи, нирок, опорно-рухового апарату.

Таблиця 2.1.1.

Загальна характеристика хворих на АГ із ІХС

Ознаки	Кількість хворих	Кількість хворих, які отримували АК	Кількість хворих які отримували інгібітор АПФ
1. Вік < 60 р.	303	214	89
2. Вік > 60 р.	267	196	71
3. Ожиріння	126	71	55
4. Куріння	239	143	96
5. АГ > 10 р.	362	207	155
6. ІХС > 5 р.	279	180	99
7. Гіпертонічні кризи	207	126	81

Серед обстежуваних хворих стенокардія напруження II ФК зустрічалась у 261 (45,7 %), а III ФК – у 309 (54,3 %) чоловіків (рис. 2.1.1).





 – хворі на АГ з ІХС, стенокардією II ФК
 – хворі на АГ з ІХС, стенокардією III ФК

Рис. 2.1.1. Розподіл хворих на АГ з ІХС по групах та функціональних класах

Відповідно до сучасних класифікацій із АГ ЄТК/ЄТГ (2003,2007) у 210 чоловіків була констатована есенціальна АГ I ступеня, у 360 – АГ II ступеня. Анамнез ІХС, на момент першого дослідження, коливався від 10 місяців до 7 років (табл. 1).

Впродовж 1,5 річного дослідження в перебігу захворювання відмічалась наступна динаміка:

а) у 50 (8,9%) хворих розвився ішемічний інсульт (28 з групи “А” і 22 з групи “Б”);

б) у 26 (4,6%) хворих розвився гострий інфаркт міокарда (11 з групи “А” і 15 з групи “Б”);

в) у 82 (14,3%) хворих відмічали миготливу аритмію (МА): (49 у групі з АК, 33 хворих у групі яким проводили І АПФ);

г) у 9 (1,57%) розвинулась нестабільна стенокардія: (4 хворих з АК, 5 хворих отримували стандартне лікування);

д) у 8 (1,4%) розвинулась ТЕЛА: (3 хворих з АК, 5- проводилось стандартне лікування);

е) у 207(36,3%) хворих констатували гіпертензивні кризи: (126 хворих приймали АК, 81 – стандартне лікування);

є) у 34(5,7%) розвинулась застійна серцева недостатність;
ж) у 36(6,3%) хворих стенокардія II ФК трансформувалась в III ФК;

Розвиток гострих серцево-судинних подій на фоні лікування вимагало інтенсивного втручання та повторних госпіталізацій. Під час лікування від мозкового інсульту за вказаний період померло 13 хворих (2,28%). 10 (1,75%) хворих померло від гострого інфаркту міокарда, 4 (0,7%) – від ТЕЛА, 1(0,18%) – від фібриляції шлуночків.

Серед обстежених хворих на АГ із ІХС контрольну групу склали 160 пацієнтів на АГ із ІХС, яким проводили стандартне лікування (інгібітором АПФ). У цій групі були хворі на АГ із стенокардією напруження II та III ФК.

Показники лабораторно - інструментальних методів дослідження у цій групі повторювали після 10-тижневого курсу лікування, після шестимісячного терміну та в кінці 1,5 річного періоду лікування. Другу групу склали 410 пацієнтів, яким крім інгібіторів АПФ провалили активну антигіпертензивну та антиангінальну терапію АК. У всіх пацієнтів цієї групи перебіг АГ поєднувався з стабільною стенокардією ПФК та ШФК. Лікування проводили антагоністами кальцію – ніфедипіном, лерканідипіном, дилтіаземом, амлодипіном, фелодипіном (рис. 2.1.2.)

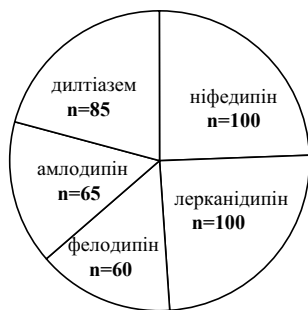


Рис. 2.1.2. Розподіл хворих АГ з ІХС в залежності від виду терапії

Підбір препарату проводили емпірично із врахуванням відомих літературних даних. Частота прийому препарату залежала від особливостей його дії (застосовували тільки ретардні форми) і становила, в середньому, 1-2 рази на добу. Враховуючи практичні і літературні дані, добова доза препаратів для ніфедипіну становила 20-40 мг, лерканідипіну 10-20 мг, дилтіазему 90-270 мг, амлодипіну 10-20 мг і фелодипіну – 10-20 мг. Об'єктивізацію клінічного ефекту проводили через 10-тижнів, 6 місяців. Майже у 80% хворих інструментальні методи дослідження були повторені через 1,5 роки. Критерієм регулярності прийому препаратів були записи лікаря в амбулаторних картках, витяги з історій хвороб, а також чергові контакти з хворими на АГ, асоційованою із ІХС.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Загальне клінічне, лабораторне та ЕКГ обстеження

Після надходження в стаціонар у кожного хворого проводилося загально клінічне обстеження, яке включало загальний огляд хворого, ретельне вимірювання АТ на обох руках, визначення ЧСС. Визначались антропометричні дані. Проводився загальний аналіз крові та визначення загальноприйнятих біохімічних показників. Запис ЕКГ здійснювався в 12 загальноприйнятих відведеннях. Проводився аналіз кожної ЕКГ з визначенням ЧСС, відхилення осі серця, аналізувалася динаміка змін сегмента ST та зубця T, верифікувалися порушення ритму і провідності, з використанням біфункціонального монітування з одночасною постановкою двох реєстраторів ЕКГ і ДМАТ, Ехо-КГ серця з оцінкою структурно-функціональних змін серця та реагування системи плазмового гемостазу і ліпідного профілю сироватки крові до та після лікування.

2.2.2. Методи дослідження системи тромбоцитарно-плазмового гемостазу

Для всебічного аналізу системи плазмового гемостазу визначались показники, які характеризують згортувальну, протизгорт-

тувальну активність крові і її фібринолітичний потенціал. Параметри гемостазу у венозній крові досліджували на 7-10 добу при надходженні та госпіталізації у хворих за стабільного перебігу ІХС з ліктьової вени, натще (після 12 годинного голодування) відповідно до вимог проведення коагулологічних досліджень, полістироловим шприцем у полістиролові центрифужні граду-йовані пробірки з корком, що містили 1 об'єм стабілізатора (3,8% розчину натрію цитрату) і 9 об'ємів крові. Дослідження плазмового гемостазу, згідно загальноприйнятих методик, проводились в бідній на тромбоцити плазмі. Для отримання безтромбоцитної плазми цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 обертів/хвилину (1500 g) протягом 20 хвилин. Для оцінки загального згортуючого потенціалу крові проводились експрес-тести з визначенням активованого часткового тромбопластинового часу – АЧТЧ, протромбінового часу – ПТЧ, тромбінового часу – ТЧ та рівня фібриногену – ФГ. Визначення ТЧ, ПТЧ і АЧТЧ як показників згортувальної системи крові досліджували за стандартними коагулологічними методиками, які проводили на кульковому коагулометрі «Amelung KC IA», Німеччина, і принцип яких ґрунтується на визначенні часу утворення згустка при штучному внесенні в плазму факторів згортання крові з використанням реактивів фірми «Human», Німеччина. Рівень фібриногену визначали на коагулометрі за допомогою хронометричного методу (за Клауссом), який заснований на визначенні часу згортання розведеної цитратної плазми надлишком високоактивного тромбіну.

Вивчення фібринолітичної (плазмінової) системи крові здійснювалось шляхом визначення часу лізису еуглобулінового згустка, часу XIIa-залежного еуглобулінового лізису, активності проферменту плазміну – плазміногену.

Час еуглобулінового лізису (ЧЕЛ) визначали за методом Kowalski, Neviarowsky (1959), який дозволяє виміряти час спонтанного лізису згустка, в умовах виключення інгібуючої дії антиплазмінів. Для вивчення потенційної здатності плазміногену до активації застосовувався метод визначення часу XIIa-залежного

еуглобулінового лізису (Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ), принцип якого ґрунтується на прискоренні лізису еуглобулінів, отриманих з обробленої каоліном плазми. Активність плазміногену (ПГ) визначали оптичним амідолітичним методом із застосуванням хромогенного субстрату. Принцип методу полягає у тому, що при додаванні стрептокінази до розведеного зразка досліджуваної плазми плазміноген-стрептокіназний комплекс розщеплюється хромогенним субстратом.

Антикоагулянтний потенціал крові оцінювали за допомогою визначення природних антикоагулянтів – антитромбіну III (АТ-III) та протеїну С (ПС). В результаті внесення тромбін-гепаринового реагента у досліджувану плазму, відбувається швидка інактивація тромбіну. Активність протеїну С (ПС) визначали також оптичним методом із застосуванням хромогенного субстрату. Використовувались реагенти фірми “Ренам” та “Технологія-стандарт”, Росія. Методики визначення природних антикоагулянтів проводилися із застосуванням біохімічного аналізатора «Humalyser Junior» фірми Human (Німеччина).

Оцінюючи тромбоцитарний гемостаз вивчали ступінь, час і швидкість як спонтанної агрегації тромбоцитів, так і індукованої агрегації тромбоцитів з використанням індукторів АДФ, ристоміцину і тромбіну, а також кількість тромбоцитів.

Для виведення нормативних показників гемостазу паралельно вивчали зразки плазми крові, отриманої у 15 практично здорових осіб. Забір крові, який проводили після 12-годинного голодування, відповідав усім вимогам до взяття крові щодо коагуляційних досліджень.

Про стан реологічних властивостей крові судили за показниками густини крові, величиною об’ємної концентрації еритроцитів (гематокрит) та агрегацією еритроцитів. Визначення густини крові проводили на ротаційному віскозиметрі В.М. Захарченко з вільноплаваючим циліндром і магнітним рушієм. Конструкція приладу дозволяє проводити дослідження густини крові в широкому діапазоні напруги зсуву (від 8,8 дин/см² до 0,020 дин/см²).

У роботі користувались в основному, значеннями густини, визначеними при нарузі зсуву (від 3,5 дин/см² до 0,3 дин/см²). Величину напруги варіювали, змінюючи відстань між плаваючим циліндром і магнітом, який паралельно обертається. Ємкість, в якій поміщали кров з циліндром, виготовлена з металу, який не намагнічується. Зміну відстані між магнітом і циліндром досягали, починаючи дослідження з малої напруги зсуву. Густина крові визначали в сантапуазах (СПЗ) в динаміці лікування.

Кров брали з ліктьової вени в кількості 5,0 см³ (з цитратом натрію). Величину об'ємної концентрації еритроцитів визначали на гематокритній центрифuzі.

Агрегаційну здатність еритроцитів вивчали фотометричним методом о'Вгієп із графічною реєстрацією по Ворн у нашій модифікації (М.В.Бичко і співавт., 1986). В якості агреганту, який індукує агрегацію еритроцитів, використовували барвник альціан блакитний. Дослідження проводили у динаміці.

При оцінці агрегатограм користувались методом, запропонованим В.А.Люсовим і співав., (1979). Розраховували слідуючі показники: ступінь агрегації – різниця початкової оптичної щільності (ПОЩ) і кінцевої оптичної щільності (КОЩ) в екстинціях (екст.); час агрегації - час, за який настає максимальна агрегація (хв.); швидкість агрегації - відношення ступеня агрегації до часу агрегації (екст/хв). У дослідженні користувались, в основному, останньою, тому що вона є інтегральною і найбільш інформативною.

Гемостатичний потенціал оцінювали за показниками тромбо-еластограми, використовуючи прямий метод. Запис проводили на апараті Тромб-2. Розраховували хронологічні показники тромбоеластограми та показник та.

2.2.3. Біохімічне дослідження показників ліпідного обміну

Для вивчення стану ліпідного обміну у пацієнтів венозну кров брали натще (не раніш як за 12 годин після їди). Дослідження здійснювали на спектрофотометричному аналізаторі мікрофотометра «Мультіскан» (Великобританія), наборами реактивів «Human».

Стан ліпідного обміну оцінювали шляхом визначення концентрацій загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (ммоль/л) розраховували за формулою W.T.Friedewald:

$$\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,22 \text{ (ммоль/л)}$$

$$\text{ХСЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,22 \text{ (ммоль/л)}$$

Коефіцієнт атерогенності (КА) визначали за формулою А.М.Клімова: $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$.

2.2.4. Добове біфункціональне моніторування АТ і ЕКГ

Добове моніторування ЕКГ і артеріального тиску (АТ) нами здійснювалось при допомозі комбінованої портативної системи з одночасною постановкою двох реєстраторів - моніторування кардіомонітором «Кардіотехніка- 4000», виробництва фірми «ИНКАРТ» Росія, з реєстрацією ЕКГ по 3 каналам і ДМАТ на моніторі АВРМ-02/М компанії Meditech, (Угорщина) при стабільному перебігу ІХС в динаміці обстеження (перші дні госпіталізації і на 10-14 день).

За даними 24-годинного холтерівського моніторування ЕКГ оцінювалися серцевий ритм та динаміку сегмента ST, порушення ритму. Визначалися максимальна, мінімальна і середня ЧСС за добу, а також в активний і пасивний періоди доби, кількість надшлуночкових екстрасистол, епізодів надшлуночкової тахікардії, кількість шлуночкових екстрасистол, їх градація за класифікацією V.Lowp, наявність епізодів шлуночкової тахікардії, наявність, кількість і загальна тривалість епізодів ішемії, а також максимальний рівень депресії сегмента ST.

Під час дослідження пацієнтами вівся щоденник, де детально описувались фізичне і емоційне навантаження, періоди сну і відпочинку, прийому їжі і суб'єктивне самопочуття. Больові відчуття в ділянці серця і їх еквіваленти (задишка, дискомфорт в грудній клітці, поява загальної слабкості) фіксувались нажиманням кнопки на кардіомоніторі з одночасною констатацією в щоденнику.

Нами були використані відведення II, V1 і V5 стандартної ЕКГ, які відповідають основним вимогам холтеровської методики оцінки порушень ритму, дають можливість виявляти недостатність кровообігу міокарда в нижній чи боковій стінці лівого шлуночку.

Інтерпретуючи зміни сегмента ST, ми враховували:

- величину депресії сегмента ST;
- тип зміщення сегмента ST;
- тривалість змін сегмента ST.

Одночасно у пацієнтів здійснювався добовий моніторинг АТ (ДМАТ). Реєстрація АТ здійснювалась на «неробочій руці» пацієнта, а при асиметрії вимірювань на правій і лівій руці понад 10 мм рт.ст. — на руці з більшими значеннями АТ. Манжету фіксували на передпліччі на 2 см вище ліктьового згину. АТ вимірювалось з періодичністю кожні 15 хвилин з 6.00 до 23.00 год і кожні 30 хвилин з 23.00 до 6.00 год. Виміри здійснювалися по подвійній методиці- осцилометричним методом і по тонах Короткова, тобто принцип ДМАТ полягав у виявленні не лише тонів Короткова, а і оцінці змін тиску повітря в манжеті у фазу декомпресії. Вимір АТ здійснювався в період доби і надавав можливість всебічного аналізу його параметрів як в активний, так і пасивний період. На основі даних ДМАТ ми також оцінювали необхідність в медикаментозному лікуванні артеріальної гіпертензії, підбирали антигіпертензивні препарати і режими їх призначення, а також оцінювали ефективність і безпечність проведеної антигіпертензивної терапії. Дані ДМАТ дозволяють найбільш обґрунтовано застосувати антигіпертензивні засоби, кратність їх застосування і розподіл доз медикаментів.

При проведенні ДМАТ аналізували усереднені показники систолічного, діастолічного і середнього АТ і частоти пульсу за 24 години, за більш короткі проміжки часу (період сну, пробудження і активного періоду), почасові показники, а також мінімальні і максимальні значення АТ в різний період доби і інтервали між ними. Таким чином в добовому профілі АТ розраховува-

ли слідує показники: середні значення САТ за добу, САТ день (САТд), САТ ніч (САТн) і середні значення ДАТ — відповідно ДАТдоба, ДАТд, ДАТн. Варіабельність АТ (для САТ - ВСАТд, ВСАТн), варіабельність АТ (для ДАТ - ВДАТд, ВДАТн) оцінювалась або як стандартне відхилення від відповідних середніх показників АТ або як відхилення АТ від кривої добового ритму. Додаткову інформацію надавав аналіз «гіпертонічного навантаження». «Навантаження тиском» (НІдх) визначали як відсоток вимірів АТ, що перевищували прийнятий за верхню межу норми в загальній кількості реєстрацій, оцінювали за індексом часу (ІЧ) як відсоток величин АТ вище 140/90 мм рт. ст. вдень і 120/80 мм рт. ст. вночі.

Важливим є аналіз індексу площі гіпертонії – НІрт (площі, обмеженої зверху графіком залежності тиску від часу, а знизу лінією порогових значень АТ) і індексу площі гіпотонії (площі, обмеженої знизу графіком залежності тиску від часу, а зверху лінією межових значень АТ).

Добовий індекс (DІ – diurnal index) і циркадний індекс (СІ – circadian index) є відношенням середньоденних показників АТ і частоти пульсу до середньонічних. А різниця між середньоденними і середньонічними показниками, називається ступінню нічного зниження.

Добовий індекс (DІ), який характеризує добовий ритм розраховували за формулою:

$$DІ = (АТд - АТн) \times 100\% : АТд, \text{ відповідно для САТ і ДАТ.}$$

Не менш важливою була оцінка часу і швидкості РПАТ.

Ранковий підйом АТ оцінювали за різницею між ранковим максимальним і нічним мінімальним АТ в період з 4 до 10 години, виражений в абсолютних цифрах. Швидкість росту АТ в ранкові часи вираховувалась за формулою: $(АТ \text{ макс.} - АТ \text{ мін.}) / (t \text{ макс.} - t \text{ мін.})$, де t, відповідно час максимального (ранкового) і мінімального (нічного) АТ.

2.2.5. Варіабельність серцевого ритму

Аналіз ВРС, як складової ХМ ЕКГ, набув широкого поширення для оцінки вегетативної регуляції стану серця, а також для прогнозування ризику розвитку фатальних аритмій і епізодів раптової кардіальної смерті. Тривале обмеження цього методу пояснювалось відсутністю уніфікованих підходів щодо отримання і аналізу інформації. Проте в 1996 році Робоча група Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства кардіостимуляції і електрофізіології розробила стандарти використання в клінічній практиці і кардіологічних дослідженнях ВРС.

ВРС оцінювалась за допомогою добового монітування ЕКГ. Дані ЕКГ в автоматичному режимі оброблялися спеціальною програмою з визначенням часових і спектральних показників серцевого ритму, згідно з рекомендаціями Комітету експертів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства електрокардіостимуляції і електрофізіології. Записи аналізувалися не менш 18 годин, які включали всю ніч.

Аналіз часових показників варіабельності ритму серця (Time Domain Methods).

SDNN (standart deviation of the NN interval) - стандартне відхилення (SD) - величин нормальних інтервалів RR(NN). *SDNN* розраховується як для 5 хвилинного запису, так і для всього добового запису в цілому. В останньому випадку величина цього показника значно вища, так як включає циркадну ВРС.

SDNN¹ - індекс *SDNN*, середня величина показника, вирахованого для кожного послідовного 5 хвилинного фрагменту добового запису RR інтервалів.

Стандартне відхилення (*SDNN*) - один із основних інтегральних показників ВРС, який характеризує її в цілому і залежить від різних нейрогуморальних впливів на синусовий вузол. Збільшення чи зменшення його вказує на зміщення вегетативного балансу в сторону переважання одного із відділів ВНС, проте

не дозволяє достовірно судити про вплив на ВРС кожного із них зокрема. SDNN залежить від тривалості аналізованого сегмента, тобто має тенденцію збільшення при збільшенні часу запису.

SDANN - стандартне відхилення середніх RR інтервалів, порохований за кожні послідовні 5-хвилинні відрізки часу для всього ЕКГ запису.

RMSSD - (the square root of the mean squared differences of successive NN interval) стандартне середньоквадратичне відхилення різниці послідовних інтервалів R-R (мс).

pNN50% – відсоток послідовних інтервалів R-R, різниця між якими перевищує 50 мс. Передбачають, що значення показників *RMSSD*, *pNN50%* визначаються переважним впливом парасимпатичного відділу ВНС. Як правило, показники *SDNN*, *RMSSD*, *pNN50%* змінюються однонаправлено.

Аналіз варіабельності ритму серця в частотній ділянці (Frequency Domain Methods).

Основним методом аналізу ВРС в частотній ділянці є частотний аналіз запису інтервалів RR. Спектральний аналіз використовується для кількісної оцінки ВРС в різних діапазонах частот. Прогностичне значення часового і частотного аналізу ВРС рівноцінно. В той час для дослідження вегетативної регуляції частотний аналіз варіабельності RR є більш адекватним порівняно з часовим аналізом. Обов'язковою умовою при спектральному аналізі є стаціонарність тимчасового ряду інтервалів RR. Спектр потужності розраховується для кожного послідовного 5-хвилинного запису інтервалів RR при добовій реєстрації ЕКГ. Для спектрального аналізу нами використовувався метод розрахунків спектру потужності за допомогою швидкого перетворення Фур'є. При спектральному аналізі обчислюються:

Високочастотні коливання (HF-high frequency) — це коливання ритму серця в діапазоні 0,15-0,4 Гц. Потужність в цьому діапазоні, в основному пов'язана з дихальними рухами і відображає вагусний контроль серцевого ритму, тобто парасимпатичну активність.

Низькочастотні коливання (LF- low frequency) — це коливання ритму серця в діапазоні 0,04-0,15 Гц. Вони мають змішане походження на потужність в цьому спектрі впливають зміни як симпатичної (переважно), так і парасимпатичної активності. Механізм цих коливань має барорефлекторну природу.

Дуже низькочастотні коливання (VLF- very low frequency) – діапазон частот 0,003-0,4 Гц, а при 24-годинному записі і надто низькочастотні коливання (ULF). Фізіологічний вплив на них здійснює ренін-ангіотезин-альдостеронова система, катехоламіни.

Симптовагальний індекс LF/HF - співвідношення низько- і високочастотного компонентів, як показник балансу симпатичного і парасимпатичного відділів нервової системи (НС).

Потужність в діапазоні високих частот, виражена в нормалізаційних одиницях (HF_n), обчислюється за формулою:

$$HF_n = HF / (Total-VLF) \times 100$$

Потужність в діапазоні низьких частот, виражена в нормалізаційних одиницях (LF_n), вичислюється за формулою:

$$LF_n = LF / (Total-VLF) \times 100$$

Ці два показники також характеризують відносний внесок симпатичних і парасимпатичних впливів на ритм серця.

Загальна потужність спектру у досліджуваному діапазоні, або повний спектр частот, який характеризує ВРС (TP-Total power) — це потужність у діапазоні від 0,003 до 0,40 Гц. Вона відображає сумарну активність вегетативного впливу на серцевий ритм і має подібний фізіологічний вплив, що і SDNN. При цьому збільшення симпатичних впливів призводить до зменшення TP, активація n.vagus до зворотної дії.

2.2.6. Ехокардіографічний метод дослідження серця

З метою вивчення геометрії лівого шлуночка, оцінки інтракардіальної гемодинаміки ми скористалися методом ехокардіографії (апарат Sonoline SL фірми «Siemens» (Німеччина). Метод ехокар-

діографії проводився до та після лікування у хворих АГ з ІХС. За стандартними методиками в М і В режимі визначали такі показники гемодинаміки та скоротливої здатності міокарда ЛШ: кінцево-діастолічний - об'єм (КДО мл), кінцево-систолічний об'єм (КСО мл), кінцево-систолічний розмір (КСР), кінцево-діастолічний-розмір (КДР см), розмір лівого передсердя (ЛП см), ударний об'єм (УО мл), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП см) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШсм) під час діастолі.

Фракцію викиду (ФВ) обраховували у відсотках як співвідношення ударного об'єму лівого шлуночка і кінцево-діастолічного: $ФВ = УО / КДО \times 100\%$.

Сумарну скоротливість оцінювали за 16 сегментами з використанням шкали: нормальна скоротливість – 1 бал, гіпокінезія - 2 бали, акінезія - 3 бали, дискінезія - 4 бали.

Масу міокарда (ММЛШ) обчислювали за формулою Penn-Convention:

$$ММЛШ = 0,8 \times 1,04 \times [(ТМПЛШд + КДР + ТЗСЛШ)^3 - КДР^3] + 0,6.$$

Індекс ММЛШ обчислювали як співвідношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла за стандартною номограмою Дюбуа.

Для розподілу хворих за типом геометричної моделі ЛШ також визначали відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ за формулою:

$$ВТС = (МШП + ТЗСЛШд) / КДР.$$

Виділяли такі типи геометричної моделі ЛШ: нормальна геометрія (ІММ ЛШ < 125 г/м², ВТС < 0,45); концентричне ремоделювання (ІММ ЛШ < 125 г/м², ВТС > 0,45); концентрична гіпертрофія (ІММ ЛШ > 125 г/м², ВТС > 0,45); ексцентрична гіпертрофія (ІММ ЛШ > 125 г/м², ВТС < 0,45).

2.2.7. Навантажувальні функціональні тести

ЕКГ тест з дозованим фізичним навантаженням має значення для встановлення ІХС, її вираженості. Він використовується як метод скринінгу у безсимптомних хворих і для функціональ-

ної оцінки здорових осіб, як метод визначення робочої працездатності. Тредміл - бігова доріжка та ВЕМ є методами дозованого динамічного фізичного навантаження.

Методика стрес-тесту проводиться при умові:

1) навантаження повинно наростати поступово, кожна нова ступінь навантаження змінюється щонайменше 3 хвилини;

2) симптоми дискомфорту (прекардіальний біль, задишка, втомлюваність) і об'єктивні ознаки (артеріальний тиск, ЧСС) реєструються впродовж всього тесту, а також протягом 5 хвилин по його завершенні.

Навантажувальний тест припиняється у випадку появи симптомів з боку серцево-судинної системи, при явних змінах сегмента ST і зубця Т, при досягненні заданої частоти серцевих скорочень.

Працездатність визначається добутком частоти серцевих скорочень і систолічного АТ крові. Субмаксимальний навантажувальний ЕКГ тест (85% від теоретичної максимальної ЧСС для даного віку і статі) повністю відповідає клінічним потребам і набагато легше здійснюється, ніж максимальний навантажувальний тест.

Тест виконується для верифікації імовірності ІХС, встановлення ступеня коронарної недостатності та коронарного резерву. Завдяки цьому тесту можна судити про толерантність до фізичного навантаження і оцінювати ефективність лікування, як медикаментозного так і хірургічного.

Фізіологічна реакція на навантаження:

- Збільшення частоти серцевих скорочень;
- Збільшення систолічного артеріального тиску з одночасним збільшенням або зниженням діастолічного артеріального тиску;
- Зміни на ЕКГ:
 1. вкорочення інтервалів QT і PR, збільшення частоти серцевих скорочень; вузькі загострені зубці Р і депресія сегмента PR;
 2. невелике зниження вольтажу зубця R;

3. зміна сегмента ST-T, наростаюча депресія сегмента ST (2 мм і тривалістю менше 0,06 с) з депресією точки J;
4. збільшення або зниження вольтажу зубця T, виникнення окремих негативних T є неспецифічним, депресія сегменту ST може виникати із зміною положення тіла у здорових під час навантаження;
5. поява таких симптомів, як задишки, втоми, відчуття жару, пітливість і тощо.

Патологічні реакції на навантаження

Ішемія проявляється:

ЕКГ змінами:

- змінами з боку сегмента ST;
- з боку процесів реполяризації;
- збільшенням амплітуди зубця R;
- порушенням ритму, виникненням блокади.

Клінічними ознаками, симптомами: сильним за грудинним болем, дискомфортом в грудній клітині і /або диспное.

До електрокардіографічних критеріїв позитивної проби відноситься:

- горизонтальна чи нисхідна депресія сегмента ST;
- підйом сегмента ST > 1 мм;
- імовірним критерієм позитивної проби є горизонтальна чи нисхідна депресія сегмента ST < 1 мм;
- косо висхідна депресія сегмента ST > 2 мм, на 0,08 від точки J;
- інвертований зубець U;
- поява шлуночкових аритмій при помірному навантаженні (< 70% від максимальної ЧСС).

За деяких умов проба може вважатися хибнопозитивною чи мати хибно негативну інтерпретацію.

2.3. Статистична обробка отриманих даних

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували стандартні методики оцінки достовірності відміннос-

тей в порівнюваних обстежуваних групах, базові статистичні показники, методи параметричного статистичного аналізу (за t -критерієм Ст'юдента для окремих і парних виборок) та непараметричним методами (за критеріями Манн-Уїтні, Вілкоксона у разі негаусівського розподілу). Всі значення подано у вигляді ($M \pm \sigma$), де M — середнє значення показника, σ — стандартне квадратичне відхилення середньої величини. Вірогідність різниці при порівнянні частоти ознаки визначали методом альтернативного варіювання. Для оцінки достовірності використовували t критерій Ст'юдента, коефіцієнт кореляції, точний критерій Фішера, Мантель Хензеля з обчисленням відношення шансів (OR), відносного ризику (Relative risk, RR) і 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) із використанням таблиць 2×2 . Обчислювалась також чутливість, специфічність, позитивна і негативна передбачувана цінність (ППЦ і НПЦ).

Математична обробка результатів проведена на персональному комп'ютері з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2000 та пакету програм статистичної обробки «Statistica 6,0», SPSS.

РОЗДІЛ 3.

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ І ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІЮ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ ІХС

3.1. Загальна клініко-інструментальна характеристика хворих та особливостей перебігу хвороби

У дослідження включено 570 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з стабільною стенокардією напруження II-III ФК. Майже у частини з них (у 210 чол.) констатована артеріальна гіпертензія I ступеню і у 360 чол. – артеріальна гіпертензія II ступеню.

В таблиці 3.1.1 наводимо загальну клінічну характеристику хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС, що отримували лікування інгібітором АПФ та групи хворих, яким проводили активну тривалу терапію антагоністами кальцію. Оцінку ефективності лікування проводили через 10 тижнів, 6 місяців та в кінці 1,5 річного терміну лікування.

Таблиця 3.1.1

Клінічна характеристика хворих на АГ із ІХС яким проводилось стандартне лікування та лікування АК

Клінічні групи хворих	Особливості перебігу хвороби			
	II ФК		III ФК	
	Абс	%	Абс	%
1. Хворі, яким проводили лікування інгібітором АПФ n=160, група "А"	92	57,5	68	42,5
2. Хворі, яким проводили терапію АК n=410, група "Б"	217	53	193	47

Розподіл хворих в залежності від терапії та особливостей клінічного перебігу хвороби представлений у таблиці 3.1.2

Таблиця 3.1.2

Розподіл хворих в залежності від виду терапії та особливостей перебігу хвороби

Кількість хворих і вид терапії	Особливості перебігу хвороби на АГ із ІХС	
	Стенокардія ІІ ФК	Стенокардія ІІІ ФК
Ніфедипін, n=100	55	45
Лерканидипін, n=100	59	41
Дилтіазем, n=85	45	40
Амлодипін, n=65	30	35
Фелодипін, n=60	28	32

З наведених даних можна зробити висновок, що групи хворих були тотожні за кількістю пацієнтів з АГ із стенокардією напруження ІІ і ІІІ ФК.

Показники загального клініко-інструментального дослідження хворих на АГ із ІХС в обох групах також суттєво не відрізнялись (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

Клініко-інструментальна характеристика хворих на АГ із ІХС до початку лікування

Групи	Параметри			
	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД у спокої, Умовні одиниці	ФВ, %
група А	27,8±5,1	77,9±4,6	86,7±3,3	59,0±1,8
група Б	27,4±4,8	80,0±3,7	88,1±2,7	58,8±1,7
Р І-ІІ	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: "А" група – хворі на АГ із ІХС, яким проводили лікування інгібітором АПФ, яке ми називали стандартним; "Б" група – хворі, яким проводили активну (контрольовану) терапію АК.

За анамнестичними даними хворі груп “А” і “Б” також суттєво не відрізнялись. У всіх хворих до початку терапії визначали тип кровообігу. У I і II групах відносна тотожність хворих з різними типами кровообігу збережена (рис. 3.1.1).

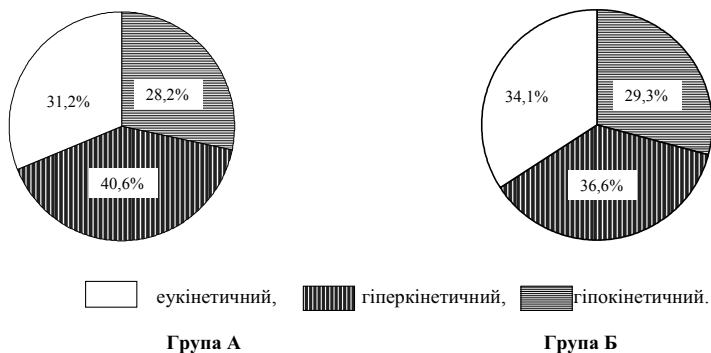


Рис. 3.1.1 Розподіл хворих на АГ із ІХС в залежності від типу кровообігу

Розподіл хворих, яким проводили певний курс терапії в залежності від типу кровообігу, також суттєво не відрізнявся.

3.2. Клінічна ефективність лікування ніфедипіном хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні із ІХС

Аналіз клінічної ефективності препаратів розпочнемо з результатів стандартного курсового лікування хворих на АГ із ІХС (табл. 3.2.1).

Аналіз динаміки показників ефективності стандартного лікування не виявив суттєвої різниці за винятком позитивної динаміки, що виражалась у зменшенні кількості нападів стенокардії (відповідно і потреби в нітрогліцерині з 27,8 до 15,0; $p < 0,05$; 46,0%), а також до підвищення потужності порогового навантаження - з 77,9 до 89,1 Вт, тобто на 14,3%, ($p < 0,05$), (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

**Клініко-інструментальні дані, що характеризують
ефективність стандартного лікування хворих на АГ із ІХС**

Хворі на АГ із ІХС	Кількість таблеток НГ за тиждень	W (Вт)	ПД у спокої, умов. од.	ПД (порогове навантаження), умов. од.	ФВ (%)
1. До лікування, n=160	27,8±5,1	77,9±4,6	86,7±3,3	174±5,8	59,0±1,8
2. Після лікування n=147	15,0±3,8	89,1±6,9	84,1±3,7	169±7,0	58,6±2,1
3. В кінці 6-міс. Курсу лікування	18,1±4,0	86,0±4,2	85,5±2,9	171±6,9	57,7±1,9
4. В кінці 1,5-річного терміну лікування n=121	20,1±4,4	87,3±5,1	87,8±3,1	173±6,4	56,3±1,0
P_{1-2}	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P_{1-3}	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P_{2-3}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P_{1-4}	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P_{2-4}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P_{3-4}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

В кінці 6-місячного курсу лікування антиангінальний ефект виражався в зменшенні кількості нападів стенокардії на 34,8% ($p < 0,05$), приріст потужності складав 10,3%, ($p < 0,05$).

Аналогічний результат лікування спостерігали в кінці 1,5-річного терміну лікування. Так антиангінальний ефект виражався в зменшенні частоти нападів стенокардії та потреби в НГ за тиждень на 27,5%, ($p < 0,05$), прирості потужності порогового навантаження – на 10,3%, ($p < 0,05$). Інші детермінанти суттєво не змінювались.

Аналіз ефективності стандартного лікування в залежності від важкості протікання супутньої ІХС представлений в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

**Ефективність стандартного лікування хворих на АГ
в залежності від важкості супутньої ІХС**

Хворі АГ зі стенокардією	Кількість хворих, n	Потужність навантаження, Вт		P
		До лікування	Після лікування	
II ФК	92	92,1±3,4	121,9±4,5	<0,01
III ФК	68	40,9±2,7	45,4±3,7	<0,05

Приріст потужності порогового навантаження у хворих на АГ з стенокардією напруження II ФК складав – 32,3%, ($p < 0,05$), у хворих на АГ з стенокардією III ФК – 11,0%, ($p < 0,05$). Основними причинами зупинки тесту з ДФН у хворих до лікування були: напади стенокардії, зміни ЕКГ (зміщення сегмента ST), яке в 1/3 хворих поєднувалось з критичними підйомами АТ. Після лікування кількість таких змін зменшилась більше як на половину.

В таблиці 3.2.3 приведені дані клінічної ефективності стандартного лікування в залежності від режиму лікування.

Антиангінальний ефект стандартного лікування у хворих з регулярним режимом складав $13,9 \pm 1$, проти $16,6 \pm 2,9$, ($p > 0,05$) кількості нападів стенокардії та таблеток НГ за тиждень. Приріст потужності порогового навантаження у хворих з регулярним режимом лікування складав 19,2% проти 6,0%, ($p < 0,05$) у пацієнтів з нерегулярним прийомом. Інші показники після лікування суттєво не відрізнялись між собою.

Враховуючи, що у більшості хворих спостерігалась ГЛШ, нами проведений аналіз клінічної ефективності стандартного лікування в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ (табл.3.2.4).

Таблиця 3.2.3

Ефективність терапії хворих на АГ із ІХС в залежності від регулярності стандартного лікування (10 – тижнів)

Пацієнти	Етапи	Кількість таблеток НГ за тиждень	W (Вт)	ПД в спокої, умов.од.	ФВ (%)
Група хворих з регулярним прийомом, n=107	До лікування	$28,0 \pm 2,1$	$78,9 \pm 2,9$	$88,7 \pm 3,7$	$59,1 \pm 1,9$
	Після лікування	$13,9 \pm 1,9$	$94,1 \pm 4,3$	$86,1 \pm 1,7$	$59,3 \pm 2,9$
	P	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Група хворих з нерегулярним прийомом, n=53	До лікування	$27,9 \pm 3,1$	$82,1 \pm 3,3$	$86,7 \pm 1,4$	$58,9 \pm 2,1$
	Після лікування	$16,6 \pm 2,9$	$87,1 \pm 4,2$	$84,9 \pm 2,9$	$58,7 \pm 2,4$
	P	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
P між результатами я	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Антиангінальний ефект стандартного лікування суттєво не залежав від наявної ГЛШ. Приріст потужності порогового навантаження також не відрізнявся у пацієнтів з та без гіпертрофії ЛШ.

Таблиця 3.2.4

Динаміка показників ефективності лікування хворих на АГ із ІХС інгібітором АПФ в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ

Показники ефективності лікування	Хворі на АГ із ІХС					
	без гіпертрофії ЛШ, n=31			З гіпертрофією ЛШ, n=129		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Кількість таблеток НГ за тиждень	26,2±2,1	14,1±2,9	<0,05	27,9±3,1	15,3±2,8	<0,05
W, Вт	78,4±2,5	88,2±3,5	<0,05	77,1±2,2	92,6±2,6	<0,05
ПД у спокої, умов. од.	86,7±1,9	85,6±2,7	>0,05	86,4±3,6	83,7±3,1	>0,05
ФВ, %	59,2±2,3	58,3±2,5	>0,05	58,9±2,1	58,7±1,9	>0,05

Таким чином лікування хворих на АГ із ІХС за стандартною методикою було досить ефективним. Це виражалось антиангінальним ефектом, який зменшувався в хронометричному порядку з 46,0%, (p<0,05) в кінці 10 – тижневого курсу до 27,5%,(p<0,05) в кінці 1,5- річного терміну лікування. Приріст потужності порогового навантаження складав відповідно 14,3% проти 12,0%. При цьому рівень порогового ПД був однаково знижений на всіх етапах лікування порівняно з початком лікування.

У 21 (13,1%) хворого для досягнення зниження АТ до цільових рівнів додатково призначали 25 мг метопрололу.

На фоні лікування у 28 хворих розвинувся мозковий інсульт, 6 пацієнтів померло. У 11 хворих розвинувся інфаркт міокарда, у 5 – ТЕЛА. Померло 4 від інфаркту міокарда, 1 від ТЕЛА. У 4 хворих розвинулась нестабільна стенокардія яка стабілізувалась під впливом інтенсивної терапії. Кількість гіпертензивних кризів значно зменшилась (57 проти 81 на початку лікування).

Терапія хворих на АГ із ІХС ніфедипіном протягом 8-10 тижнів значно зменшила кількість нападів стенокардії (з 28,1 до 14,0 - в 2 рази), значно підвищила коронарний резерв (показник потужності навантаження збільшився на третину з 79,0 до 109,4 Вт, ($p < 0,05$) що складає 38,4%), зменшилась потреба в кисні на висоті порогового навантаження (на 15,7 %, $p < 0,05$) при незміненому інтегральному показникові скоротливості міокарда (ФВ 58,4 проти 60%, $p < 0,05$) (табл.3.2.5).

Подібна тенденція показників відмічалась і при тривалому лікуванні ніфедипіном.

Спостерігалось збереження антиангінального ефекту ніфедипіну, що проявлялось зменшенням кількості нападів стенокардії в кінці 6-місячного курсу лікування до 17,0 проти 28,1, ($p < 0,05$) на початку лікування, приростом потужності порогового навантаження на 39,1%, ($p < 0,05$). Все це супроводжувалось зменшенням фракції викиду до 54,9% проти 58,4%, ($p < 0,05$) на початку лікування. Аналогічна картина відмічалась в кінці 1,5 річного курсу лікування: кількість нападів стенокардії складала 18,1, приріст потужності – 84,0 Вт, ФВ – 51,3%, ($p < 0,05$). Такі зміни свідчать про позитивний антиангінальний ефект, що спостерігався навіть в осіб, у яких відмічали кардіодепресивний ефект, що зростав в хронометричній закономірності.

Таблиця 3.2.5

Клініко-інструментальна характеристика ефективності тривалого лікування ніфедипіном хворих на АГ із ІХС

Етапи дослідження	Кількість таблеток НГ за тиждень	W (Вт)	ПД в спокої, умов. од.	ПД (на висоті навантаження), умов. од.	ФВ (%)
До 1.лікування	28,1±4,7	79,0±3,8	87,4±2,9	178±8,3	58,4±1,7
В кінці 10-тижневого 2.лікування	14,0±2,3	109,4±1,9	85,3±1,7	150±5,7	60,0±3,1

В кінці 6-місячного 3.лікування	17,0±2,8	110,0±2,8	83,4±2,0	161±4,9	54,9±3,3
В кінці 1-2-річного 4.лікування	18,1±3,7	84,0±5,0	84,7±1,9	167±7,4	51,3±2,1
P ₁₋₂	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P ₁₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P ₁₋₄	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P ₂₋₄	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P ₃₋₄	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Треба відмітити, що група хворих, які приймали ніфедипін, теж мала свої особливості: так, 37 хворих приймали препарат регулярно протягом всього часу і 63 хворі приймали препарат нерегулярно. На перших порах відмінності в ефективності лікування були незначні (табл. 3.2.6).

Таким чином антиангінальний ефект в групі хворих з регулярним прийомом препарату складав 13,0 проти 28,0 нападів стенокардії, ($P < 0,05$); а в групі з нерегулярним прийомом 15,7 проти 27,9, ($P < 0,05$). Відповідно збільшення потужності W в I групі складало 40,5%, ($p < 0,05$) а в II групі –32,3%, ($p < 0,05$). Інші детермінанти суттєво між собою не відрізнялись. По мірі продовження лікування відмічали зниження антиангінального ефекту в групі хворих з нерегулярним прийомом препарату.

Аналіз ефективності лікування АГ з ІХС показав також його розбіжності в залежності від функціонального стану міокарда (табл. 3.2.7).

Найвищий приріст потужності порогового навантаження спостерігався у хворих на АГ зі стенокардією напруження II ФК. Він збільшився на 54,0 Вт, що складало 55,6%. І відповідно на 9,6 Вт (24,3%) у хворих на АГ з ІХС, стенокардією напруження ШФК.

Таблиця 3.2.6

Ефективність лікування хворих на АГ із ІХС в залежності від регулярності прийому препарату (10-16 тижнів) (M±m)

Пацієнти	Етапи	Кількість таблеток НГ за тиждень	W (Вт)	ПД в спокої, умовні одиниці	ФВ (%)
Група хворих з регулярним прийомом, n=37	До лікування	28,0±2,1	79,0±2,7	87,9±3,0	58,6±1,9
	Після лікування	13,0±1,9	111,0±6,0	86,1±1,7	60,3±2,9
	P	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Група хворих з нерегулярним прийомом, n=63	До лікування	27,9±3,1	81,0±4,1	86,7±1,4	58,1±2,0
	Після лікування	15,7±3,0	107,0±5,3	84,9±2,9	57,9±1,8
	P	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
P між результатами	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

У 13 хворих на АГ із ІХС для досягнення зниження АТ до цільових рівнів додатково був призначений діуретик (гіпотіазид 25 мг вранці кожен день протягом 15 днів), а потім при стабілізації АТ, препарат відміняли, та знову відновлювали терапію тим антагоністом кальцію, який він отримував напередодні.

Таблиця 3.2.7

Ефективність лікування хворих на АГ із ІХС ніфедипіном в залежності від важкості ІХС

Хворі АГ з стенокардією	Кількість хворих, n	Потужність навантаження, Вт		P
		До лікування	Після лікування	
II ФК	55	97,0±2,3	151,0±3,7	<0,01
III ФК	45	39,5±3,42	49,1±3,41	<0,05

Основними причинами зупинки тесту з ДФН у хворих до лікування були: напади стенокардії, зміни ЕКГ (зміщення сегмента ST, яке в 1/3 хворих поєднувалось з критичними підйомами АТ).

Враховуючи те, що майже у всіх хворих констатували гіпертрофію ЛШ, нами проведений аналіз клінічної ефективності ніфедипіну в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ (табл. 3.2.8).

У хворих без ГЛШ антиангінальний ефект складав 50% (було 26, проти 13,12, $p < 0,05$). Потужність порогового навантаження збільшилась на 41,3 Вт (51,1%, $p < 0,05$).

Інші показники суттєво не змінювались. У групі хворих з гіпертрофією ЛШ антиангінальний ефект був також виражений (13,3 проти 27,9 нападів стенокардії до лікування, $p < 0,05$), потужність порогового навантаження зросла з 81,7 Вт до 116,0 Вт, що складає 34,3Вт (41,9%, $P < 0,05$). Величина фракції викиду практично не змінювалась (56,1% проти 57,1%, $p > 0,05$).

Таким чином проведений аналіз виявив тенденцію до переважання клінічної ефективності ніфедипіну у хворих без гіпертрофії ЛШ над пацієнтами з гіпертрофією ЛШ. Але стверджувати якусь закономірність буде неправильно, тому що у вказаній групі було мало пацієнтів - 11 хворих.

Таблиця 3.2.8

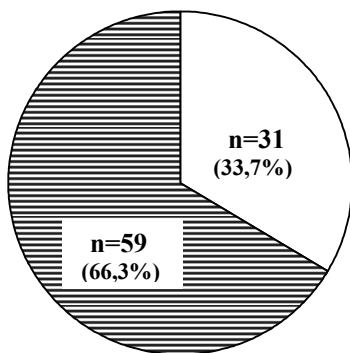
Динаміка показників ефективності лікування хворих на АГ із ІХС ніфедипіном в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ ($M \pm m$)

Показники ефективності лікування	Хворі на АГ із ІХС					
	без гіпертрофії ЛШ, n=11			з гіпертрофією ЛШ, n=89		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
Кількість таблеток НГ за тиждень	26,2±2,1	13,1±1,9	<0,05	27,9±3,1	13,3±2,8	<0,05
W, Вт	80,7±3,3	122,0±4,0	<0,01	81,7±2,0	116,0±1,9	<0,05
ПД у спокої, умов. од.	86,0±2,8	84,7±2,7	>0,05	87,6±4,1	86,6±3,7	>0,05
ФВ, %	59,0±2,1	58,6±2,2	>0,05	56,1±1,9	57,1±2,8	>0,05

Враховуючи це, нами проведено аналіз ефективності лікування хворих на АГ із ІХС з гіпертрофією ЛШ і без неї. Беручи до уваги що з гіпертрофією ЛШ було 89 хворих на АГ асоційованою з ІХС, ми розділили цю групу у відповідності за типом гіпертрофії ЛШ (рис. 3.2.1).

Відмітимо, що у пацієнтів на АГ із ІХС з ГЛШ, переважає концентричний тип гіпертрофії ЛШ (майже в 2 рази, 59 проти 30). Про це повідомляють ряд дослідників [55,198,221,295,319]. Це стало предметом дослідження (табл. 3.2.9).

Аналіз ефективності 10- тижневого лікування ніфедипіном хворих на АГ з ІХС з гіпертрофією ЛШ показав, що у хворих з концентричним типом ГЛШ антиангінальний ефект складав 12,1 проти 26,0 після лікування ($p < 0,05$), приріст потужності порогового навантаження склав 38,9 Вт ($p < 0,05$).



□ ексцентричний тип ГЛШ, ▨ концентричний тип ГЛШ.

Рис. 3.2.1 Розподіл хворих на АГ із ІХС з гіпертрофією ЛШ до лікування

Таблиця 3.2.9

Динаміка показників ефективності лікування ніфедипіном хворих на АГ із ІХС в залежності від типу ГЛШ (M±m)

Показники ефективності лікування	Хворі на АГ із ІХС						
	з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=59			з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=30			
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P	
Кількість таблеток НГ за тиждень	26,0±1,8	12,1±1,7	<0,01	27,9±2,3	15,1±2,9	<0,05	>0,05
W, Вт	81,1±4,5	120±2,9	<0,01	81,7±4,8	118,0±3,0	<0,05	>0,05
ПД в спокої, умовні одиниці	86,4±3,0	85,1±2,3	>0,05	87,0±2,6	86,4±2,9	>0,05	>0,05
ФВ, %	59,4±2,6	58,9±1,2	>0,05	57,8±3,1	56,6±2,4	>0,05	>0,05

Інші детермінанти суттєво не змінювались. У хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ антиангінальний ефект складав 15,1 проти 27,9 нападів стенокардії після лікування ($p<0,05$), приріст потужності порогового навантаження 36,3 Вт ($p<0,05$), інші показники також не відрізнялись. На ефективність лікування ніфедипіном суттєво не впливав тип гіпертрофії ЛШ.

Таким чином, тривала терапія хворих на АГ із ІХС ніфедипіном значно покращує клінічний перебіг хвороби. Це проявляється потужною антиангінальною дією, яка супроводжується приростом потужності порогового навантаження більш як на третину. Все це детально висвітлено в нашій та закордонній літературі. В дослідженні STONE був відмічений високий гіпотензивний ефект ретардних форм ніфедипіну. До цієї думки схиляються і вітчизняні фахівці [59,127,204,127,132,331]. Терапія хворих на АГ із ІХС ретардними формами ніфедипіну є ефективною і практично без-

печною [108,109,163,34,142,55,88,123]. Практично не змінює контрактильні властивості міокарда до 3 місяців застосування, потім проявляє кардіодепресивний ефект, що наростає в хронометричному порядку [55,180,21]. Вказане не завжди знаходить підтвердження в літературі, тобто ніфедипін при тривалому застосуванні стає подібним по механізму дії до бета-адреноблокаторів, ефект вазодилатації виснажується і трансформується в помірне зниження скоротливої здатності міокарда. Така динаміка маркера скоротливості в більшій мірі має антигіпертензивне значення. При цьому не відбувається пригнічення глобальної систолічної функції міокарда ЛШ (ФВ >55%). Хочемо тільки зауважити що це знаходить підтвердження в історичному аспекті - АК раніше відносили до бета-адреноблокаторів. Ефект розвитку толерантності до препарату, фактично, не спостерігали. Найбільш ефективна активна терапія, що виражалась у регулярному прийомі ніфедипіну і спостерігалась у хворих на АГ із стенокардією напруження II ФК, та частини пацієнтів IIIФК. Виражених ефектів побічної дії, що впливали на режим лікування ніфедипіном не фіксувалось.

На фоні лікування АК хворих на АГ із ІХС померло 5 пацієнтів: 2 від мозкового інсульту; 2 - від ускладнень що розвинулись при гострому інфаркті міокарда; 1 – від ТЕЛА. Всього за 1,5 роки у вказаній групі хворих (100 чол.), яким проводили лікування ніфедипіном, було 5 гострих ІМ, 5 мозкових інсультів, 1 ТЕЛА.

3.3. Результати лікування хворих на АГ із ІХС лерканідипіном

Аналіз клінічної ефективності лерканідипіну розпочнемо з вивчення результатів лікування 100 хворих на АГ із ІХС протягом 10 тижнів (табл. 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

**Клініко-інструментальні показники, що характеризують
ефективність тривалої терапії хворих на АГ із ІХС
лерканідипіном ($M \pm m$)**

Етапи дослідження	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД, порогове навантаження, умовні одиниці	ПД в спокої, умов. од.	ФВ, %
1	2	3	4	5	6
1. До лікування	28,7 \pm 3,8	81 \pm 4,2	179 \pm 7,7	87,6 \pm 2,3	59,0 \pm 1,8
2. В кінці 10-тиж-невого лікування	14,2 \pm 2,7	110 \pm 3,3	142 \pm 6,1	84,9 \pm 3,1	58,4 \pm 2,1
3. В кінці 6-міся-чного лікування	18,0 \pm 3,1	110 \pm 2,9	157 \pm 6,9	85,8 \pm 3,7	56,0 \pm 2,0
4. В кінці 1,5-2-річного лікування	20,3 \pm 3,5	90 \pm 4,7	160 \pm 5,7	86,0 \pm 2,1	54,0 \pm 1,9
P ₁₋₂	<0,01	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
P ₁₋₃	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
P ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P ₁₋₄	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
P ₂₋₄	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
P ₃₋₄	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Терапія лерканідипіном протягом 10 тижнів значно зменшує середню величину АТ та кількість нападів стенокардії з 28,7 до 14,2 ($p < 0,05$) і, відповідно, потребу в нітрогліцерині (майже вдвічі), підвищує рівень толерантності порогового навантаження (на 29 Вт тобто на 35,8%, $p < 0,05$), зменшує потребу міокарда в кис-

ні при навантаженні (на 37 у.о. тобто 20,6%, $p < 0,05$), суттєво не впливаючи на контрактильні властивості міокарда (58,4% проти 59,0% до лікування, $p > 0,05$). Ефект розвитку толерантності відмічався у двох хворих, що можна пояснити прогресуванням хвороби.

Тобто показники, що характеризують ефективність 10-тижневого курсу лікування леркандипіном хворих на АГ із ІХС, мали позитивну динаміку і суттєво відрізнялись від показників у групі хворих, яким проводили лікування інгібітором АПФ.

Подібну тенденцію показників відмічали і при тривалому лікуванні леркандипіном.

В кінці 6-місячного курсу лікування кількість нападів стенокардії зменшилась до 18,0 проти 28,7 на початку лікування ($p < 0,05$), приріст потужності порогового навантаження збільшився з 81,0 Вт до 100,0 Вт ($p < 0,05$), фракція викиду мала тенденцію до зменшення (56% проти 59%, $p > 0,05$)

Аналогічна динаміка показників відмічалась і в кінці 1,5 річного терміну лікування: кількість нападів стенокардії зменшилась до 20,3 проти 28,7, ($p < 0,05$), порогова потужність W дещо зросла -19 Вт, ($p < 0,05$) фракція викиду знизилась до 54,0%, ($p < 0,05$).

Таким чином, тривалий прийом леркандипіну викликав і помірну кардіодепресивну дію, яка розвивалась починаючи з 6-7-місячного терміну лікування хворих на АГ з ІХС. Це виражалось у зниженні величини ФВ, що характеризує скоротливі властивості міокарда. Антигіпертензивний та антиангінальний ефект терапії суттєво не змінювався.

Регулярний прийом леркандипіну супроводжувався зменшенням кількості нападів стенокардії, підвищенням толерантності до порогового навантаження.

Враховуючи це, ми провели аналіз ефективності лікування леркандипіном хворих на АГ із ІХС в залежності від регулярності прийому препарату протягом 10-тижневого терміну (табл. 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Ефективність лікування хворих на АГ із ІХС в залежності від регулярності прийому лерканідипіну (10- тижнів) (M±m)

Хворі ІХС	Етапи дослідження	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД в спокої, умовні одиниці	ФВ, %
Група хворих з регулярним прийомом, n=41	До лікування	28,6±3,4	80,7±3,9	86,9±2,7	58,8±2,0
	Після лікування	10,7±2,3	131±5,8	81,0±2,8	59,0±1,9
	P	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Група хворих з нерегулярним прийомом, n=59	До лікування	28,9±2,6	81,9±2,2	87,1±1,9	59,3±3,1
	Після лікування	17,5±3,0	100,5±5,2	85,4±1,7	57,8±2,7
	P	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	P між результатами лікування	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Виявлено, що у хворих, які приймали препарат регулярно, антиангінальний ефект був більш виражений як по суб'єктивних (10,7 проти 28,6, $p<0,05$), так і по об'єктивних ознаках (131 Вт проти 80,7 Вт, $p<0,05$). Інші показники мало відрізнялись. В групі хворих з нерегулярним прийомом антиангінальний ефект складав 17,5 проти 28,9 ($p<0,05$), потужність порогового навантаження 100,5 Вт проти 81,9 Вт, ($p<0,05$). Вказаний термін лікування суттєво не змінював контрактильність міокарда у хворих АГ з ІХС. Звертає на себе увагу значно кращий ергометричний та антиангінальний ефект препарату в групі хворих з регулярним прийомом. Суттєва різниця в клінічній ефективності препарату могла бути зумовлена і важкістю перебігу хвороби (табл. 3.3.3).

Терапія лерканідипіном була найбільш ефективна у хворих на АГ із стенокардією II ФК і проявлялась в більш високому прирості потужності порогового навантаження (56,7 Вт –58,8%). У хворих на АГ із стенокардією напруження III ФК приріст складав 9.9 Вт, або 23,5%. Основними причинами зупинки тесту з ДФН у хворих до лікування були: напади стенокардії, зміни ЕКГ

(зміщення сегмента ST, яке в одній третій хворих поєднувалось з критичними підйомами артеріального тиску).

Таблиця 3.3.3

Ефективність лікування хворих на АГ із ІХС лерканідипіном в залежності від важкості ІХС

Хворі на АГ із стенокардією	Кількість хворих	W – потужність навантаження		P
		До лікування	Після лікування	
Стенокардія II ФК	59	96,4±2,7	153,1±4,4	<0,01
Стенокардія III ФК	41	42,1±3,4	52,0±3,7	<0,05

Динаміка показників ефективності лікування в таблиці 3.3.3 свідчить, що 10-тижневий курс терапії позитивно впливає на клінічний перебіг хвороби у хворих з АГ з ІХС.

Для більш детального вивчення ефективності препарату нами проведений аналіз результатів лікування в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ (табл. 3.3.4). У хворих без гіпертрофії ЛШ приріст потужності порогового навантаження складав 48,1Вт (59,4%, $p<0,05$), в пацієнтів з гіпертрофією ЛШ – 28,2Вт (34,1%, $p<0,05$). Більш високий приріст у хворих без ГЛШ можна пояснити малою кількістю пацієнтів, короткочасністю анамнезу, підвищеними інотропними властивостями міокарда (хворі на АГ I ст).

Нами проведений розподіл хворих на АГ із ІХС з гіпертрофією ЛШ в залежності від її типу (рис. 3.3.1). З даних, наведених у рисунку 3.3.1, видно, що у хворих на АГ із ІХС переважає концентричний тип гіпертрофії ЛШ.

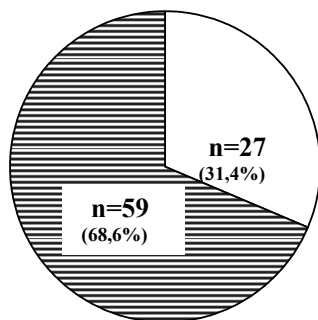
Нами проведений аналіз ефективності 10 - тижневого курсу лікування лерканідипіном хворих на АГ із ІХС в залежності від типу гіпертрофії ЛШ (табл. 3.3.5). Встановлено, що у хворих на АГ із ІХС з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, приріст потужності порогового навантаження складав 40,9Вт (49,2%, $p<0,05$), а в пацієнтів з ексцентричним типом відповідно, 34,6

Вт (41,9%, $p < 0,05$). Вказана різниця може бути пояснена гемодинамічними особливостями гіпертрофованого міокарда (особливостями ДФЛШ, геометрії ЛШ, індексом ризику дилатації і т. д).

Таблиця 3.3.4

Ефективність лікування хворих на АГ із ІХС лерканідипіном в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ ($M \pm m$)

Показники ефективності лікування	Хворі на АГ із ІХС					
	Без гіпертрофії ЛШ, n=14			з гіпертрофією ЛШ, n=86		
	До лікування	Після лікування	Р	До лікування	Після лікування	Р
Кількість таблеток НГ За тиждень	26,7±2,0	13,0±1,8	<0,05	28,1±3,2	13,9±2,0	<0,05
W, Вт	80,9±1,9	129±3,7	<0,01	82,8±2,2	111,0±3,1	<0,01
ПД в спокої, умов. од.	86,5±2,0	85,1±3,2	>0,05	87,8±3,0	86,7±2,9	>0,05
ФВ, %	59,4±2,0	57,7±2,9	>0,05	57,9±2,8	56,6±3,1	>0,05



□ ексцентричний тип ГЛШ, ▨ концентричний тип ГЛШ.

Рис. 3.3.1. Розподіл хворих на АГ із ІХС за гіпертрофією ЛШ

Хочемо звернути увагу на те, що це не достовірна різниця між результатами лікування, іншими словами, що висока ефективність 10- тижневого курсу лікування лерканідипіном хворих на АГ із ІХС практично не залежала від типу гіпертрофії ЛШ.

Таблиця 3.3.5

Показники ефективності лікування хворих на АГ із ІХС з різними типами гіпертрофії ЛШ (M±m)

Хворі на АГ із ІХС	Показники ефективності лікування			
	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД в спокої, умовні одиниці	ФВ, %
з концентричним типом ГЛШ n=59	До лікування			
	26,9±2,0	83,1±2,7	85,2±3,0	59,3±1,7
	Після лікування			
	12,8±1,7	124±3,0	84,9±2,7	58,7±2,0
	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P>0,05
з ексцентричним типом ГЛШ, n=27	До лікування			
	27,8±2,4	82,4±3,3	88,0±3,2	58,1±2,4
	Після лікування			
	16,0±3,6	117±2,5	87±2,9	55,9±3,0
	P<0,05	P<0,05	P>0,05	P>0,05

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок, що тривала терапія хворих на АГ із ІХС лерканідипіном є ефективним засобом профілактики ускладнень і покращення перебігу хвороби, суттєво не впливаючи на функціональний стан міокарда. Антиангінальний ефект складав більше 52% (p<0,05), а у хворих на АГ, асоційованою з стенокардією ПФК, супроводжувався підвищенням потужності порогового навантаження на 56,7Вт

(58,8%, $p < 0,05$). У хворих на АГ із стенокардією напруження П-ІФК приріст склав 9,9 Вт (23,5%, $p < 0,05$). Це досить вагомий приріст. В літературі ми не знайшли цього. Також ми не знайшли даних залежності приросту потужності ДФН після лікування леркандипіном від типів гіпертрофії ЛШ у хворих АГ з ІХС різних ФК. При цьому регулярне лікування більш ефективне, що виражалось у зменшенні АТ, зменшенні потреби в кількості таблеток НГ за тиждень, підвищенні потужності порогового навантаження і зменшенні потреби в кисні міокарда при досягненні порогових навантажень.

За 1,5-річний термін терапії леркандипіном хворих на АГ із ІХС померло 4 пацієнта. 2 хворих – від гостого ІМ, 1 – від мозкового інсульту, 1 – від ТЕЛА. Всього в цій групі було 6 мозкових інсультів, 2 гострих ІМ, 1 ТЕЛА.

Ефект розвитку толерантності відмічали у 2 хворих, що, ймовірно, по-в'язано з прогресуванням хвороби.

3.4. Клінічна ефективність дилтіазему у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану із ІХС

За аналогічною схемою ми провели аналіз результатів довготривалого лікування 85 хворих на АГ із ІХС дилтіаземом.

Почнемо з аналізу результатів 10-тижневого курсу лікування (табл. 3.4.1).

Терапія хворих на АГ із ІХС дилтіаземом протягом 10 тижнів значно зменшила кількість нападів стенокардії (з 29,0 до 14,3 - більше як у 2 рази), підвищила потужність порогового навантаження в цілому по групі на одну третину (на 30,0 Вт - 37,0%, $p < 0,05$), а також зменшила потребу міокарда в кисні на висоті порогового навантаження (ПДп) на 17,0% ($p < 0,05$) при незмінних його контрактильних властивостях. В цілому, в групі хворих, які приймали дилтіазем тривалий період, також відмічалась позитивна динаміка показників, що характеризують ефективність лікування.

Таблиця 3.4.1

Клініко-інструментальна характеристика ефективності тривалого лікування дилтіаземом хворих на АГ із ІХС ($M \pm m$)

Етапи дослідження	Показники ефективності				
	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД в спокої, умов. од.	ПДп (порогового навантаження), умов. од.	ФВ, %
1. До лікування, n=85	29,0 \pm 3,8	81 \pm 2,9	86,3 \pm 2,1	179 \pm 3,5	59,1 \pm 2,0
2. В кінці 10-тижневого курсу, n=85	14,3 \pm 2,7	111 \pm 2,0	87,0 \pm 2,4	148 \pm 4,9	59,4 \pm 1,7
3. В кінці 6-міс. терміну лікування, n=80	18,7 \pm 2,9	115 \pm 3,0	86,9 \pm 2,0	159 \pm 3,1	53,0 \pm 2,1
4. В кінці 1,5-річного терміну, n=79	19,4 \pm 3,0	99 \pm 2,1	89 \pm 2,3	174 \pm 6,8	53,6 \pm 1,8
P ₁₋₂	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05
P ₁₋₃	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05
P ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P ₁₋₄	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P ₂₋₄	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P ₃₋₄	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

В кінці 6-місячного терміну лікування аналіз показників антиангінальної ефективності дилтіазему показав зменшення кількості нападів стенокардії з 29,0 до 18,7, ($p < 0,05$); приріст потужності -34,0 Вт (41,9%, $p < 0,05$).

Аналогічна картина спостерігалась в кінці 1,5- річного терміну терапії.

Кількість нападів зменшилась до 19,4 проти 29,0 ($p < 0,05$) на початку лікування, приріст потужності при ДФН - на 18,0 Вт- (22,0%, $p < 0,05$). Це все проходило на фоні помірної кардіо-

депресивної дії (ФВ зменшилась з 59,1% до 53,6%, $p < 0,05$). Величина порогового значення ПД зменшувалась. Це має логічне пояснення, так, як препарат більше проявив кардіотропні властивості ніж вазотропні. Він займає проміжну позицію – володіє поміркованою селективністю до судин та поміркованою кардіоселективністю. В нашому випадку він проявив більш виражену кардіоселективність, чим став більш подібним на АК фенілалкаламінового ряду (типу верапаміл – з вираженим кардіотропним ефектом). По цим властивостям він нагадує кардіодепресивний ефект бетаадреноблокатора. Незначна частина пацієнтів (біля 2%) припинила тривалий прийом дилтіазему у зв'язку з вибуттям з дослідження.

В цілому, контингент пацієнтів, що тривало приймали препарат, був розділений на дві групи: 29 хворих регулярно приймали препарат, а 44 - нерегулярно (табл. 3.4.2).

Таблиця 3.4.2

Показники ефективності 10-тижневого курсу лікування дилтіаземом хворих на АГ із ІХС в залежності від режиму прийому препарату ($M \pm m$)

Групи хворих	Показники ефективності лікування			
	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД у спокої, умовні одиниці	ФВ, %
Хворі АГ з ІХС з регулярним прийомом, n=29	До лікування			
	29,1±3,0	81±3,1	86,4±2,7	59,1±2,7
	Після лікування			
	12,5±2,9	129±2,9	85,6±1,8	58,9±3,0
	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
Хворі АГ з ІХС з нерегулярним прийомом, n=44	До лікування			
	28,4±3,1	79,9±1,6	86,9±4,0	58,6±3,1
	Після лікування			
	15,3±2,7	111±2,7	85,0±2,1	58,4±1,9
	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,09$
Р між результатами лікування	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Аналіз наведених даних виявив деякі розбіжності в залежності від регулярності прийому. Так, у групі хворих, які приймали дилтіазем регулярно антиангінальний ефект був високим 57%, ергометричний ефект зріс на 48,0 Вт (59,0%). У групі хворих які нерегулярно приймали лікування антиангінальний ефект складав 48%, ергометричний ефект збільшився на 31,1 Вт (38,0%). Це значить, що у всіх хворих антиангінальний ефект супроводжувався приростом потужності порогового фізичного навантаження. Відмічаємо більш високу клінічну ефективність у пацієнтів на АГ поєднану із ІХС, які регулярно приймали лікуванням дилтіаземом.

Зважаючи на це, ми провели аналіз ефективності лікування дилтіаземом в залежності від функціональних можливостей міокарда (табл. 3.4.3).

Таблиця 3.4.3

Ефективність лікування дилтіаземом хворих на АГ із ІХС в залежності від важкості хвороби (M±m)

Хворі на АГ із ІХС	Кількість хворих (n)	Потужність порогового навантаження (Вт)		P
		До лікування	Після лікування	
Стенокардія II ФК	45	96±2,7	140±4,6	<0,01
Стенокардія III ФК	40	41,8±3,3	60,1±2,8	<0,01

Цей аналіз суттєво не пояснює різницю в антиангінальній дії препарату, тому що дилтіазем виявився однаково ефективним як у пацієнтів на АГ із стенокардією напруження II ФК, так і в пацієнтів на АГ з стенокардією напруження III ФК. Так, у хворих на АГ із стенокардією напруження IIФК потужність порогового навантаження зросла на 45,8% (p<0,05), у хворих стенокардією напруження IIIФК – 43,7% (p<0,05). Відносно літературних даних з цього приводу, так це досить відомий факт. Дилтіазму властива висока ергометрична активність. Разом с тим він має властивість нітрогліцерину, купувати напади стенокардії та помірно розширювати фізичну активність. Саме ця властивість і лягла в мето-

дичний постулат – застосування дилтіазему в гострому періоді інфаркту міокарда [2,42,225, 337,331].

Основними критеріями зупинки ВЕМ у хворих на АГ із ІХС після лікування дилтіаземом були: напади стенокардії, зміни ЕКГ (зміщення сегмента ST), яке у половини хворих поєднувалось із значним підвищенням АТ. Зважаючи на те, що у більшості хворих констатували гіпертрофію ЛШ, але це відмічалось у пацієнтів на АГ II ст, рідше стосувалось хворих на артеріальну гіпертензію I ступеню в поєднанні з ішемічною хворобою серця, нами проведено аналіз ефективності дилтіазему в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ (табл. 3.4.4).

Таблиця 3.4.4

Показники ефективності лікування дилтіаземом хворих на АГ із ІХС в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ (M±m)

Показники ефектив. лікування	Хворі на АГ із ІХС					
	без гіпертрофії ЛШ, n=9			з гіпертрофією ЛШ, n=76		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
Кількість таблеток НГ за тиждень	27,0±2,4	13,8±1,9	<0,05	27,6±2,5	13,2±1,7	<0,05
W, Вт	81,2±2,9	124±3,7	<0,01	81,7±3,0	109,1±2,6	<0,05
ПД в спокої, умов. од.	86,4±3,1	85,1±2,2	>0,05	87,4±2,6	86,1±3,3	>0,05
ФВ, %	58,9±3,7	58,3±4,1	>0,05	57,0±2,4	56,8±1,9	>0,05

Для більш детального вивчення значення гіпертрофії ЛШ у хворих на АГ із ІХС у механізмі антиангінальної дії дилтіазему, ми розділили пацієнтів за типом гіпертрофії ЛШ (рис. 3.4.1).

Аналізуючи дані таблиці 3.4.4, констатуємо, що відсутність різниці в антиангінальному ефекті між групами хворих, він коливається в межах 50%-52%. Ергометричний ефект також складав високі показники: у групі хворих на АГ із ІХС без гіпертрофії ЛШ - 42,8Вт (52,7%, p<0,05), і у хворих з гіпертрофією ЛШ – 34,5% (p<0,05).

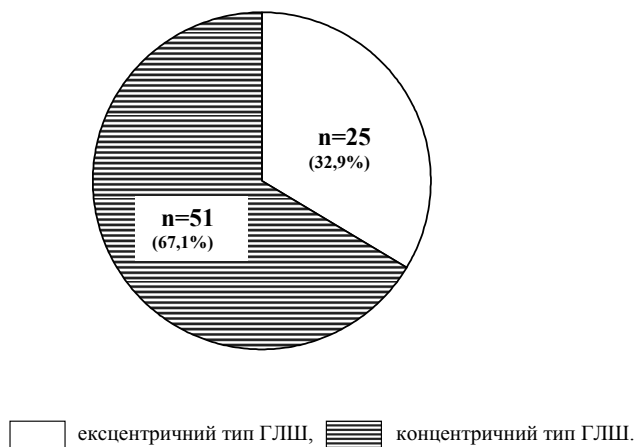


Рис. 3.4.1. Розподіл хворих на АГ асоційованою з ІХС за ГЛШ

У хворих АГ з ІХС з гіпертрофією ЛШ концентричний тип гіпертрофії зустрічався в 2 рази частіше. У 9 хворих гіпертрофії ЛШ взагалі не відмічалось.

Нами також проведений аналіз ефективності 10-тижневого курсу лікування хворих на АГ із стенокардією напруження II і III ФК дилтіаземом в залежності від типу гіпертрофії ЛШ (табл. 3.4.5).

Аналіз цього курсу лікування показав що, незалежно від типу гіпертрофії ЛШ, в обох групах відмічали досить високу антиангінальну активність дилтіазему, що виражалась у зменшенні тижневої потреби в НГ на 50% - 57%, ($p < 0,05$), а також підвищенні показника порогового навантаження на 40,6 Вт - 48,7%, ($p < 0,05$) у хворих з концентричним типом ГЛШ та на 30,0 Вт - 38,0%, ($p < 0,05$) у хворих з ексцентричним типом ГЛШ. Тобто ефективність лікування хворих на АГ із ІХС суттєво не залежала від типу гіпертрофії ЛШ.

Таблиця 3.4.5

Показники ефективності лікування дилтіаземом хворих на АГ із ІХС в залежності від типу гіпертрофії ЛШ (M±m)

Показники ефективності лікування	Хворі на АГ із ІХС						Різниця між результатами лікування P ₁₋₂
	з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=51			з ексцентричним типом гіпертрофії, n=25			
	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	112,0±2,6	<0,05	>0,05
ПД в спокої, умов. од.	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

Таким чином, терапія дилтіаземом хворих на АГ із ІХС є ефективною та безпечною. Лікування дилтіаземом покращує клінічний перебіг хвороби. Антиангінальний ефект складав 50-55%, і супроводжувався вагомим підвищенням потужності порогового навантаження на 33%. Ергометричний ефект залежав від режиму прийому препарату, і був більш високий у хворих з регулярним режимом прийому. Приріст потужності порогового навантаження не залежав від початкового його значення. Так він зріс на 45,8% у хворих на АГ із стенокардією напруження II ФК, та на 43,7% у хворих стенокардією напруження III ФК. Встановлена залежність величини ергометричного ефекту від типу гіпертрофії ЛШ – 48,7% з концентричним типом ГЛШ і 38,0% у хворих з ексцентричним типом ГЛШ. Починаючи з 6 – місячного терміну лікування препарат проявляв помірну кардіодепресивну дію: ФВ достовірно зменшується з 59,1% до 53,0%.

Декілька хворих (4) вибуло з дослідження – 1 помер від інфаркту міокарда, 1 – від ТЕЛА, 2 - від мозкового інсульту. Всього

за 1,5-річний термін лікування дилтіаземом відмічено 4 мозкових інсульти, 2 гострі ІМ, 1 ТЕЛА.

Приведені дані дослідження підтвержуються іншими дослідниками. Відомо, що дилтіазем досить ефективний препарат як для лікування АГ так і ІХС. По своїй природі як АК він проявляє селективність як до серця, так і до судин. Кардіоселективність у нашому дослідженні проявлялась помірною кардіодепресивною дією, яка мала хіба що антигіпертензивні та антиангінальні прояви. Систолічна функція ЛШ практично не порушувалась - ФВ складала не менше 53% [16,28,82,170]. Саме ця властивість дилтіазему стала для нього доленосною, як три десятки років назад, так і тепер – застосування в гострому періоді інфаркту міокарда [2,331,362]. Тому призначення дилтіазему в нашому дослідженні хворим на АГ із ІХС є надійним та безпечним.

3.5. Клінічна ефективність лікування амлодипіном хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС

Клінічну ефективність амлодипіну вивчали у 65 хворих на АГ із ІХС.

Розпочнемо з аналізу ефективності 10-тижневого курсу лікування амлодипіном хворих на АГ асоційовану із ІХС (табл. 3.5.1).

Терапія хворих на АГ із ІХС амлодипіном протягом 10 тижнів значно зменшувала число нападів стенокардії (потреба в НГ за тиждень зменшилась на 51%, $p < 0,05$) підвищила потужність порогового навантаження (на 41,8 Вт - 51,0%, $p < 0,05$), зменшила потребу міокарда в кисні на висоті порогового навантаження (ПДп - на 15,8%, $p < 0,05$), не впливаючи на контрактильність міокарда (ФВ 58,6% проти 59,2%, $p > 0,05$ до лікування). Терапію добре переносили всі пацієнти, побічних впливів і явищ ми не відмітили. Аналіз показників ефективності лікування в 1 групі не виявив суттєвих змін.

Таблиця 3.5.1

Клініко-інструментальна характеристика ефективності тривалого лікування амлодипіном хворих на АГ із ІХС (M±m)

Етапи дослідження	Показники ефективності				
	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД в спокої, умов. од.	ПДп (порогового навантажен-ня), умов. од.	ФВ, %
1. До лікування, n=65	28,7±2,3	81,9±3,0	87,1±6,2	177±5,8	59,2±2,4
2. В кінці 10-тижневого курсу, n=65	12,9±2,5	123,7±2,8	88,0±2,9	149±4,5	58,6±3,7
3. В кінці 6-місячного терміну лікування, n=60	15,6±2,7	119±3,0	87,4±3,5	164±4,9	55,0±2,7
4. В кінці 1,5-річного терміну, n=53	17,2±1,8	103±2,6	86,5±2,0	169±4,7	53,2±1,9
P ₁₋₂	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05
P ₁₋₃	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05	>0,05
P ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P ₁₋₄	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P ₂₋₄	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P ₃₋₄	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

В кінці 6 – місячного терміну лікування амлодипіном в цілому по групі показники нападів стенокардії і відповідно потреби в НГ за тиждень значно зменшились (15,6 проти 28,7, $p<0,05$), підвищилась потужність порогового навантаження (W на 37,0Вт – 45,2%, $p<0,05$), зменшилась величина потреби міокарда в кисні на висоті порогового навантаження (ПДп на 13,0 у.о. - 7,3%, $p<0,05$). Таку динаміку показників спостерігали в хронометричній закономірності.

Так, в кінці 1,5-річного терміну лікування кількість нападів стенокардії зменшилась (до 17,2 проти 28,7, $p<0,05$), потужність

порогового навантаження зросла (на 21,1Вт – 25,7%, $p < 0,05$), зменшилась величина ПДп (на 8 у.о.- 4,5%). ФВ зменшувалась в хронометричному порядку (з 59,2% до 52,3%, $p < 0,05$). Така динаміка ФВ пояснюється помірною кардіодепресивною дією препарату та прогресуванням хвороби. У 7 пацієнтів, починаючи з 7-місячного терміну, клінічний ефект переважав над ергометричним, тобто властивість підвищувати толерантність до фізнавантаження у препараті була менш виражена, як антиангінальна активність.

Таблиця 3.5.2

Показники ефективності 10-тижневого курсу лікування амлодипіном хворих на АГ із ІХС в залежності від регулярності прийому препарату ($M \pm m$)

Групи хворих	Показники ефективності				
	Етапи дослідження	К-сть табл. НГ за тиждень	W, Вт	ПД в спокої, умов. од.	ФВ, %
1	2	3	4	5	6
Хворі АГ з ІХС з регулярним прийомом препарату, n=27	До лікування	28,9±2,0	81,7±2,8	87,0±3,1	59,1±1,7
	Після лікування	10,2±1,7	139±3,0	84,6±2,9	60,4±2,0
	P	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
Хворі АГ з ІХС, які приймали препарат нерегулярно, n=38	До лікування	29,1±2,5	82,0±3,1	87,6±2,7	59,0±2,1
	Після лікування	14,8±1,6	112±2,8	89,9±3,2	57,1±1,8
	P	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
	P між результатами лікування	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Частина пацієнтів (4 із 65) припинила тривалий прийом амлодипіну у зв'язку з розвитком ускладнень та вибуттям з дослідження. У 4 хворих розвився мозковий інсульт, у 3 розвився гострий ІМ. З цих хворих 2 померло: 1 від мозкового інсульту, 1 від гострого ІМ.

Для більш детального вивчення ефективності препарату пацієнти були розділені на дві групи: 27 хворих на АГ із ІХС приймали його регулярно, а 38 – нерегулярно. В таблиці 3.5.2 даємо аналіз ефективності 10-тижневого лікування хворих на АГ з ІХС амлодипіном в залежності від регулярності прийому препарату.

Встановлено достовірну різницю між групами в антиангінальній дії препарату як за суб'єктивними, так і за об'єктивними ознаками, точніше - більш високу ефективність амлодипіну при регулярному прийомі. Так антиангінальний ефект складав 10,2 проти 28,9 таблеток НГ ($p < 0,05$). Приріст потужності ДФН склав 57,3 Вт $-70,1\%$ ($p < 0,05$). Критерії припинення тесту з ДФН в обох групах суттєво не відрізнялись.

Важливе значення для ефективності лікування, на нашу думку, має початковий функціональний стан міокарда. В таблиці 3.5.4 наведені дані ефективності курсового лікування хворих АГ з ІХС амлодипіном в залежності від важкості перебігу супутньої хвороби.

Таблиця 3.5.3

Показники ефективності лікування хворих на АГ із ІХС амлодипіном в залежності від важкості ІХС ($M \pm m$)

Хворі на АГ із стенокардією	Кількість хворих (n=65)	Потужність порогового навантаження, W (Вт)		P
		До лікування	Після лікування	
Стенокардія II ФК	30	100,2±4,1	149±3,8	<0,01
Стенокардія III ФК	35	49,4±2,3	74,5±2,8	<0,05

Терапія амлодипіном значно покращує перебіг артеріальної гіпертензії з стенокардією як у пацієнтів на АГ із стенокардією II ФК (потужність порогового навантаження збільшилась на 48,8 Вт $-48,7\%$, $p < 0,05$), так і у пацієнтів III ФК (відповідно на 25,1Вт $-50,8\%$, $p < 0,05$). З цього видно, що приріст потужності порогового навантаження суттєво не залежав від початкового.

У хворих на АГ із ІХС спостерігали гіпертрофію ЛШ. Це і стало предметом вивчення ефективності лікування амлодипіном у хворих на АГ із ІХС в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ (табл. 3.5.4).

Таблиця 3.5.4

Клінічна ефективність 10-тижневого лікування амлодипіном хворих на АГ із ІХС в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ (M±m)

Показники ефективності лікування	Хворі на АГ із ІХС					
	без гіпертрофії ЛШ, n=4			з гіпертрофією ЛШ, n=58		
	до лікування	після лікування	Р	до лікування	після лікування	Р
Кількість таблеток НГ за тиждень	28,0±2,5	11,8±1,7	<0,01	27,9±2,0	13,0±1,7	<0,01
W, Вт	81,7±2,0	130±1,7	<0,01	82,3±2,8	121±3,3	<0,01
ПД в спокої, умов.од.	87,6±2,5	87,0±3,1	>0,05	88,3±1,7	86,9±2,0	>0,05
ФВ, %	58,8±2,6	57,9±3,1	>0,05	59,4±2,9	58,6±1,7	>0,05

В цілому по групах, в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ, ми суттєвої різниці в ефекті від лікування не спостерігали. Точніше різниця є, але вона недостовірна тому що в одній з груп всього 4 хворих.

Для більш детального аналізу результатів лікування ми розділили хворих з гіпертрофією ЛШ, і вивчили ефективність амлодипіну в залежності від типу гіпертрофії ЛШ (табл. 3.5.5).

Так в групі хворих з концентричним типом гіпертрофії ЛШ антиангінальний ефект складав 65% ($p<0,05$), приріст потужності порогового навантаження 54,3 Вт - 68,1% ($p<0,05$). У групі хворих з ексцентричним типом ГЛШ антиангінальний ефект становив 47% ($p<0,05$), ергометричний ефект зріс на 36,9 Вт

(44,9%, $p < 0,05$). Інші детермінанти після лікування між собою не відрізнялись в обох групах. Це пояснюється особливостями інтракардіальної гемодинаміки, особливостями ДФЛШ, можливим підвищенням індексу ризику дилатації ЛШ, реологічними властивостями.

Таблиця 3.5.5

Клініко-інструментальні показники ефективності лікування амлодипіном хворих на АГ із ІХС в залежності від типу гіпертрофії ЛШ ($M \pm m$)

Показники ефективності лікування	Хворі на АГ із ІХС						Різниця між результатами лікування Р
	З концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=31			З ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=27			
	до лікування	після лікування	р	до лікування	після лікування	р	
Кількість таблеток НГ за тиждень	26,7±1,5	11,9±2,0	<0,01	29,4±3,1	15,7±1,8	<0,01	>0,05
W, Вт	79,7±2,0	134±4,1	<0,01	82,1±3,6	119±3,1	<0,01	<0,05
ПД в спокої, умов.од.	87,0±2,1	86,8±1,5	>0,05	87,3±2,2	88,9±1,5	>0,05	>0,05
ФВ, %	59,0±2,0	58,8±1,8	>0,05	58,9±1,5	58,7±1,9	>0,05	>0,05

Таким чином, тривала терапія хворих на АГ із ІХС амлодипіном значно покращує перебіг хвороби, попереджує розвиток ускладнень, є безпечним засобом. Препарат проявляв високий антиангінальний ефект –55%, ($p < 0,05$), підвищував потужність порогового навантаження в середньому на 41,8 Вт, ($p < 0,05$). Самий високий приріст потужності спостерігався при регулярному режимі прийому препарату (57,3 Вт- 70,1%, $p < 0,05$) проти 30,0Вт - 36,5%, ($p < 0,05$), в групі хворих –з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ. Приріст потужності порогового навантаження був у хворих стенокардією напруження II ФК- 48,8Вт (48,7%, $p < 0,05$), у хворих III ФК – 25,1Вт (50,8%, $p < 0,05$). ФВ знижувалась в хронометричному порядку (з 59,2% до 53,2%, $p < 0,05$), але на відміну від дилтазему така динаміка починається пізніше, з десятого

місяця лікування. Це зниження більше мало значення як допустиме, що не впливає суттєво на центральну та інтракардіальну гемодинаміку, тобто функціональні показники скоротливості міокарда майже не порушуються, і його зниження скоріше грає антигіпертензивну роль. Таку думку ми знаходимо в літературі. При підвищенні потужності порогового навантаження критерії припинення тесту з ДФН до та після лікування суттєво не відрізнялись, були тотожні тільки проявлялись при більш високих рівнях фізичного навантаження. Зменшилась кількість пацієнтів у яких паралельно з ішемічними ознаками спостерігалось значне підвищення АТ.

3.6. Клініко-інструментальна характеристика ефективності лікування фелодипіном хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС

Наводимо результати застосування фелодипіну у 60 хворих на АГ із ІХС (табл. 3.6.1).

Терапія хворих на АГ із ІХС фелодипіном протягом 10 тижнів значно зменшила частоту нападів стенокардії (потреба в НГ за тиждень зменшилась з 27,9 до 12,4, $p < 0,05$), підвищила потужність порогового навантаження (на 45,0Вт – 54,8%, $p < 0,05$), зменшила величину ПДп (30,6 у.о. – 16,9%, $p < 0,05$), стабілізувала АТ практично не впливаючи на скоротливість міокарду (ФВ 58,3% проти 59,0% до лікування).

Аналогічну картину спостерігаємо і в кінці 6-місячного курсу лікування – зменшувалась частота нападів стенокардії (з 27,9 до 15,3, $p < 0,05$), підвищувалась потужність порогового навантаження на 36,1 Вт (44,0%, $p < 0,05$), зменшилась величина показника, що відображає потребу міокарда в кисні на висоті виконання порогового навантаження (ПДп зменшився на 19,9 у.о. – 10,9%, $p < 0,05$), зменшилась ФВ, що характеризує скоротливу здатність міокарда (54,8% проти 59,0%, $p < 0,05$ до лікування).

Таблиця 3.6.1

Клініко-інструментальна характеристика ефективності тривалого лікування фелодипіном хворих на АГ із ІХС (M±m)

Етапи дослідження	Показники ефективності				
	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД у спокій, умов. од.	ПДп (порогового навантаження), умов. од.	ФВ, %
1. До лікування n=60	27,9±1,8	82,0±2,7	88,4±5,9	181,0±7,2	59,0±2,1
2. В кінці 10-тижневого курсу, n=60	12,4±0,9	127,0±3,1	87,6±4,2	150,4±6,0	58,3±1,9
3. В кінці 6-місячного курсу, n=58	15,3±1,6	118,1±2,5	87,4±3,0	161,1±3,9	54,8±1,8
4. В кінці 1,5-річного терміну, n=52	17,7±1,5	107±2,1	86,3±2,2	168±3,5	53,0±1,7
P ₁₋₂	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05
P ₁₋₃	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05
P ₂₋₃	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P ₁₋₄	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P ₂₋₄	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P ₃₋₄	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

З продовженням лікування – антиангінальний ефект зменшувався (17,7 проти 27,9, $p<0,05$), ергометричний ефект зріс на 25,0 Вт (30,4%, $p<0,05$) як по об'єктивних, так і по суб'єктивних ознаках, показник скоротливості міокарда також зменшувався (ФВ 53,0% проти 59,0%, $p<0,05$ до лікування). Зменшення скоротливості міокарда у частини хворих можна пояснити прогресуванням хвороби, а також кардіодепресивною дією фелодипіну, яка суттєво не порушувала систолічну функцію ЛШ.

Частина хворих (2 пацієнти на 6 і 7 місяці і 3 пацієнтів протягом 1,5-річного терміну) припинили прийом препарату у зв'язку з розвитком побічної дії та ускладнень.

З метою більш детального аналізу ефективності фелодипіну ми розділили пацієнтів на дві групи: 25 хворих на АГ із ІХС приймали терапію регулярно і 35 – нерегулярно. В таблиці 3.6.2 наводимо аналіз ефективності 10-тижневого курсу терапії хворих на АГ із ІХС в залежності від регулярності прийому препарату.

Встановлено, що характер прийому препарату суттєво впливає на ефективність лікування. У хворих на АГ асоційовану із ІХС при регулярному прийомі фелодипіну ефективність лікування значно краща. Це виражається в достовірній різниці між показниками потреби в НГ за тиждень (з 27,6 до 11,6, $p < 0,05$), а також потужності порогового навантаження (на 54,6 Вт –66,2%, $p < 0,05$). В групі хворих з нерегулярним режимом прийому препарату- антиангінальний ефект складав 15,5 проти 28,0, ($p < 0,05$); ергометричний ефект зріс на 36,0 Вт (44,5%, $p < 0,05$).

Інші детермінанти після лікування між собою не відрізнялись. Критерії припинення проби з ДФН в обох групах суттєво не відрізнялись. В цілому по групі терапія хворих на АГ із ІХС фелодипіном була ефективна і показники ефективності мінялись в позитивний бік.

В таблиці 3.6.3 наводимо дані ефективності препарату в залежності від функціонального стану міокарда, точніше від функціонального класу, тобто від важкості хвороби.

Терапія фелодипіном була ефективна у хворих на АГ із стенокардією напруження II ФК (ергометричний ефект зріс на 49,3 Вт-48,9%, $p < 0,05$) і стенокардією напруження III ФК (відповідно на 29,3 Вт -58,7%, $p < 0,05$) в однаковій мірі. Приріст потужності порогового навантаження суттєво не залежав від початкової потужності. Критерії зупинки тесту з ДФН практично не відрізнялись між собою. Майже у половини хворих зміщення сегмента ST на максимальному навантаженні поєднувалось з критичними підйомами АТ.

Таблиця 3.6.2

Показники ефективності 10-тижневого курсу лікування фелодипіном хворих на АГ із ІХС в залежності від регулярності прийому препарату ($M \pm m$)

Групи хворих	Показники ефективності				
	Етапи дослідження	Кількість таблеток НГ за тиждень	W, Вт	ПД у спокої, умов. од.	ФВ, %
з регулярним прийомом препарату, n=25	До лікування	27,6±1,5	82,4±2,1	87,9±3,4	58,6±2,0
	Після лікування	11,6±1,4	137,0±2,6	87,5±2,5	58,0±2,2
	P ₁	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
які приймали препарат нерегулярно, n=35	До лікування	28,0±1,9	80,8±1,8	89,2±4,2	59,2±1,7
	Після лікування	15,5±1,6	116,8±2,7	87,8±2,3	57,2±2,1
	P ₂	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
	P ₁₋₂ – між результатами лікування	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 3.6.3

Показники ефективності лікування фелодипіном хворих на АГ із ІХС в залежності від важкості хвороби ($M \pm m$)

Хворі на АГ із стенокардією	Кількість хворих (n=60)	Потужність порогового навантаження, W (Вт)		P
		до лікування	після лікування	
Стенокардія II ФК	28	100,8±3,5	150,1±4,0	<0,01
Стенокардія III ФК	32	49,9±2,9	79,2±2,7	<0,01

В таблиці 3.6.4 ми даємо аналіз клінічної ефективності фелодипіну у хворих на АГ з ІХС в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ.

**Клінічна ефективність 10-тижневого лікування
фелодипіном хворих на АГ із ІХС в залежності
від наявності гіпертрофії ЛШ (M±m)**

Показники ефективності лікування	Хворі на АГ із ІХС					
	без гіпертрофії ЛШ, n=7			з гіпертрофією ЛШ, n=53		
	до ліку- вання	після лікування	р	до ліку- вання	після лікування	р
Кількість таблеток НГ за тиждень	27,0±3,0	11,5±1,9	<0,01	28,0±1,7	13,8±1,3	<0,01
W, Вт	84,5±2,2	131±2,5	<0,01	79,1±1,6	125,1±2,0	<0,01
ПД в спокої, умов. од.	86,5±1,3	87,1±1,6	>0,05	89,7±2,5	87,4±3,1	>0,05
ФВ, %	58,9±1,2	58,5±1,6	>0,05	58,6±1,2	58,0±1,8	>0,05

Суттєвої різниці в ефективності фелодипіну ми не виявили. В групі хворих без гіпертрофії ЛШ приріст ергометричного ефекту складав 46,5 Вт (55,0%, $p < 0,05$) в іншій групі хворих з ГЛШ – на 46,0 Вт (58,1%, $p < 0,05$). Критерії припинення тесту з ДФН за групами також суттєво не відрізнялись.

Нами проведений аналіз ефективності терапії фелодипіном в залежності від типу гіпертрофії ЛШ (табл. 3.6.5).

Аналіз показав високу ефективність терапії фелодипіном, незалежно від типу гіпертрофії ЛШ. Це виражалось у зменшенні потреби в НГ за тиждень більш ніж у два рази, суттєвому збільшенні потужності порогового навантаження. Приріст потужності порогового навантаження у хворих з концентричним типом гіпертрофії ЛШ складав 54,7 Вт (68,1%, $p < 0,05$) проти 35,2 Вт (43,0%, $p < 0,05$) у хворих з ексцентричним типом ГЛШ. Інші детермінанти після лікування між собою не відрізнялись. Критерії припинення тесту з ДФН за групами також суттєво не відрізнялись.

Клініко-інструментальні показники ефективності лікування фелодипіном хворих на АГ із ІХС залежно від типу гіпертрофії ЛШ, (M±m)

Показники ефективності лікування	Хворі на АГ із ІХС						Різниця після лікування, Р
	з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=29			з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=24			
	до лікування	після лікування	Р	до лікування	після лікування	Р	
Кількість таблеток НГ за тиждень	27,7±1,6	11,8±1,5	<0,01	28,3±1,9	15,5±2,0	<0,01	>0,05
W, Вт	80,3±1,9	135,0±2,7	<0,01	81,8±2,2	117,0±3,1	<0,01	<0,05
ПД у спокої, умов. од.	87,3±0,8	86,9±1,1	>0,05	86,6±1,4	87,1±1,9	>0,05	>0,05
ФВ, %	59,1±1,1	58,7±1,0	>0,05	58,8±1,5	58,7±1,7	>0,05	>0,05

Підсумовуючи аналіз результатів застосування фелодипіну у хворих на АГ з ІХС, підтверджуємо його високу ефективність та безпечність. Така сама думка експертів з МТГ та ЄАК, фелодипін включений в реєстр сучасних антигіпертензивних заходів. Антиангінальна ефективність коливалась протягом 1,5 року в межах 45% - 60% ($p<0,05$). Приріст ергометричного ефекту на початку складав 54,8%, ($p<0,05$), в кінці 6-місячного терміну – 44,0%, ($p<0,05$) і в кінці 1,5 річного періоду 30,4%, ($p<0,05$). Це досить хороший результат лікування – збережена третина приросту потужності порогового навантаження в кінці 1,5 річного терміну лікування. Є суттєва різниця результатів лікування від режиму прийому препарату: в групі хворих з регулярним прийомом приріст ергометричного ефекту складав 54,6 Вт (66,2%, $p<0,05$) проти 36,0 Вт (44,5%, $p<0,05$) у хворих з не регулярним прийомом препарату. Такої різниці не було в інших препаратів. Препарат однаково ефективний як у хворих АГ з стенокардією напруження II ФК (48,9%, $p<0,05$), так і у хворих АГ з стенокардією III ФК (58,7%, $p<0,05$). Лікування фелодипіном більш ефективне у

хворих з концентричним типом ГЛШ - приріст ергометричного ефекту 68,1%, проти 43,0%, ($p < 0,05$) у хворих з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ.

За 1,5-річний термін спостереження та лікування у 3 хворих розвинувся гострий ІМ, а також мозковий інсульт у 3 пацієнтів. 1 хворий з мозковим інсультом помер.

Порівняльний аналіз ефективності лікування хворих на АГ із ІХС різними представниками АК, виявив деякі відмінності та особливості в залежності від конкретного препарату та тривалості лікування (табл.3.6.6).

Таблиця 3.6.6

Клініко-порівняльна ефективність різних представників антагоністів кальцію у лікуванні хворих на АГ із ІХС в динаміці

Хворі на АГ із ІХС	Антиангі-нальний ефект	W (Вт)	ПД у спокої, умовні одиниці	ПД (порогове навантаження), умовні одиниці	ФВ (%)
Ніфедипін, 10-тижневе лікування	50% ($p < 0,05$)	38,4% ($p < 0,05$)	2,9%	15,7% ($p < 0,05$)	0,67%
Ніфедипін, 6-місячне лікування	39,5% ($p < 0,05$)	37,2% ($p < 0,05$)	4,58%	9,6% ($p < 0,05$)	6,0% ($p < 0,05$)
Ніфедипін, 1,5-річне лікування	35,6%	6,3%	3,1%	6,2% ($p < 0,05$)	12,2% ($p < 0,05$)
Леркандипін, 10-тижневе лікування	50,5% ($p < 0,05$)	35,8% ($p < 0,05$)	3,1%	20,6% ($p < 0,05$)	1,01%
Леркандипін, 6-місячне лікування	37,3% ($p < 0,05$)	35,8% ($p < 0,05$)	12,3% ($p < 0,05$)	2,05%	5,08% ($p < 0,05$)
Леркандипін, 1,5-річне лікування	29,3% ($p < 0,05$)	8,2% ($p < 0,05$)	2,1%	10,6% ($p < 0,05$)	8,5% ($p < 0,05$)

Дилтіазем, 10-тижневе лікування	50,7% (p<0,05)	37,0% (p<0,05)	0,8%	17,0% (p<0,05)	0,5%
Дилтіазем, 6-мі- сячне лікування	35,5% (p<0,05)	41,9% (p<0,05)	0,7%	11,2% (p<0,05)	10,3% (p<0,05)
Дилтіазем, 1,5-річне ліку- вання	33,1% (p<0,05)	22,2% (p<0,05)	1,9%	11,2% (p<0,05)	9,3% (p<0,05)
Амлодипін, 10-тижневе ліку- вання	55,1% (p<0,05)	51,0% (p<0,05)	1,03%	15,8% (p<0,05)	1,01%
Амлодипін, 6-мі- сячне лікування	45,6% (p<0,05)	45,3% (p<0,05)	0,3%	7,3% (p<0,05)	7,1% (p<0,05)
Амлодипін, 1,5-річне ліку- вання	40,1% (p<0,05)	25,7% (p<0,05)	0,7%	4,5% (p<0,05)	10,1% (p<0,05)
Фелодипін, 10-тижневе ліку- вання	55,5% (p<0,05)	54,8% (p<0,05)	0,9%	16,9% (p<0,05)	1,2%
Фелодипін, 6-мі- сячне лікування	45,2% (p<0,05)	46,2% (p<0,05)	1,13%	10,9% (p<0,05)	7,1% (p<0,05)
Фелодипін, 1,5-річне ліку- вання	36,6% (p<0,05)	30,4% (p<0,05)	2,4%	7,2% (p<0,05)	10,2% (p<0,05)
Стандартне 10-тижневе ліку- вання	46,0% (p<0,05)	14,3% (p<0,05)	2,9%	2,8%	0,67%
Стандартне 6-мі- сячне лікування	34,8% (p<0,05)	10,3% (p<0,05)	1,3%	1,7%	2,2%
Стандартне 1,5-річний ліку- вання термін	27,5% (p<0,05)	12,0% (p<0,05)	1,26%	1,1%	4,45% (p<0,05)

Так в кінці 10-тижневого терміну лікування всі представники антагоністів кальцію проявляли високий антигіпертензивний та антиангінальний ефекти. Антиангінальний ефект був високим у всіх АК (від 50% до 55,1%), в той час ефективність стандартно-

го лікування складала 46,0%. Паралельно відмічалось підвищення потужності порогового навантаження, яке було достовірно вище, ніж при стандартному лікуванні (від 35,0% та 54,0% проти 14,3%). Ефективність між різними представниками АК теж відрізнялась. Так самий високий приріст потужності порогового навантаження відмічався при лікуванні фелодипіном (54,8%), нижчий – при лерканідипіном (35,8%), ніфедипіном (38,4%), дилтіаземом (37,0%), амлодипіном (45,3%).

Маркер потреби міокарда в кисні на висоті порогового навантаження після лікування АК зменшувався більше як на 10-12%, після стандартного лікування – тільки на 2,8%. Інтегральний показник скоротливості міокарда не змінювався.

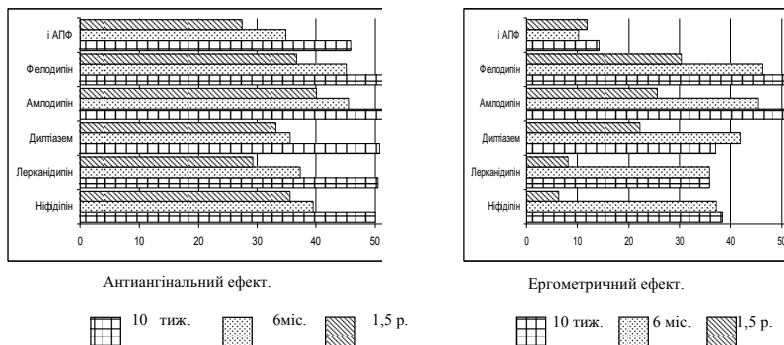


Рис. 3.6.1. Клініко-порівняльна ефективність в динаміці різних видів терапії у хворих на АГ із ІХС.

В кінці 6-місячного терміну лікування відмічаємо зменшення антиангінального ефекту ніфедипіну, лерканідипіну, дилтіазему. При лікуванні АК хворих на АГ із ІХС антиангінальний ефект зберігався на рівні 45,0%, а при стандартному лікуванні на рівні 34,8%. Приріст потужності порогового навантаження зберігався у всіх представників АК на рівні 37,0-46,0%). Самий високий приріст потужності відмічали після лікування фелодипіном (46,2%), самий низький (10,3%) після стандартного лікування.

Зниження величини ПД на висоті порогового навантаження відмічалось у всіх АК, крім лерканідипіну та стандартного лікування. Показник ФВ після лікування АК хворих на АГ із ІХС знижувався.

Аналіз антиангінального ефекту АК в кінці 1,5-річного терміну лікування виявив його збереження на досить високому рівні (36,6%-40,1%) у хворих, що отримували фелодипін та амлодипін. У хворих, яким проводили терапію ніфедипіном, лерканідипіном, дилтіаземом, антиангінальний ефект був нижчим, але більшим ніж після стандартного лікування. Приріст потужності порогового навантаження був збережений у хворих, які отримували лікування амлодипіном (25,7%) та фелодипіном (30,4%), трохи нижчий – дилтіаземом (22,2%). Значно нижчим він був у хворих після лікування ніфедипіном та лерканідипіном. Маркер потреби міокарда в кисні на висоті порогового навантаження зменшувався після терапії АК, зниження його відбувалось також у хворих після стандартного лікування. Показник величини скоротливості міокарда (ФВ), зменшувався як після лікування АК, так і після стандартного лікування.

На думку багатьох дослідників найбільш точним показником ефективності будь-якого лікування є приріст потужності порогового навантаження. Це об'єктивний критерій терапії різними препаратами, в тому числі і АК. З цією метою, провели порівняльний аналіз результатів лікування різних представників АК, по відношенню до результатів стандартного лікування (табл. 3.6.7).

Порівняльний аналіз результатів лікування АК хворих на АГ із ІХС з аналогічними результатами після стандартного лікування виявив, що всі представники АК після 10-тижневого курсу застосування достовірно збільшували поріг потужності фізичного навантаження. Найбільша різниця в приростах потужності спостерігалась після лікування амлодипіном та фелодипіном в порівнянні з стандартним лікуванням.

Аналіз результатів 6 – місячного курсу лікування АК в порівнянні з результатами стандартної терапії виявив аналогічну картину. Так самий високий ергометричний результат відмічався після лікування амлодипіном та фелодипіном. В інших представ-

ників АК результати лікування були також достовірно більші ніж після стандартного лікування.

Аналогічна картина спостерігалась і в кінці 1,5-річного терміну лікування хворих на АГ із ІХС. Різниця в результатах лікування дилтіазему, фелодипіну, амлодипіну була достовірна в порівнянні з результатом стандартного лікування. Для ніфедипіну та лерканідипіну цієї різниці не було (в порівнянні з результатами стандартного лікування).

Таблиця 3.6.7

**Показники ергометричних результатів (W у Вт)
лікування АК у хворих на АГ із ІХС по відношенню
до результатів після стандартного лікування.**

Препарат	10-тижневий курс	6-місячний термін	1,5-річний період
1. Ніфедипін	109,4±1,9	110,0±2,8	84,0±5,0
2. Лерканідипін	110,0±3,3	110,0±2,9	90,0±4,7
3. Дилтіазем	111,0±2,0	115,0±3,0	99,0±2,1
4. Амлодипін	123,7±2,8	119,0±3,0	103,0±2,6
5. Фелодипін	127,0±3,1	118,1±2,5	107,21
6. Стандартне лікування	89,1±6,9	86,0±4,2	87,3±5,1
P ₁₋₆	<0,05	<0,05	>0,05
P ₂₋₆	<0,05	<0,05	>0,05
P ₃₋₆	<0,05	<0,05	<0,05
P ₄₋₆	<0,05	<0,05	<0,05
P ₅₋₆	<0,05	<0,05	<0,05

Подібні результати отримуємо при порівнянні основних ефектів клінічної ефективності між різними представниками АК (табл.3.6.8).

Так у хворих, які отримували дилтіазем, на 14 % при OR 0,86 (95% ДІ 0,13-4,76) був меншим ризик несприятливих подій по-

рівняно із групою хворих стандартної терапії і серед всіх порівнюваних нами антагоністів кальцію. Натомість, у цій групі хворих через відмічену також відсутність антиангінального ефекту у частини хворих виявився найбільшим серед порівнюваних антагоністів кальцію ризик несприятливих подій OR 1,33 (95% ДІ 0,2-9,0). В той час, як навіть за умов відсутності антиангінального ефекту у хворих, яким призначався лерканідипін, амлодипін, фелодипін ризик виникнення подій не вирізнявся від стандартної терапії і OR становив 1,0 (95% ДІ 0,16-6,19).

Таблиця 3.6.8

Прогностична оцінка ефективності антагоністів кальцію на вираженість основних патогенетичних ефектів.

Ефекти позитивний відсутній негативний	Ніфедипін OR (95% DI)	Лерканідипін OR (95% DI)	Дилтіазем OR (95% DI)	Амлодипін OR (95% DI)	Фелодипін OR (95% DI)
Антиангінальний	1,62 (0,38-6,96) 0,25 (0,03-2,22) 1,67 (0,37-8,04)	1,29 (0,23-7,23) 1 (0,16-6,19) 0,67 (0,07-6,47)	0,86 (0,13-0,76) 1,33 (0,2-9) 0,83 (0,08-8,43)	1,29 (0,23-7,23) 1 (0,16-6,19) 0,67 (0,07-6,47)	1,29 (0,23-7,23) 1 (0,16-6,19) 0,67 (0,07-6,47)
Антигіпертензивний	1,75 (0,43-7,19) 0,76 (0,17-3,44) 0,5 (0,06-4,69)	1,67 (0,21-6,51) 0,89 (0,14-5,51) 0,91 (0,09-9,1)	0,58 (0,1-3,57) 1,78 (0,32-10,06) 0,91 (0,09-9,1)	1,67 (0,21-6,51) 0,89 (0,14-5,51) 0,91 (0,09-9,1)	1,67 (0,21-6,51) 0,89 (0,14-5,51) 0,91 (0,09-9,1)
Ергометричний	1,87 (0,44-8,07) 0,42 (0,08-2,33) 1,14 (0,2-6,59)	1,5 (0,27-8,38) 0,75 (0,12-4,59) 0,8 (0,08-7,84)	1 (0,15-6,67) 1 (0,15-6,67) 1 (0,1-10,22)	1,5 (0,27-8,38) 0,75 (0,12-4,59) 0,8 (0,08-7,84)	1,5 (0,27-8,38) 0,75 (0,12-4,59) 0,8 (0,08-7,84)
Геморологічний	0,67 (0,13-3,3) 0,86 (0,14-5,31) 2,4 (0,33-18,14)	1,33 (0,2-8,71) 0,51 (0,05-5,22) 1,47 (0,12-17,21)	1 (0,14-7,1) 0,64 (0,06-6,8) 1,83 (0,15-22,37)	0,33 (0,05-2,18) 2,57 (0,42-15,92) 1,46 (0,12-17,21)	0,44 (0,06-3,16) 1,71 (0,23-12,55) 1,83 (0,15-22,37)

З огляду оцінки позитивної антиангінальної ефективності слід відмітити, що ймовірно, через небажаний вплив на симпатoadреналову систему найбільший шанс подій відмічений у групі застосованого ніфедипіну, де OR склав 1,62 (95%ДІ 0,38-6,96), однак поступались йому шанси подій при застосуванні леркандипіну, амлодипіну, фелодипіну OR 1,29 (95%ДІ 0,23-7,23).

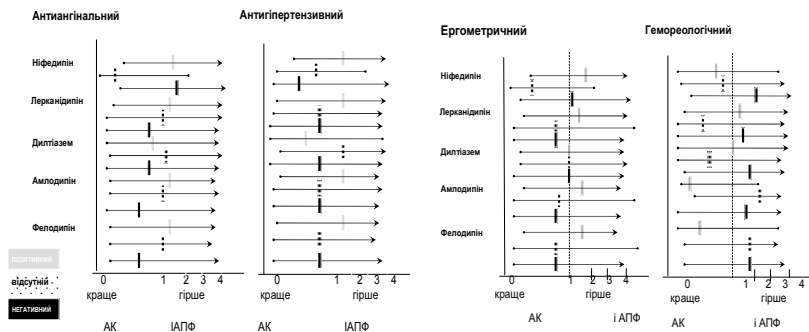


Рис. 3.6.2. Прогностична оцінка ефектів антагоністів кальцію

Найбільший негативний вплив щодо виникнення подій з урахуванням антиангінальної активності справляв ніфедипін, відношення шансу ризику подій OR становив 1,67 (95% ДІ 0,35-8,04). Щодо дилтіазему, то подібно його позитивного впливу негативний вплив на ризик подій був майже однаковим і OR склав 0,83 (95%ДІ 0,08-8,43) і був на 17% меншим від групи хворих, які отримували стандартну терапію.

Щодо ризику несприятливих подій із врахуванням позитивності антигіпертензивного ефекту, то слід відмітити, що наполовину менший ризик несприятливих подій був у групі застосованого дилтіазему, де шанс OR склав 0,58 (95% ДІ 0,1-3,57). Навіть за умови негативного гіпотензивного ефекту серед порівнюваних АК ризик ймовірності подій наближався до такого, який відмічений у групі стандартної терапії. Навіть із врахуванням негативного гіпотензивного ефекту ніфедипін наполовину мав меншим

шанс ризику подій щодо порівнюваних АК. Так, OR становив 0,5 (95% ДІ 0,6-4,69). Хоча інші АК, у яких OR, наближаючись до 1,0 і становив OR 0,91(95% ДІ 0,09-9,1) вказував на відсутність різниці в можливих подіях порівняно із стандартною терапією.

У групі дилтіазему, простежений ергометричний вплив, щодо позитивних, відсутніх і негативних ефектів був однаковим і OR склало 1,0 відповідно (95% ДІ 0,15-6,67 і 95% ДІ 0,1-10,22), що не різнилось із стандартною терапією.

Зважаючи на притаманний для більшості АК негативний інотропізм, і з врахуванням його позитивного ефекту на скоротливу здатність лівого шлуночка, все ж таки в однаковій степені на 50% ризик шансу ймовірних подій був вищим у хворих лікованих лерканідипіном, амлодипіном і фелодипіном при 95% ДІ 0,27-8,38. В той час у хворих, які отримували ніфедипін з урахуванням, оцінюванням позитивності ергометричних проявів в 1,87 рази був вищим шанс несприятливих подій порівняно із стандартною терапією. Якщо ж ефект на скоротливу здатність лівого шлуночка був відсутній, то на 58% був меншим ризик несприятливих подій. І навіть за умови розцінювання негативного ефекту на вплив інотропізму на 20% шанси подій були меншими у разі застосування лерканідипіну, амлодипіну і фелодипіну 95% ДІ 0,08-7,84.

При оцінці гемореологічної ефективності за умов її позитивного впливу найменшими шанси подій були у разі застосування амлодипіну і фелодипіну відповідно OR склав 0,33 (95%ДІ 0,05-2,18) і OR 0,44 (95%ДІ 0,06-3,16; найвищими у разі застосування ніфедипіну OR, склав 1,33 (95%ДІ 0,2-8,71); і не відрізнялись від стандартної терапії при застосуванні дилтіазему, OR склав 1,0 (95% ДІ 0,14-7,1). При відсутності гемореологічного ефекту від застосованих АК шанси подій зростали від фелодипіну до амлодипіну відповідно в 1,71 і 2,57 рази і були наполовину чи не найменшими при застосуванні лерканідипіну OR 0,51 (95% ДІ 0,05-5,22). Якщо ефект по впливу на гемореологію оцінювався як негативний то шанс подій відповідно зростав і найбільшим був у

разі застосування ніфедипіну ОР склав 2,4 (95% ДІ 0,33-18,14). Таким чином, із урахуванням сумарної прогностичної ефективності найбільш оптимальним по впливу на ішемію міокарда, гіпотензивну дію, інотропну здатність і гемореологічну ефективність видався дилтіазем.

Таким чином, завершено вивчення клінічної ефективності тривалого лікування хворих на АГ із ІХС антагоністами кальцію. Дослідженнями підтверджено високу клінічну ефективність АК у цих хворих в порівнянні з ефективністю інших препаратів. Висока клінічна активність АК підтвержується багатьма дослідниками, особливий акцент ставиться на їх фармакологічну дієвість (впершу чергу жорсткий антигіпертензивний ефект), метаболічну нейтральність, органопротекторну дію (серце, мозок, нирки, печінка) - все це та інше вивело АК в групу антигіпертензивних препаратів першої лінії. На теперішній час АК мають і багато переваг над іншими препаратами. Найбільший внесок у створенні нового “іміджу” АК був зроблений по результатам таких вагомих дослідницьких проєктів, як INSIGHT, INVEST, VALUE, ASCOT, ALLHAT.

В нашому дослідженні найвищий антиангінальний ефект при 10-тижневому терміні застосування проявляли амлодипін та фелодипін (60-63%), далі в хронометричній залежності він знижувався до 40 – 42 %, в кінці 1,5 річного терміну лікування. Найбільш високий антиангінальний ефект відмічали у хворих з регулярним режимом прийому препаратів – іноді він був дуже високий 67-70% (амлодипін, лерканідипін). В цих препаратах залежність ефекту від режиму прийому була найбільша.

Самий високий приріст потужності порогового навантаження відмічали у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІ ФК: 54,0 Вт (55,6%), які отримували ніфедипін; 56,7 Вт (58,8%) - лерканідипін; 44,0 Вт (45,8%) - дилтіазем; 48,8 Вт (48,7%) - амлодипін; 49,3 Вт (48,9%) – фелодипін. У хворих на АГ із стенокардією напруження ІІІФК ефективність препаратів виглядала так: 24.3% - ніфедипін; 23,5%- лерканідипін; 43,7% - дилтіазем; 50,8% - ам-

лодипін; 58,7% - фелодипін. З даних видно, що самий високий приріст у хворих на АГ із стенокардією напруження ПФК відмічали у хворих, які отримували лерканідипін, а у хворих з АГ з стенокардією напруження ПФК – фелодипін.

Тільки у 45 хворих (9 %) на АГ із ІХС, які отримували АК антиангінальний ефект не супроводжувався приростом потужності порогового навантаження. Натомість у них відмічали позитивний гемореологічний ефект, зниження густини крові більш на 10 %, при напрузі зсуву 0,3 дин/см. В літературі ми не знайшли подібних даних. Пояснення цьому зробимо в наступних розділах.

Антигіперензивний і антиангінальний ефекти АК супроводжувались тенденцією до зниження ФВ, яка в кінці 1,5 річного терміну лікування носила ознаки достовірності. Для ніфедипіну вона складала – 12,1 % ($p < 0,05$), лерканідипіну – 8,4 % ($p < 0,05$), дилтіазему – 9,3 % ($p < 0,05$), амлодипіну – 10,1 % ($p < 0,05$), фелодипіну – 10,1 % ($p < 0,05$).

Терапія АК характеризувалась розвитком побічних ефектів (головний біль, головокружіння, серцебиття, почервоніння шкіри, гіпотензія, пастозність ніг, брадикардія, закрепи) і вимагала відповідної корекції у 42 (10,0 %) хворих, в той час як в контрольній групі ці ознаки не були виявлені.

Встановлено також, що у всіх вказаних препаратів спостерігали приріст порогового навантаження на 10% більший у хворих на АГ з ІХС з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, порівнюючи з хворими з ексцентричним типом ГЛШ. Найбільша різниця – 20% характерна для терапії амлодипіном та лерканідипіном.

Тривала терапія хворих на АГ з ІХС ніфедипіном, дилтіаземом і лерканідипіном у частини хворих на АГ з ІХС сприяла зменшенню антиангінального ефекту на фоні збереженої антигіпертензивної дії препаратів.

РОЗДІЛ 4.

СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ІНТРАКАРДІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ АСОЦІЙОВАНУ ІЗ ІХС ПІД ВПЛИВОМ ТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ

В даному розділі наводяться результати вивчення показників центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із стенокардією під впливом тривалої терапії антагоністами кальцію.

4.1. Показники гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні ніфедипіном

Аналіз ефективності 10-тижневого курсу лікування ніфедипіном був проведений у 100 пацієнтів на АГ із ІХС. В таблиці А 4.1.1 наведені показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС в кінці 10-тижневого терміну лікування.

З таблиці видно, що 10-тижневий курс терапії хворих на АГ із ІХС ніфедипіном сприяв якісним змінам центральної та інтракардіальної гемодинаміки. Це виражалось в достовірному зменшенні АТ (21,5%), зменшенні ПД (13,1%) збільшенні ЧСС(10,3%) і Vcf (19,8%) на фоні практично не змінених КДО і ФВ. Зниження маркера потреби міокарда зобумовлено антигіпертензивним ефектом так як ЧСС не зменшувалась а навпаки зростала (рефлекторно за рахунок активації САС).

Зважаючи на це, ми проаналізували результати тривалого (6-місячного) застосування ніфедипіну хворими на АГ із ІХС.

Відмічали достовірне зниження АТ (на 17,7%), зниження ФВ (5,9%) на фоні незначного збільшення ЧСС (на 6,7%, $p < 0,05$), без суттєвої динаміки КДО (144,4 проти 145,1 мл, $p > 0,05$), і Vcf. Показник ПДп знизився на 12,9%, $p < 0,05$ і це зниження також було зобумовлено антигіпертензивною дією препарату на фоні зростання ЧСС. Величина КСО зростала на 5,65% ($p < 0,05$).

Аналогічна тенденція гемодинамічних детермінант відмічалась і в кінці 1,5 річного терміну лікування ніфедипіном. Достовірне зниження величини АТ (на 17,0%) відбувалось на фоні тенденції до збільшення ЧСС (71,2 проти 68,5, $p > 0,05$), без суттєвої динаміки КДО, Vcf. Показник КСО достовірно збільшувався (12,4%), ФВ достовірно зменшувалась (з 58,4 до 51,3%, $p < 0,05$).

Як бачимо лікування хворих на АГ із ІХС проявляється стійким антигіпертензивним ефектом, на фоні тенденції до збільшення ЧСС, показника Vcf, на фоні тенденції до зниження та достовірного зниження ФВ. Ці зміни наростали в хронометричному порядку. Показник КДО практично не змінювався. КСО достовірно збільшувався в хронометричному порядку. Показник ПДп зменшувався і залежав від антигіпертензивного ефекту препарату та тривалості лікування.

Максимальне зниження ПДп відмічали в кінці 1,5-річного терміну лікування хворих на АГ із ІХС.

Аналогічні дані приводяться в літературі. Збільшення ЧСС на фоні терапії ніфедипіном, більшість авторів пояснюють ефектом вазодилатації та рефлекторною активацією САС. Але існує і інша точка зору на збільшення ЧСС після прийому ніфедипіну [590].

Деякі автори припускають що прийом ніфедипіну визиває зміщення в синоантральному вузлі основних водіїв ритму на периферію, і тим самим провокує виникненню спонтанних серцевих скорочень [590].

Тому надалі ми будемо тісно пов'язувати антигіпертензивний ефект ніфедипіну з вазодилатуючою дією препарату.

Традиційна уява про антигіпертензивну дію ніфедипіна за рахунок вазодилатації і рефлекторного збільшення ЧСС (за раху-

нок активації САС) при тривалому прийомі не завжди не завжди підтверджувалась. Відмічалось відставання ефекту вазодилатації (починаючи з 6-місячного терміну лікування) від антигіпертензивного ефекту.

Антигіпертензивний ефект ніфедипіну супроводжувався тенденцією до зменшення та достовірним зменшенням ФВ, які наростали в хронометричній залежності. Враховуючи залежність клінічної ефективності ніфедипіну від наявності гіпертрофії ЛШ, а також різну направленість показників гемодинаміки у хворих при тривалому лікуванні, ми провели відповідний аналіз (табл.А: 4.1.2). З даних, наведених у цій таблиці, видно позитивну зміну таких гемодинамічних детермінант, як АТ, ПД, Vcf в той час, як показники КДО, КСО суттєво не мінялись. Збільшення ЧСС в обох групах хворих і було наслідком антигіпертензивного та вазодилатуючого ефектів. Позитивна динаміка АТ була найбільш виражена у групі хворих з гіпертрофією ЛШ (АТ знизився на 23%, $p < 0,05$). Враховуючи залежність змін детермінант гемодинаміки після лікування ніфедипіном від наявності гіпертрофії ЛШ, проведено аналіз цих змін (табл.А: 4.1.3).

Аналіз, проведений нами (табл. А: 4.1.3), виявив однотипність зміни детермінант гемодинаміки в залежності від типу гіпертрофії ЛШ. Показник ЧСС в групі хворих з концентричним типом ГЛШ збільшився на 10,0% ($p < 0,05$), а в хворих з ексцентричним типом ГЛШ на 10,1% ($p < 0,05$). Величина ПДп достовірно зменшувалась після лікування в обох групах, відповідно на 10,2% та на 11,8%. Показники КСО, КДО, Vcf, ФВ суттєво не відрізнялись як при концентричній, так і при ексцентричній гіпертрофії ЛШ. Не відрізнялись ці показники між собою до та після лікування,

Вивчення динаміки показників доплер ЕхоКГ при застосуванні ніфедипіну показало, що у хворих із вихідним гіпертрофічним типом ДДЛШ препарат зменшував IVRT (на 7,2%, $p < 0,05$), DT (на 9,4%, $p < 0,05$), А (на 12,0%, $p < 0,05$) збільшуючи при цьому швидкість раннього діастолічного наповнення (на 11,8%,

$p < 0,05$) та відношення Е/А (на 30,7%, $p < 0,05$). При „псевдонормальному” типі, препарат збільшував Е (7,1%, $p < 0,05$), А (12,0%, $p < 0,05$), відношення Е/А (8,5%, $p < 0,05$) та недостовірно вкорочував ІVRT (62,0 проти 65,1 мс) і DT (78,6 проти 84,2 см/с). Розмір ЛП істотно не змінювався (4,20 проти 4,26 см).

Аналогічна динаміка показників ДДЛШ відмічалась і після 6-7-місячного та 1,5 -річного курсів терапії ніфедипіном.

Отже протягом 10-тижневого лікування ніфедипіном показники САТ та ПДп знижувались відповідно на 21,5 % і 17,3 % ($p < 0,05$), проте це супроводжувалось збільшенням ЧСС на 8,7 % ($p < 0,05$). В кінці 6-місячного та 1,5 річного терміну лікування на фоні незміненої величини ЧСС антигіпертензивний ефект зберігався на рівні 19,1 % і 14,5 % ($p < 0,05$), ПДп –16 % і 12 % ($p < 0,05$). В кінці 1,5-річного лікування показник ФВ зменшився на 12,1 % ($p < 0,05$). Відмічалось покращення діастолічного наповнення ЛШ (ДЛШ): у хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ встановлено зменшення ІVRT на 7,2 % ($p < 0,05$), DT на 9,4 % ($p < 0,05$), А на 12,0 % ($p < 0,05$), при зростанні Е на 11,8 % ($p < 0,05$) та Е/А на 30,7 % ($p < 0,01$). У хворих з псевдонормальним типом ДДЛШ – збільшувались Е на 7,1 % ($p < 0,05$), А на 12,8 % ($p < 0,05$), Е/А на 8,3 % ($p < 0,05$) та вкорочувались ІVRT, DT. Все це супроводжувалось зменшенням показників ММЛШ: у хворих із КГЛШ редукуючий ефект ніфедипіну був достовірно більшим, ніж у хворих із ЕГЛШ (35,0 г проти 26,2 г, $p < 0,05$) (табл.А: 4.1.4). Про редукуючий ефект ніфедипіну у хворих на АГ свідчать публікації зарубіжних авторів: [517, 331, 319, 294, 481]. Це підтвержують також такі дослідження як ALLHAT, HOT, STOP- 2, SYST- EUR

Таким чином, тривала терапія хворих на АГ із ІХС ніфедипіном сприяла покращенню гемодинамічного забезпечення, що виражалось у вираженому антигіпертензивному ефекті, і була найбільш виражена у хворих АГ II ст, супроводжуючись помірним кардіодепресивним ефектом. Вказаний паралелізм простежувався протягом всього періоду лікування. Останнє, дозволяє зробити припущення про його патогенетичну значимість в механізмі

антигіпертензивного та антиішемічного ефектів. В залежності від тривалості лікування, ЧСС спочатку збільшувалась, і була наслідком вазодилатуючого ефекту. В послідовному цей ефект зменшувався в хронометричній залежності. В кінці 1,5-річного терміну лікування він вичерпувався, а антигіпертензивний ефект пояснюється помірною кардіодепресивною дією препарату. Ця дія практично не призводила до зниження глобальної систолічної функції ЛШ. Проявлявся позитивний лузитропний ефект, що виражався в покращенні діастолічного наповнення ЛШ, за рахунок редуруючого ефекту ніфедипіну.

4.2. Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалій терапії лерканідипіном

Вивчення впливу тривалої терапії лерканідипіном на показники гемодинаміки проводилось нами у 100 хворих на АГ із ІХС.

В таблиці А:4.2.1 представлені показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС в кінці 10-тижневого курсу, 6-місячного та 1,5-річного періоду лікування лерканідипіном. Відмічалась однотипна гемодинамічна реакція різних курсів терапії лерканідипіном, що виражалась у зниженні АТ, ПД, зниження ФВ без суттєвих змін других гемодинамічних детермінант.

Так в кінці 10 –тижневого курсу лікування показник АТ достовірно зменшився на 20,6%, ПДп – зменшився на 18,8%. Детермінанти ЧСС, КДО, КСО та ФВ суттєво не змінювались (58,4% проти 59,0%, $p > 0,05$). Величина Vcf збільшувалась ($p < 0,05$).

В кінці 6-місячного терміну лікування АТ достовірно зменшувався на 19,3%, величина ПДп зменшилась на 18,4%. КСО проявляв тенденцію до збільшення (60,2 мл проти 62,3 мл, $p > 0,05$). Маркер скоротливості міокарду – ФВ проявляв тенденцію до зниження (56,0% проти 59,0% до лікування, $p > 0,05$). Величини КДО та Vcf мали тенденцію до зниження.

В кінці 1,5- річного курсу лікування достовірно знижувались показник АТ (на 13,7%), величина ФВ (на 8,4%), ПДп зменшувався на 17,8%. Показник КСО достовірно збільшувався (на 9,4%) Інші детермінанти (ЧСС, КДО, Vcf) практично не змінювались. Зменшення показника ФВ, яке наростало в хронометричній залежності, свідчить про помірну кардіодепресивну дію препарату.

Це, ймовірно пояснює антигіпертензивну дію препарату на фоні незмінної ЧСС, зростання якої є наслідком вазодилатації.

Для визначення ролі гіпертрофії ЛШ в механізмі гемодинамічних реакцій нами проведений відповідний аналіз (табл.А: 4.2.2). Було відмічено, що у хворих з концентричним типом гіпертрофії ЛШ АТ знизився на 17,1% ($p < 0,05$), показник потреби міокарда в кисні на висоті порогового навантаження (ПДп) – на 14,3%, ($p < 0,05$). Це відмічалось на фоні відсутності змін других детермінант гемодинаміки (ЧСС, ПД, КДО, КСО, Vcf). У хворих з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ також відмічали достовірно зниження АТ на 17,2%, ПДп – на 14,7%. Інші показники гемодинаміки практично не змінювались. Це наштовхує на думку, що ефективність гемодинамічних змін суттєво не залежить від типу гіпертрофії ЛШ.

Величина середньогрупового показника ФВ суттєво не змінювалась.

Ефективність впливу терапії лерканідипіном на показники гемодинаміки не залежала від типу гіпертрофії ЛШ.

Вивчення показників доплер ЕхоКГ після терапії лерканідипіном констатувало його позитивну дію на показники діастолічного наповнення ЛШ (табл.А: 4.2.3). Це виражалось у зменшенні показників IVRT (на 9,2%, $p < 0,05$), DT (на 9,6%, $p < 0,05$), А (на 10,7%, $p < 0,05$) та збільшенні швидкості раннього діастолічного наповнення (Е на 13,9%, $p < 0,05$), Е/А (на 26,8%, $p < 0,05$) у хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ. При „псевдонормальному” типі ДДЛШ терапія лерканідипіном збільшувала Е (на 10,2%, $p < 0,05$), А (на 7,2%, $p < 0,05$), і DT (на 9,0%, $p < 0,05$), відношення Е/А (на 6,9%, $p < 0,05$) та вкорочувала IVRT (на 10,0%, $p < 0,05$).

Вказана динаміка у хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ свідчить, що після лікування лерканідипіном, пасивне діастолічне наповнення ЛШ покращується. У хворих з “псевдонормальним” типом ДДЛШ навпаки, покращення діастолічного наповнення ЛШ реалізувалось за рахунок зростання частки активного наповнення, тобто систоли лівого передсердя (ЛП).

Така динаміка показників ДДЛШ свідчить про покращення діастолічного наповнення ЛШ на фоні інших позитивних показників системної гемодинаміки.

Аналогічні зміни показників ДДЛШ відмічались після 6-місячного та 1,5-річного термінів терапії лерканідипіном. Лікування супроводжувалось позитивним лузитропним ефектом, що виражався покращенням діастолічного наповнення ЛШ.

В літературі досить детально описано вплив антигіпертензивної терапії на показники ДФЛШ у гіпертензивних пацієнтів. Серед факторів що впливають на діастолічне наповнення ЛШ важливу роль грає наявність та ступінь гіпертрофії ЛШ. Про редукуючий вплив антигіпертензивних засобів на ГЛШ також багато інформаційних повідомлень. Саме ця властивість АК у хворих на АГ та на АГ із ІХС пізніше стала називатись органопротекторною.

Даних, що стосуються впливу лерканідипіну на ДЛШ у хворих на АГ із ІХС із збереженою систолічною функцією лівого шлуночку в доступній нам літературі, ми не знайшли.

Покращення діастолічного наповнення ЛШ після лікування лерканідипіном пояснюється, перш за все, його редукуючим впливом на показники гіпертрофії ЛШ (табл.А: 4.2.4), які залежали від типу гіпертрофії ЛШ.

Маса міокарда, ІММЛШ, ДМШП, ДЗСЛШ та ΔВТС були найбільш виражені у хворих з концентричним типом гіпертрофії ЛШ. Так маса міокарду після лікування зменшилась у цих пацієнтів на 39,0 г, ІММЛШ на 17,9 г/м², товщина МШП на 0,21см, товщина ЗСЛШ на 0,15 см, ВТС на 0,22 у.о. У хворих з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ спостерігалась аналогічні зміни структурних детермінант, але вони були менш вираженими. Так

маса міокарда ЛШ зменшувалась на 30,5 г, ІММЛШ на 13,8 г/м², товщина МШП на 0,082 см, товщина ЗСЛШ на 0,031 см, ВТС на 0,011 у.о. Тобто, покращення ДДЛШ спостерігалось, в основному, за рахунок зменшення гіпертрофії (товщини стінок) лівого шлуночку, а точніше зменшення товщини МШП та ЗСЛШ.

Згідно літературних даних, покращення діастолічної функції ЛШ прямо залежить від редукуючої дії антигіпертензивних препаратів. До таких препаратів відносять і АК. Описані позитивні впливи ніфедипіну (див. вище), верапамілу, амлодипіну на ДДЛШ. Що стосується впливу лерканідипіну на ДДЛШ у хворих на АГ із ІХС, то таких даних, ми не зустрічали, ні в вітчизняній, ні в зарубіжній. Таким чином, тривала терапія хворих АГ з ІХС лерканідипіном вела до якісних змін гемодинаміки, що виражалось в зменшенні ПДп, за рахунок зменшення АТ. Антигіпертензивний ефект був суттєвим на фоні відсутності збільшення ЧСС. Показники ДДЛШ (IVRT, DT, A, E, E/A) значно покращувались як у хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ, так і у пацієнтів з “псевдонормальним типом” і були наслідком редукуючої дії препарату. Це виражались в зменшенні товщини стінок ЛШ та зменшенні маси ЛШ. Така позитивна динаміка була найкраще виражена у пацієнтів з концентричним типом ГЛШ. Що стосується лерканідипіну, ми не знаходили аналогічної інформації в доступній нам літературі. Але ці ефекти добре описані і стосуються інших препаратів дигідропіридинового ряду.

4.3. Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні дилтіаземом

Вивчення впливу тривалої терапії дилтіаземом на показники гемодинаміки проводили у 85 хворих на АГ із ІХС. В таблиці А: 4.3.1 наводимо показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС в кінці 10-тижневого, 6-місячного та 1,5-річного періоду лікування дилтіаземом. Нами відмічалась однотипна гемодинамічна реакція різних курсів лікування дил-

тіаземом, що виражалась у зменшенні АТ, у зниженні ФВ в хронометричному порядку, без суттєвого впливу на ЧСС, ПД, КДО.

В кінці 10-тижневого курсу лікування показник АТ знизився на 23,1%, ($p < 0,05$), показники ЧСС, КДО, Vcf не змінювались. Величина КСО збільшилась на 12,7% ($p < 0,05$). Показник ПДп зменшився на 23,2% ($p < 0,05$).

В кінці 6-місячного терміну лікування показник АТ достовірно знизився на 23,4%, ФВ зменшилась на 10,3%, показник ПДп зменшився на 23,1%. Показник КСО збільшився на 10,2%. Величини ЧСС, КДО, Vcf суттєво не змінювались.

В кінці 1,5-річного періоду лікування антигіпертензивний ефект зберігся – АТ знизився на 16,2%, ($p < 0,05$), ФВ зменшилась на 9,3%, ($p < 0,05$), показник ПДп зменшився на 22,9%, ($p < 0,05$). Зниження показника ФВ було достовірним, а у 27 пацієнтів суттєвим. Кардіодепресивна дія препарату простежувалась починаючи з 6-місячного терміну лікування і наростала в хронометричному порядку. Таким чином, антигіпертензивний ефект супроводжувався зниженням ФВ без активації САС (рефлекторного збільшення ЧСС). Аналогічні дані щодо антигіпертензивного ефекту дилтіазему ми знаходимо у вітчизняній та зарубіжній літературі.

Для визначення ролі типу гіпертрофії лівого шлуночка в механізмі гемодинамічних реакцій, після терапії дилтіаземом, нами проведений відповідний аналіз (табл.А: 4.3.2).

В ході аналізу виявлено, що результати 10-тижневого курсу терапії суттєво не залежать від типу гіпертрофії ЛШ. Відмічалась однотипність гемодинамічних реакцій. В групі хворих з КГЛШ АТ достовірно знижувався на 25,3%, показник потреби міокарда в кисні (ПДп) – на 27,2%, ($p < 0,05$). Показники ЧСС, КСО, КДО, ФВ, Vcf практично не змінювались. В групі хворих з ЕГЛШ АТ знизився на 21,7%, ($p < 0,05$), маркер потреби міокарда в кисні – на 23,3%, ($p < 0,05$). Інші гемодинамічні детермінанти не змінювались. Зниження ПДп в обох групах хворих було зобумовлено зниженням АТ на фоні не змінних величин ЧСС.

Таким чином ступінь антигіпертензивного ефекту 10-тижневого курсу лікування хворих на АГ із ІХС дилтіаземом прак-

тично не залежить від типу гіпертрофії ЛШ. Антигіпертензивний ефект спостерігався без підвищення ЧСС. Подібну інформацію зустрічаємо у вітчизняній та зарубіжній літературі.

Цікавим є, на наш погляд, вплив терапії дилтіаземом на показники ДДЛШ у хворих на АГ із ІХС (табл. А: 4.3.3). У хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ відмічали зменшення IVRT (на 8,4%, $p < 0,05$), DT (на 9,7%, $p < 0,05$), А (на 11,2%, $p < 0,05$) на фоні збільшення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е зросла на 11,2%, $p < 0,05$) та відношення Е/А (на 27,0%, $p < 0,05$). У хворих з „псевдонормальним” типом ДДЛШ терапія дилтіаземом збільшувала швидкісні показники як раннього (Е зросла на 9,9%, $p < 0,05$), так і пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А збільшилась на 7,1%, $p < 0,05$) на фоні зменшення хронологічних показників IVRT (на 5,8%, $p < 0,05$) і DT (на 8,0%, $p < 0,05$).

Аналогічна картина показників трансмітрального кровоплину спостерігалась після 6-місячного та 1,5-річного курсів застосування терапії дилтіаземом.

Покращення ДДЛШ під впливом лікування найчастіше є наслідком зменшення величини гіпертрофії ЛШ (табл. А: 4.3.4). Було відмічено, що ступінь редуруючої дії терапії дилтіаземом суттєво не залежав від типу гіпертрофії ЛШ і, практично, був однаковий як у пацієнтів з концентричним типом ГЛШ, так і у хворих з ексцентричним типом ГЛШ. Так інтегральний показник - показник величини ММЛШ в 1 групі хворих зменшувався на 27,1г, а 2 групі відповідно на 20,1 г ($p > 0,05$). Також не виявлено достовірної різниці в ступенях зменшення товщини МШП, ЗСЛШ, величин ІММЛШ та ВТС.

Таким чином, тривала терапія хворих на АГ з ІХС дилтіаземом викликала однотипність гемодинамічних реакцій, що виражалось в суттєвому антигіпертензивному ефекті на фоні зниження маркера потреби міокарда в кисні (ПДп). Показник скоротливості міокарда суттєво не змінювався після 10 – тижневого лікування. В кінці 6 – місячного терміну терапії відмічаємо зниження ФВ. Зменшення скоротливості міокарду проходило на

фоні збільшення КСО. КДО при цьому практично не змінювався. Ці зміни наростали в хронометричному порядку і не залежали від типу ГЛШ.

Показники ЧСС, КДО, Vcf суттєво не змінювались. При цьому, відмічали покращення діастолічного наповнення ЛШ, яке пов'язується із зменшенням товщини стінок ЛШ та його маси. Ця позитивна динаміка не залежала від висхідних даних, тобто від типу ГЛШ. Аналогічні дані приводяться в нашій та закордонній літературі. Покращення діастолічного наповнення ЛШ автори пов'язують з зменшенням гіпертрофії ЛШ – це стосується таких антигіпертензивних препаратів як інгібітори АПФ, антагоністи кальцію. А такий представник АК, як верапаміл, рекомендують призначати літнім пацієнтам з профілактичною метою – попередження розвитку діастолічного варіанту ХСН. [12,23,29,33,64, 158,210,321,319,178, 414,469].

Більшість авторів вказують на помірне збільшення ЧСС після тривалого лікування дилтіаземом хворих на АГ, на фоні зниження показника скоротливості міокарда. Цікаво, що рівень катехоламінів при цьому також не змінювався.

4.4. Показники гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС при тривалому лікуванні амлодипіном

Вивчення гемодинамічних ефектів амлодипіну проведено у 65 хворих на АГ із ІХС, яким застосовувалась ця терапія. В табл.А: 4.4.1 наводимо показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ з ІХС в кінці 10-тижневого, 6-місячного та 1,5-річного періоду лікування амлодипіном. Відмічено однотипну гемодинамічну реакцію різних за тривалістю курсів лікування амлодипіном.

Так в кінці 10-тижневого курсу лікування амлодипіном АГ достовірно знижувався на 20,1%, показник ПД який відображує потребу міокарда в кисні зменшувався на 19,8% ($p < 0,05$). Інші гемодинамічні детермінанти (ЧСС, КСО, КДО, ФВ, Vcf) практично не змінювались.

Подібна картина спостерігалась в кінці 6-місячного терміну лікування. АТ знизився на 17,9% ($p < 0,05$), показник ПД зменшився на 17,6% ($p < 0,05$), ФВ знизилась з 59,2% до 55,0% ($p < 0,05$), на фоні не змінених показників ЧСС, КДО Vcf. Величина КСО достовірно збільшувалась.

І в кінці 1,5-річного терміну лікування також спостерігаємо достовірне зниження показників АТ на 17,0%, ПДп – на 16,0%, ФВ – на 10,1%, на фоні практично не змінених ЧСС, ПД, КДО, Vcf., КСО достовірно збільшувався. Таким чином результати лікування хворих на АГ із ІХС виражались в ефективній антигіпертензивній дії та помірній кардіодепресивній дії (тенденції до зниження ФВ), в цілому по групі і у достовірному зменшенні ФВ у 19 хворих. При цьому показник КСО збільшувався в хронометричній залежності. Показники ЧСС, Vcf, і КДО суттєво не змінювались.

Згідно літературних даних [461, 331], курсове лікування амлодипіном хворих на АГ суттєво не впливає на ЧСС, скоротливі властивості міокарда та рівень катехоламінів плазми крові.

Дані приведені в нашому дослідженні не зовсім співпадають з точкою зору вказаних авторів. Адже на відміну від авторів, ми вивчали ефективність амлодипіну у пацієнтів на АГ, асоційовану із ІХС впродовж тривалого періоду.

Для визначення ролі гіпертрофії ЛШ в механізмі гемодинамічних реакцій нами проведений відповідний аналіз (табл.А: 4.4.2). В групі хворих з концентричним типом гіпертрофії ЛШ показник АТ достовірно знизився на 25,3%, показник ПДп – на 24,1% на фоні не змінених величин ЧСС, КСО, КДО, ФВ, Vcf. В пацієнтів з ексцентричним типом ГЛШ АТ знизився 24,4% ($p < 0,05$), ПДп – на 24,0% ($p < 0,05$). Зменшення величини потреби міокарда в кисні перш за все було наслідком антигіпертензивної дії препарату. Інші детермінанти гемодинаміки не змінювались.

Тобто ефективність 10-тижневого лікування амлодипіном хворих на АГ із ІХС не залежала від типу гіпертрофії ЛШ. Це пояснюється тим що 10-тижневий курс лікування є відносно коротким терміном для якісних змін гіпертрофованого міокарда.

Вивчення динаміки показників доплер ЕхоКГ при застосуванні амлодипіну показало, що у хворих із гіпертрофічним типом ДДЛШ (табл.А: 4.4.3) терапія призводила до позитивної динаміки діастолічного розслаблення ЛШ, що виражалось достовірним зростанням швидкості раннього діастолічного наповнення (Е збільшилась на 23,9%, $p < 0,05$) та відношення Е/А (на 40,9%, $p < 0,05$). Вкорочувався період ізовольомічного розслаблення (IVRT на 15,5%, $p < 0,05$), дещо зменшувалась швидкість пізнього діастолічного наповнення (А на 10,5%, $p < 0,05$) та DT (на 10,0%, $p < 0,05$). У хворих з „псевдонормальним” типом ДДЛШ відмічалось зменшення Е (на 11,2%, $p < 0,05$) та відношення Е/А (на 16,6%, $p < 0,05$). Достовірно збільшувалися IVRT (на 30,6%), А (на 8,0%), крім того, проявлялась тенденція до збільшення DT (з 169,1мс до 180,3мс, $p > 0,05$). Такі зміни свідчать про гемодинамічне розвантаження ЛШ, що досягається за рахунок зменшення тиску в ЛП та кінцеводіастолічного тиску в ЛШ. Така динаміка була зобумовлена, перш за все, ступенем зменшення маси гіпертрофованого ЛШ під впливом лікування амлодипіном (табл.А: 4.4.4).

Так зниження маси міокарда після лікування спостерігалось в обох групах хворих. В 1 групі воно складало 35,7 г, а в 2 – на 41,2г. Найбільш виражена редукційна дія була виражена у хворих з концентричним типом ГЛШ і проявлялась більш вираженим, порівняно з пацієнтами з ексцентричним типом ГЛШ, зниженням товщини МШП (0,080 см проти 0,052 см), Δ ІММЛШ (20,08 г/м² проти 21,26 г/м²). Інші показники мали подібну тенденцію, але в менш вираженому ступені. Просвіт ЛП також мав подібну тенденцію (0,14 проти 0,19 см, $p > 0,05$)

Проаналізувавши ці дані приходимо до висновку, що покращення діастолічного наповнення ЛШ супроводжувалось зменшенням гіпертрофії ЛШ, що виражалось динамікою вищеописаних величин.

Наведені дані підтверджують, що 10-тижневий курс терапії призводив до помірних гемодинамічних змін, які, практично, не залежали від типу гіпертрофії ЛШ. Аналогічні дані, які підтвер-

жують редукуючий ефект курсового застосування амлодипіну у гіпертензивних пацієнтів знаходимо в літературі [321,405,495].

Таким чином, терапія хворих на АГ із ІХС амлодипіном викликала виражену антигіпертензивну дію, проявляла незначний кардіодепресивний ефект, який нарастив в хронометричному порядку. Антигіпертензивний ефект спостерігався на фоні незмінних показників ЧСС, КДО, Vcf. Ступінь зменшення ФВ була зобумовлена збільшенням КСО, який нарастив в хронометричній залежності. Показник потреби міокарда в кисні на висоті порогового навантаження (ПДп) зменшувався, як наслідок зниження АТ без активації САС.

Терапія амлодипіном значно покращувала діастолічне наповнення ЛШ, яке супроводжувалось зменшенням гіпертрофії ЛШ. При цьому редукуючі зміни були виражені як у хворих з концентричним типом ГЛШ, так і у пацієнтів з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ. Розмір ЛП мав тенденцію до зниження. Ймовірно що більш виражена редукуюча дія амлодипіну, яка описана в літературі [319,321] стосується тільки хворих з АГ, а ми проводили дослідження у хворих на АГ асоційованою з ІХС.

4.5. Показники гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію асоційовану з ІХС при тривалому лікуванні фелодипіном

В цьому підрозділі висвітлено результати вивчення показників центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалої терапії фелодипіном (60 чоловік).

В таблиці А:4.5.1 представлені результати впливу 10-тижневого, 6-місячного та 1,5-річного лікування хворих на АГ із ІХС на основні детермінанти системної гемодинаміки.

Так в кінці 10-тижневого курсу лікування фелодипіном хворих відмічаємо антигіпертензивний ефект – АТ достовірно знизився на 24,2%, ПДп – на 21,7%. Показники КСО, ЧСС, КДО, ФВ, Vcf практично не змінювались.

В кінці 6 –місячного курсу лікування фелодипіном у хворих АГ знижувався на 22,8% ($p < 0,05$), ПД зменшувався на 19,8% ($p < 0,05$), ФВ – на 7,1% ($p < 0,05$). Зниження ФВ відбувалось на фоні зростання КСО (на 10,4%, $p < 0,05$). Інші гемодинамічні детермінанти практично не змінювались.

Аналогічна картина спостерігалась в кінці 1,5-річного терміну лікування фелодипіном хворих на АГ із ІХС. АТ знижувався на 22,1% ($p < 0,05$), ПДп – на 19,4% ($p < 0,05$), ФВ – на 10,1% ($p < 0,05$), Vcf – 10,7% ($p < 0,05$). Величини ЧСС, КДО практично не змінювались. Зниження ФВ було зобумовлено збільшенням КСО (на 13,6%, $p < 0,05$).

Відмічали помірну кардіодепресивну дію курсу лікування фелодипіном, яка виражалась у зменшенні середньогрупових показників ФВ, на фоні зростання. Величини ЧСС, Vcf, КДО практично не змінювались. ПД спокою зменшився ($p < 0,05$) в порівнянні з його величиною до лікування в основному за рахунок ефективного зниження АТ. Така направленість гемодинамічних реакцій у хворих на АГ із ІХС наводить на думку про негативну інотропну роль в механізмі дії препарату. При цьому, помірною негативною інотропною дією препарату наростала по мірі збільшення тривалості застосування фелодипіну.

Для визначення ролі гіпертрофії ЛШ в механізмі гемодинамічних реакцій проведено відповідний аналіз (табл. А: 4.5.2). Було відмічено, що у хворих на АГ із ІХС з концентричним типом гіпертрофії ЛШ АТ достовірно зменшувався (на 21,4%, $p < 0,05$). Показник потреби міокарда в кисні також зменшувався (на 20,6%, $p < 0,05$). Інші гемодинамічні детермінанти не змінювались. Аналогічна реакція спостерігалась і в групі хворих з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ. АТ знижувався на 24,4% ($p < 0,05$), ПДп – на 19,3% ($p < 0,05$). В цій групі відмічали також збільшення ЧСС (на 7,3%, $p < 0,05$). Показники КДО, ФВ і Vcf після лікування між групами суттєво не відрізнялись.

Це співпадає з літературними даними, згідно яких фелодипін мало впливає на об'ємні показники гемодинаміки та інотропні властивості міокарда [336, 461].

Цікавою, на наш погляд, була оцінка впливу терапії фелодипіном на показники діастолічної релаксації та наповнення ЛШ (табл.А: 4.5.3).

У хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ терапія фелодипіном покращувала показники трансмітрального кровоплину: збільшувалась швидкість раннього діастолічного наповнення (Е зросла на 8,8%, $p < 0,05$) та відношення Е/А (з 0,92 до 1,07 у.о., $p < 0,05$); вкорочувався період ізовольомічного розслаблення (IVRT на 9,7%, $p < 0,05$), відмічалась тенденція до зменшення А (з 63,1 до 60,1 см/с, $p > 0,05$) та DT (на 8,9%, $p > 0,05$).

У хворих з „псевдонормальним” типом трансмітрального кровоплину, терапія фелодипіном призводила до зростання Е (на 7,2%, $p < 0,05$) та А (на 11,7%, $P < 0,05$) та тенденції до вкорочення IVRT (з 62,1 до 60,9 мс). Це свідчить про прискорення активного розслаблення ЛШ, що веде до збільшення трансмітрального градієнту тиску.

Аналогічна динаміка показників доплер ЕхоКГ спостерігалась і після довготривалої терапії (6-місячних та 1,5 річних термінів терапії).

Враховуючи, що до порушень діастолічного наповнення ЛШ патогенетично прив'язана гіпертрофія ЛШ, нами проведений аналіз ступеня змін структурно-функціональних показників під впливом терапії фелодипіном в залежності від типу гіпертрофії ЛШ (табл. А:4.5.4).

Зменшення гіпертрофії ЛШ після лікування фелодипіном було значним. Так у хворих з концентричним типом гіпертрофії ЛШ показник ММЛШ зменшився на 37,5 г ($p < 0,05$), ІММЛШ – на 22,5 г/м² ($p < 0,05$), товщина МШП – на 0,091 см ($p < 0,05$), товщина ЗСЛШ – на 0,081 см ($p < 0,05$). Однак, у хворих з ексцентричним типом ГЛШ ці зміни були менш виражені, а показники різниці товщини МШП, ЗСЛШ, ФВ, ІММЛШ були достовірно нижчі, ніж в групі хворих з концентричним типом ГЛШ. Звідси, вищеописане покращення діастолічного наповнення ЛШ після терапії, зумовлено зменшенням показників гіпертрофії лівого шлуночка.

Підсумовуючи ці дані можна ствержувати що тривале лікування хворих на АГ із ІХС фелодипіном приводить до зменшення гіпертрофії ЛШ. Подібні твердження знаходимо в літературі, автори повідомляють про редукуючий ефект курсового застосування фелодипіну у хворих на АГ [414,331,557].

Таким чином, тривала терапія хворих АГ з ІХС фелодипіном призводила до якісних змін гемодинаміки. Це виражалось у зменшенні середньогрупових показників ФВ, Vcf і АТ, тенденції до зменшення КСО і КДО на фоні практично незмінних ЧСС і ПД спокою.

Така динаміка показників свідчить про помірну кардіодепресивну дію препарату. При цьому, негативна інотропна дія препарату наростала в хронометричному порядку і найбільш була виражена у хворих на АГ із ІХС з 1,5-річним терміном лікування. Така думка не завжди знаходить підтвердження в літературі. Деякі автори ствержують тезу, що курсове лікування фелодипіном хворих на АГ не впливає на показники скоротливих властивостей міокарда, ЧСС, рівень катехоламінів плазми крові [331,463].

У хворих з І типом ДДЛШ терапія покращувала діастолічне наповнення ЛШ. У хворих з „псевдонормальним” типом ДДЛШ вказані зміни були менш виражені.

Позитивна динаміка показників ДДЛШ в обох групах патогенетично пов'язана з редукуючими ефектами, тобто зі зменшенням ГЛШ.

Згідно літературних даних фелодипін мало впливає на об'ємні показники ЛШ. Що стосується впливу на ММЛШ та товщину стінок ЛШ, дані суперечливі.

4.6. Еволюція показників центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС під впливом стандартного лікування

У цьому підрозділі висвітлені результати вивчення показників центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС. Хворим проводили лікування інгібітор АПФ + діуретик

(використовували еналапріл 10-20мг + гідрохлортіазід 12,5 мг). При підборі дози препаратів враховували реакцію на препарати, ЧСС, АТ. При відсутності ефекту дози препаратів збільшували.

Результати лікування наведені в таблиці А:4.6.1. Ми спостерігали однотипність гемодинамічних реакцій, що виражалась в помірному наростанні кардіодепресії (зменшенні АТ, ПД і тенденції до зменшення ФВ, Vcf) на фоні відсутності суттєвих змін ЧСС, КДО, КСО.

Так в кінці 10 – тижневого лікування АТ достовірно знижувався (на 13,6%), ПДп – зменшився на 13,1% ($p < 0,05$). Інші гемодинамічні детермінанти практично не змінювались.

Аналогічна динаміка показників спостерігалась в кінці 6 – місячного курсу лікування. АТ знизився на 13,2% ($p < 0,05$), ПДп зменшився на 13,0% ($p < 0,05$). Показники ЧСС, КСО, КДО не змінювались. ФВ та Vcf мали тенденцію до зниження.

Слід відмітити, що в кінці довготривалого спостереження за хворими АГ з ІХС (1,5 року і більше) показники гемодинаміки значно видозмінювались. Спостерігалось наростання кардіодепресивної дії препарату, при збереженні антигіпертензивного ефекту без суттєвого впливу на ЧСС, КДО. Показник Vcf достовірно зменшувався. При цьому КСО збільшувався.

Зважаючи на те, що майже у всіх хворих відмічали гіпертрофію ЛШ на фоні артеріальної гіпертензії – I, II ст, нами проведено аналіз гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС в залежності від типу гіпертрофії ЛШ (табл.А 4.6.2).

В групі хворих з КГЛШ відмічали зниження АТ на 15,7% ($p < 0,05$), показник ПДп зменшився на 14,1% ($p < 0,05$). ЧСС, КДО, КСО, ФВ, Vcf залишались без динаміки.

Аналогічна картина спостерігалась у пацієнтів з ЕГЛШ. Достовірно зменшувався АТ (на 11,2%), маркер скоротливості міокарда також знижувався (на 11,4%). Інші гемодинамічні детермінанти практично не змінювались.

Встановлено, що не залежно від типу ГЛШ показники гемодинаміки проявлялись зниженням АТ, ПД, без суттєвого впливу на ЧСС, КСО, КДО, ФВ та Vcf. Зниження показника потреби

міокарда в кисні на висоті порогового навантаження зобумовлено зниженням АТ на фоні не зміненої ЧСС. Відсутність зміни інших показників гемодинаміки можна пояснити коротким терміном курсу лікування. У 13 хворих з ексцентричним типом ГЛШ антигіпертензивний ефект був відсутній, що потребувало додаткового призначення 2,5мг індопаміду.

Такі результати лікування розцінюються як негативна динаміка. Це виражалось у зміні типу гемодинаміки і ФК хвороби. Частота пацієнтів із зниженим УО збільшувалась майже у двічі. У хворих з гіпокінетичним типом кровообігу формується ГЛШ, в основному, за ексцентричним типом, а у хворих з гіперкінетичним типом, як правило, гіпертрофія ЛШ розвивається по концентричному типу.

Інтерес становить вивчення впливу довготривалого стандартного лікування на показники діастолічного розслаблення ЛШ (табл.А: 4.6.3).

Встановлено, що у хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ лікування комплексом – інгібітор АПФ + сечогінний препарат призводило до вкорочення періоду ізоволюмічного розслаблення IVRT (на 9,7%, $p<0,05$), збільшення швидкості раннього діастолічного наповнення Е (на 9,2%, $p<0,05$), зменшення ДТ (на 11,1%, $p<0,05$), збільшення відношення Е/А (на 13,9%, $p<0,05$), тенденції до збільшення швидкості пізнього діастолічного наповнення. При цьому не виявлено суттєвих редуруючих змін (без динаміки ЛП та ЛШ).

Подібні зміни, але менш виражені спостерігались в групі хворих з „псевдонормальним” типом ДДЛШ. Спостерігалось збільшення швидкостей раннього Е (на 10,2%, $p<0,05$) та пізнього діастолічного наповнення А (на 8,3%, $P<0,05$), вкорочення IVRT було недостовірним, співвідношення Е/А не змінювалось. Діаметр ЛП та ЛШ також не змінювався. Отже лікування хворих на АГ із ІХС супроводжувалось позитивним лузитропним ефектом, що виражався в позитивній динаміці показників діастолічного наповнення ЛШ.

Враховуючи, що показники ДДЛШ патогенетично тісно прив'язані до ГЛШ, ми провели порівняння змін морфо-функціональних показників ЛШ у хворих на АГ з ІХС під впливом стандартного лікування в залежності від типу гіпертрофії лівого шлуночка (табл. А:4.6.4).

Порівнюючи ці показники констатуємо, що в обох групах відмічалась позитивна тенденція в сторону зменшення гіпертрофії ЛШ, це виражалось в динаміці морфо-функціональних показників.

Так у хворих з КГЛШ після лікування відмічали зменшення ММЛШ на 17,32 г ($p < 0,05$), ІММЛШ – на 9,2 г/м². Також констатували зменшення товщини МШП, ЗСЛШ. Показник КДО зменшився на 2,6 мл ($p < 0,05$).

У хворих з ЕГЛШ спостерігалась аналогічна динаміка. Зменшувались ММЛШ на 19,2 г ($p < 0,05$), ІММЛШ також зменшувався на 12,2% ($p < 0,05$), відмічалось зменшення товщини МШП та ЗСЛШ в діастолу. Зменшувався розмір ЛП (на 0,11 см). В зв'язку з цим, можна стверджувати, що покращення показників ДДЛШ є наслідком зменшення гіпертрофії ЛШ, а точніше, ММЛШ, товщини ЗСЛШ, МШП та ІММЛШ.

Лікування хворих інгібітором АПФ + діуретик призводить до зниження АТ, але цей ефект зменшується в хронометричному порядку. Антигіпертензивний ефект спостерігався на фоні незмінених ЧСС, ПД, КСО, КДО. Відмічалась позитивна динаміка показників, що характеризують гіпертрофію ЛШ, а це викликало тенденцію до покращення діастолічного наповнення ЛШ, незалежно від висхідного типу гіпертрофії лівого шлуночка. Таким чином, вивчення ефективності лікування хворих АГ з ІХС дозволяє зробити певні висновки. Встановлено, що у всіх антагоністів кальцію гемодинамічною основою антиангінальної та антигіпертензивної дії є переважаючий вазодилатуючий ефект. З продовженням лікування у всіх препаратів (в т.ч. дигідропіридинів) цей ефект виснажується, що ми відмічали за еволюцією основних гемодинамічних детермінант і в частини хворих трансформується у негативний інотропний ефект.

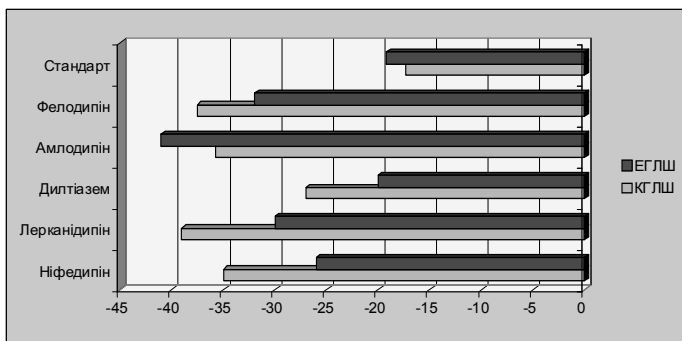


Рис.6.1 Редукуючий ефект у хворих на АГ із ІХС, які знаходились на різних видах терапії

Примітка: терапія АК достовірно зменшує ММЛШ (по відношенню до лікування та до інгібітора АПФ)

У більшості цих хворих ефект лікування був максимальний і супроводжувався зниженням скоротливих властивостей міокарда ЛШ. Зниження ФВ в кінці 1,5-річного терміну лікування супроводжувалось збільшенням КСО. Всі представники АК проявляли редукуючу дію, тобто зменшували показники ГЛШ, що викликало покращення діастолічного наповнення лівого шлуночка. Покращення ДДЛШ спостерігалось як у пацієнтів з гіпертрофічним типом, так і з „псевдонормальним” типом діастолічної дисфункції лівого шлуночку і не залежало від висхідного типу гіпертрофії ЛШ. Показник потреби міокарда в кисні після лікування АК зменшувався за рахунок зниження АТ, так як ЧСС практично не змінювалась. Така динаміка результатів характерна для тривалого застосування АК. Величина КДО практично не змінювалась.

РОЗДІЛ 5.

ДОБОВИЙ МОНІТОРИНГ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РИТМУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З ІХС ПРИ ЛІКУВАННІ АК

5.1. Добовий моніторинг артеріального тиску і його діагностично-прогностичне значення у хворих на АГ, асоційовану із ІХС під впливом антагоністів кальцію

Для ранньої оцінки ефективності антигіпертензивної терапії різними антагоністами кальцію нами у 50 пацієнтів із АГ, в поєднанні із ІХС була призначена терапія антагоністами кальцію III генерації. Серед порівнюваних АК використовувався амлодипін в дозі 10 мг та лерканідипін 10 мг. В якості референтного препарату призначався антагоніст АТ рецепторів кандесартан в дозі 8 мг. Через 10-14 днів застосування такої терапії відмічали несуттєве зниження, в більшій мірі, середньодобового ДАТ на 3,8% ($p < 0,05$) в групі кандесартану, на 6,6% ($p < 0,0003$) в групі лерканідипіну, в той час як в групі амлодипіну середній діастолічний АТ впродовж доби після лікування не змінювався. Натомість, в групі амлодипіну максимальний САТ впродовж доби достовірно знизився на 8,4% ($p < 0,04$), що було найбільшим зниженням серед порівнюваних груп, в той час як в групі лерканідипіну це зниження сягало лише 5,5% ($p < 0,01$). Відмінність в зниженні середньодобового максимального ДАТ в групі лерканідипіну була також достовірно найвищою, що 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% ($p < 0,006$) щодо 5,6% ($p < 0,0003$) середнього АТ впродовж доби. Позитивним на фоні лікування 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 на протязі доби на однаковий відсоток знижувався їх рівень щодо вихідних значень. Неочікуваним виявилось достовірне зменшення середньої ЧСС в групі хворих, що отримували лікування лерканідипіном на 13,4% ($p < 0,02$), в той час як в групі амлодипіну і кандесартану зміни були несуттєві.

В таблиці 5.1.1. приводяться дані динаміки моніторування АТ при застосуванні різних представників АК у хворих на АГ асоційовану із ІХС.

Характер змін ІЧ гіпертензії АТ полягав в недостовірному зниженні як в денний, так і в нічний час ІЧ гіпертензії АТ в групі амлодипіну. В групі амлодипіну щодо ІЧ ДАТ, то відмічались його зниження в денний і нічний час доби відповідно на 11,8% і 14,9 ($p > 0,05$). 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% ($p < 0,01$) достовірно зменшувалися. Отже, під час лікування лерканідипіном «навантаження тиском» знижувалось у обстежених пацієнтів на протязі ночі, в той час як впродовж дня відмічалось небажане зростання ІЧ САТ і ДАТ, що слід враховувати при підборі хворих для лікування лерканідипіном. В цій групі вихідно підвищені показники ВДАТ достовірно знижувались і в більшій мірі в денний час в середньому на 48% ($p < 0,001$). Недостовірне зниження ВСАТ вдень на 31,9%, супроводжувались достовірним нічним підвищенням ВСАТ і ВДАТ відповідно на 59,3% ($p < 0,0004$) і 41,8% ($p < 0,0007$). Проте позитивним вважалось вирівнювання і збільшення ДІ в усіх групах обстежених хворих. Аналіз індивідуальної динаміки вказав, що активність препаратів

Таблиця 5.1.1.

**Динаміка моніторингування АТ при застосуванні різних
представників АК у хворих на АГ асоційовану із ІХС**

Показник	Кандесартан			Амлодіпін			Лерканідипін		
	1			2			3		
	До	після		до	після		до	після	
Сер САГ 24 г. мм рт.ст.	133,05±12,25	128,65±11,88 ↓3,3		140,97±19,21	136,37±21,05 ↓3,2		140,94±5,90 0,0005	134,63±4,03 ↓4,47	
Сер ДАГ 24 г. мм рт.ст.	77,63±10,98 0,05	74,67±10,8 ↓3,83		80,96±12,17	80,22±8,6 ↓0,91		76,31±14,41 0,0003	71,28±11,67 ↓6,6	
Сер АГ 24 г. мм рт.ст.	96,1±8,66 0,07	92,66±8,33 ↓3,57		100,97±13,36	98,97±12,14 ↓1,98		97,86±4,98 0,0003	92,39±6,84 ↓5,59	
ПАТ	55,42±15,74	53,97±15,8 ↓2,61		59,72±14,01 0,04	53,34±9,77 ↓10,6		64,63±16,3 0,02	63,35±14,9 ↓1,98	
Макс САГ 24 г. мм рт.ст.	170,78±21,16 0,07	165,88±16,51 ↓2,86		195,43±13,85 0,005	179±19,37 ↓8,4		183±8,19 0,01	173±3,89 ↓5,46	
Макс ДАГ 24 г. мм рт.ст.	101±10,52 ↓1,1	99,88±14,34		117,86±20,22	111,76±18,18 ↓5,17		119,33±33,89 0,0004	94,66±17,91 ↓20,67	
Макс сер АГ	121,7±11,01	118,29±12,99 ↓2,8		140,67±16,74	131,33±14,25 ↓6,6		139,44±24,33 0,006	118,89±9,72 ↓14,7	
Макс ПАТ	84,55±17,8	83,11±16,86 ↓1,7		92,29±19,34 0,05	84,42±20,59 ↓8,5		87,33±12,53	87±17,61 ↓0,4	

Мін САГ 24 г. мм рт. Ст.	101,67±10,5 ↓1,5	101±10,63	95,86±13,84	99,42±20,56 ↑3,7	112,33±2,07 0,006	101,67±5,81 ↓9,4
Мін ДАГ 24 г. мм рт. Ст.	54,44±7,23	52,56±10,06 ↓3,4	53,57±11,07	51,29±11,44 ↓4,2	51,67±5,82 0,0001	46,33±5,96 ↓10,3
Мін Сер АГ	71,7±6,66	70,29±9,24 ↓1,96	67,81±11,37	68,18±13,85 ↑0,5	72,11±3,29 0,0002	66,44±3,39 ↓7,8
Мін ПАГ	33,22±11,74	31±17,47 ↓6,68	32±6,08	31,11±9,37 ↓2,8	40±12,99	37±12,68 ↓7,5
Сер ЧСС	70,64±8,03	69,43±6,02 ↓1,71	65,12±11,2	65,11±9,06 ↓0,01	65,33±18,58 0,02	56,56±9,37 ↓13,4
Макс ЧСС	93,44±15,81	106±42,76 ↑13,4	94,57±17,7	90,71±18,78 ↓4	81,67±26,83	73,67±20,28 ↓9,7
Мін ЧСС	59,56±6,29	58,44±5,68 ↓1,9	52,42±9,79	52,57±7,39 ↑0,2	54±13,41 0,04	48,33±6,28 ↓10,5
Вар САГ 24 г. мм рт. Ст.	14,45±2,71	14,34±2,31 ↓0,76	20,37±3,58	17,7±3,27 ↓13,1	16,53±1,96	17,61±0,21 ↑6,5
Вар ДАГ 24 г. мм рт. Ст.	10,66±2,4	10,78±2,65 ↑1,1	13,46±2,68	13,32±2,5 ↓1,0	13,27±3,01 0,01	12,83±3,08 ↓3,3
Вар Сер АГ 24 г. мм рт. Ст.	11,02±2,29	11,0±2,42 ↓0,2	14,9±2,66	14,13±2,35 ↓5,1	13,54±1,84	13,82±2,15 ↑2,0
Ді САГ,%	6,29±8,46 0,05	9,8±7,41 ↑55,8	7,36±10,91	10,51±4,48 ↑42,7	-1,11±2,58 0,0004	11,7±9,6

ДІ ДАТ,%	11,39±8,22 0,01	15,79±9,46 ↑38,6	12,05±9,24	15,3±7,23 ↑26,9	1,67±4,47 0,0003	20,67±12,03
ІЧ гіпертензії САТ 24 г, %	60,26±28	49,81±29,05 ↓17,3	65,5±24,79	61,12±30,29 ↓6,7	69,02±10,01 0,0005	69,67±8,05 ↑0,94
ІЧ гіпертензії ДАТ 24 г, %	43,64±29,59 0,04	35,0±26,1 ↓19,8	46,1±29,9	51,42±23,31 ↑11,5	33,11±23,13	30,8±31,51 ↓6,9
ІЧ гіпертензії Сер АТ 24 г, %	50,72±27,29 0,07	39,14±26,1 ↓22,8	57,39±29,2	58,53±27,32 ↑1,9	52,61±19,27	37,16±24,59 ↓28,7
ІІІ гіпертензії САТ 24 г, %	265,85±189,79	196,9±176,25 ↓25,9	443,67±375,89	370,78±410,09 ↓14,7	362,57±138,01 0,03	277,41±71,37 ↓23,4
ІІІ гіпертензії ДАТ 24 г, %	128,13±126,59	93,77±106,11 ↓26,8	182,37±184,34	150,17±116,59 ↓17,6	105,41±100,56 0,02	103,98±129,39 ↓1,35
ІІІ гіпертензії Сер АТ 24 г, %	143,85±127,91	94,86±106,8 ↓34	255,45±218,35	212,59±205,72 ↓16,7	139,52±69,19	117,28±109,89 ↓15,9
САТ день	138,97±10,64	133,27±13,97 ↓4,1	144,14±17,58	140,85±20,98 ↓2,2	139±8,3 0,05	144,99±4,98 ↑4,3
ДАТ день	82,18±12,8	79,33±12,55 ↓3,4	84,14±13,04	84,11±8,55 ↓0,03	76,2±11,68 0,01	81,24±16,16 ↑6,6
САТ ніч	129,09±13,0 0,005	119,64±9,17 ↑7,3	134±26,47 ↓5,76	126,28±22,58 ↓5,76	141,5±8,06 0,01	128,5±14,96 ↓9,1
ДАТ ніч	71,44±10,47 0,0008	166,26±8,64	75,29±11,49	71,57±9,89 ↓4,9	74,91±9,3 0,007	67,13±11,11 ↓10,4
Вар САТ д, мм рт. Ст	13,35±2,26	12,63±1,82 ↓5,4	19,4±4,4 0,05	16,57±4,5 ↓14,58	17,49±2,34	11,9±2,69 ↓31,9

Вар ДАГ д, мм рт. Ст	9,34±1,45	2,89±2,03 ↓69,05	12,85±2,73	12,57±2,50 ↓2,1	13,44±3,49 0,001	6,98±0,87 ↓48
Вар САГ н, мм рт. Ст	14,53±3,46 0,0065	11,6±2,14 ↓25,88	15,57±7,96	16,71±3,77 ↑7,32	11,74±4,15 0,0004	18,7±5,04 ↑59,3
Вар ДАГ н, мм рт. Ст	10,74±3,14 0,004	7,96±2,62 ↓25,88	10,29±3,86	11,28±3,6 ↑9,62	9,76±5,32 0,0007	13,84±1,44 ↑41,8
ІЧ гіпертензії САГ д, %	56,94±29,39	47,48±36,23 ↓16,6	47,85±31,82	47,85±34,2 0	51,35±3,61 0,01	76,48±20,51 ↑48,9
ІЧ гіпертензії ДАГ д, %	39,18±36,66	36,79±37,45 ↓6,1	35±34,02	30,86±27,35 ↓11,8	24,35±26,96 0,05	43,31±45,26 ↑77,8
ІЧ гіпертензії САГ н, %	67,2±27,83 0,03	45,56±27,65 ↓32,2	61,71±37,37	55,71±31,78 ↓9,7	96±6,19 0,002	56,83±35,07 ↓40,8
ІЧ гіпертензії ДАГ н, %	32,42±28,61 0,001	10,75±16,36 ↓66,8	31,71±32,37	27±29,78 ↓14,85	50±38,73 0,01	22,77±29,07 ↓54,4
Величина РП САГ, мм рт. ст	53,75±12,64 0,001	41,38±12,9 ↓23	60,85±26,95	62,29±11,45 ↑2,36	40,5±10,96 0,01	35,5±7,55 ↓12,3
Величина РП ДАГ, мм рт. ст.	37,5±8,48	37,38±11,83 ↓0,3	48,42±22,52	42±12,12 ↓13,2	37,5±10,96 0,004	27,5±16,74 ↓26,6
Швидкість РП САГ, мм рт. ст	20,72±13,47	15,73±16,12 ↓24,0	31,81±34,02 0,03	35,2±36,95 ↑10,65	16,62±0,07 0,01	10,35±0,21 ↓37,7
Швидкість РП ДАГ, мм рт. ст	16,67±12,35	19,57±14,5 ↑17,39	20,89±14,79 0,02	12,35±5,91 ↓40,88	15,68±0,01	7,58±0,07 ↓51,6

цього класу краще проявляючись в нічний час по впливу на нічний ІЧ гіпертензії САТ і ДАТ, супроводжувалось небажаним підвищенням варіабельності АТ. Проте вдень збільшення «навантаження тиском» за систолічним і діастолічним рівнем, супроводжувалось достовірним зменшенням варіабельності як САТ, так і ДАТ. Схожість змін відмічена стосовно ІЧ гіпертензії АТ і ВАТ вночі. Як час РП САТ і ДАТ, так і швидкість на фоні лікування лерканідипіну зменшувалися. Виявлений позитивний вплив антагоністів кальцію III генерації для корекції порушень ранкового підйому АТ і для зниження частоти приступів ішемії міокарда у пацієнтів на ІХС в цей час. Так, величина РП САТ і ДАТ на тлі лікування лерканідипіном в більшій степені достовірно знижувалась на 18,3% і 26,6% ($p < 0,05$). Щодо ШРП АТ в ході нетривалого застосування антагоністів кальцію, то більшість змін зазнавала ШРП САТ в групі лерканідипіну, так ШРП САТ знизився на 37,7% ($p < 0,01$) в групі лерканідипіну, проте на 10,7% ($p < 0,03$) збільшився в групі амлодипіну.

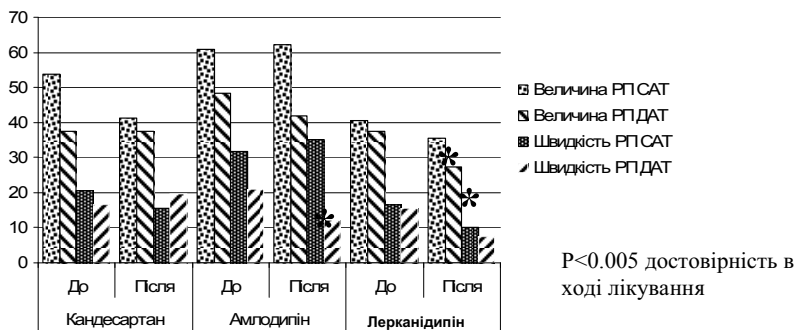


Рис.5.1.1. Динаміка показників ДМАТ під впливом лікування АК.

Зміни ШРП ДАТ не носили достовірного зменшення в групі лерканідипіну, натомість в групі амлодипіну це зниження сягало 40,9% ($p < 0,02$). Отже, варіабельність відповіді кожного хворого

на гіпотензивну терапію вимагає більш скрупульозного добового моніторингу за динамічними змінами АТ. І лише із врахуванням ІЧ АТ, варіабельності АТ, величин і швидкості РП АТ можна раціонально підібрати і надати перевагу тому чи іншому АК.

Отже, ранній антигіпертензивний ефект АК у хворих на АГ із ІХС проявляється збільшенням добового індексу АТ, зменшенням епізодів ішемії. Під впливом лерканідипіну підвищена вночі варіабельність САТ і ДАТ відповідно на 59,3 % ($p < 0,05$) і 41,8 % ($p < 0,05$) повинна враховуватися при виборі лікувальної тактики. В однаковій мірі зменшення ШРП САТ і ДАТ при застосуванні лерканідипіну і амлодипіну зменшує ризик ранкових подій.

5.2. Варіабельність ритму серця у хворих на АГ із ІХС під впливом антагоністів кальцію

Фрагментом дослідження стало вивчення впливу різних режимів медикаментозного впливу на варіабельність серцевого ритму. Нами порівнювались добові відмінності вегетативного дисбалансу у 10 здорових (1 група), і з групами пацієнтів на АГ поєднану із ІХС під впливом різних медикаментозних режимів. Тобто 2 групу склали 20 пацієнтів на стабільну ІХС, поєднану із АГ, у яких застосовувалась терапія інгібітором АПФ (еналаприл в дозі 20 мг), третя група (3 група), і четверта група (4група) були порівно представлені 20 хворими із АГ і ІХС, які отримували, в одному випадку АК (амлодипін в дозі 10 мг), в іншому - АК (лерканідипін в дозі 10 мг). Групи були співставлені по віку, статі, супутній патології, зокрема цукрового діабету II типу, відсоток якого сягав 35%. Спостереження за хворими здійснювалось впродовж двох тижнів, з одночасним динамічним моніторингом спектральних і часових показників ВРС (перед лікуванням, так і через 10-14 днів застосування медикаментозних препаратів).

Результати ВРС як в контрольній групі, так і групі хворих до початку лікування представлені в таблицях 5.2.1. та 5.2.2.

Таблиця 5.2.1.

ВРС у контрольній групі (M±σ)

	контроль(1) n=10		
	День 95% ДІ	Ніч 95% ДІ	Добова 95% ДІ
VLF мс ²	3868,5±2077,8 (5156,3-2580,6)	4921,75±1737,95 (5999-3844,6)	4202,25±1871,07 (5362,1-2840,3)
LF мс ²	1138,75±578,97 (1497,6-780,0)	1491,25±539,49 (1825,7-1156,9)	1246,25±518,82 (2467,9-924,7)
HF мс ²	290±172,86 (397,2-182,8)	489,5±278,87 (662,4-316,6)	355±208,36 (484,1-225,9)
SDNNi	16,25±16,31 (26,36-6,14)	73,25±18,06 (84,5-62,1)	64,25±16,58 (74,5-54,0)
SDNN мс			166,76±40,88 (192,1-141,5)
pNN 50	10,75±8,9 (16,3-5,3)	23,25±17,28 (34-12,6)	15±11,69 (22,2-7,8)
rMSSD	30,5±12,39 (38,2-22,8)	45,5±16,86 (56,0-35,0)	35,25±13,93 (43,9-26,7)
MODA			0,74±0,12 (0,81-0,67)
VAR			2,02±1,36 (2,86-1,2)
TP мс ²	5298±2828 (7050,8-3545,2)	6904±2405 (8394,6-5413,4)	5806±2588 (7410-4202)
nLF	78,5±3 (80,4-76,6)	72,3±9,1 (77,9-66,7)	76,8±4,9 (79,8-73,8)
nHF	19,5±3 (21,4-17,6)	25,8±9,1 (31,4-20,2)	21,3±4,9 (24,3-18,3)
LF/HF	3,9	2,7	2,4

Як видно із таблиць у групі хворих на АГ із ІХС відмічались незначне зменшення в 1,7 рази ($p < 0,05$) високочастотних коливань ритму серця pNN50 до $8,8 \pm 8,7$ порівняно до контролю $15 \pm 11,69$, проте в впродовж доби rMSSD практично не відрізня-

ючись від контрольних величин становив $34,4 \pm 21,5$. В цій групі в нічний час відмічалась однотипна тенденції росту $rMSSD$ і $rPNN50$, причому з неістотним їх збільшенням. Тобто вплив вагусу в цій групі наближався до фізіологічного і не відрізнявся від такого в групі контролю.

Серед порівнюваних груп зменшення загальної варіабельності ритму серця $SDNNi$ може пов'язуватися з абсолютним зменшенням парасимпатичної активності. Причому простежена однотипність збільшення цих змін в нічний період була більш виражена в групі контролю і носила циркадно стертий характер в групах порівняння на тлі лікування як ІАПФ, так і АК. Тобто були відмічені під час лікування виснажені парасимпатичні впливи серед груп порівняння зі стертістю їх змін впродовж доби. Щодо високочастотного спектру HF, то він в групах після проведеного лікування як відображення парасимпатичних впливів зменшився в 1,9 рази порівняно до його значень до лікування з $329,9 \pm 341,8$ до $165,3 \pm 80,1$ ($p < 0,05$) при лікуванні інгібітором АПФ і в меншій степені в 1,2 рази при лікуванні амлодипіном. Щодо симпатичних впливів в групі стабільного перебігу ІХС, АГ під впливом лікування, хоча зміни VLF в обстежуваних групах були недовірні по відношенню до контролю, проте більш істотне його зниження в 1,9 рази відмічалось при лікуванні інгібітором АПФ. Односпрямовані зміни носила і низькочастотна компонента LF, яка знизилася при лікуванні інгібітором АПФ в 2,0 рази, тим самим поглиблюючи вегетативний дисбаланс і без того зниженій вагусній активності. Отже в групі застосування інгібітором АПФ відмічається зменшення не лише з боку симпатичного його відділу, але і парасимпатичного.

Слід відмітити, що найбільше серед порівнюваних груп превалювання загальної потужності коливань кардіоритму (TP) впродовж доби відмічене в групі хворих до проведеного лікування, на фоні лікування незначно змінювалось під впливом амлодипіну і в більшій степені потужність коливань кардіоритму (TP) зменшилась в 2,1 рази під впливом застосованих інгібіторів

АПФ. Різностямованими були виявлені зміни при аналізі nLF і nHF. Щодо nLF, так їх нічні значення, як і середньодобові були достовірно нижчими при застосуванні амлодипіну в 1,3 рази; в той час, як nHF напроти збільшувався відповідно в 2,1 ($p<0,05$) і 1,5 рази ($p<0,05$). Таке вирівнювання вегетативного дисбалансу при застосуванні амлодипіну може поглибити уявлення щодо його гемодинамічних впливів.

Таблиця 5.2.2.

ВРС до лікування у хворих на АГ із ІХС

	ІХС + АГ до лікування n=45		
	День	Ніч	Добова
VLF мс ²	3147,4±2525,0	3262,8±2088,5	3036,8±1913,8
LF мс ²	950,7±963,9	932,7±952,4	938,1±928,7
HF мс ²	358,3±451,9	334,8±367,9	329,9±341,7
SDNNi	50,5±25,3	55,5±22,7	50,8±21,3
SDNN мс			160,9±65,2
pNN 50%	8±10,5	9,5±9,9	8,8±8,7
rMSSD мс	34,8±25,1	35,8±22,1	34,4±21,5
MODA			0,9±0,2
VAR			2,8±2,3
TP мс ²	4396,9±3731,1	4372,8±3012,5	4230,7±2909,4
nLF ум.од	71,4±8,6	69,7±9,1	70,9±7,5
nHF ум.од	26,6±8,6	28,3±9,1	27,1±7,6

*** - достовірність з контролем $P<0,05$ *, $P<0,02$ ***, $P<0,01$ ****, $P<0,001$ ***** денних, нічних і середньодобових значень*

Таким чином, зменшення потужності високочастотної компоненти кардіоритму HF підтверджує висновок про зменшення парасимпатичних впливів на серце. Проте, аналізуючи відмін-

ності у вагусному впливі впродовж доби відмічена достовірна міжгрупова відмінність в рівнях HF на фоні лікування. Так під час сну HF в 1,9 рази ($p < 0,05$) є більшою в групі пацієнтів, яким проводилось лікування лерканідипіном, і це є більш фізіологічно, ніж підвищення HF в групі хворих інгібітором АПФ вдень. Подібно цьому збільшення з боку LF відмічалось також в групі пацієнтів, яким проводилась терапія лерканідипіном, проте істотним було підвищення LF в денний період часу, що склало $611,4 \pm 108,2$ проти значень в групі що отримували інгібітор ПФ $477,7 \pm 140,2$ ($p < 0,05$).

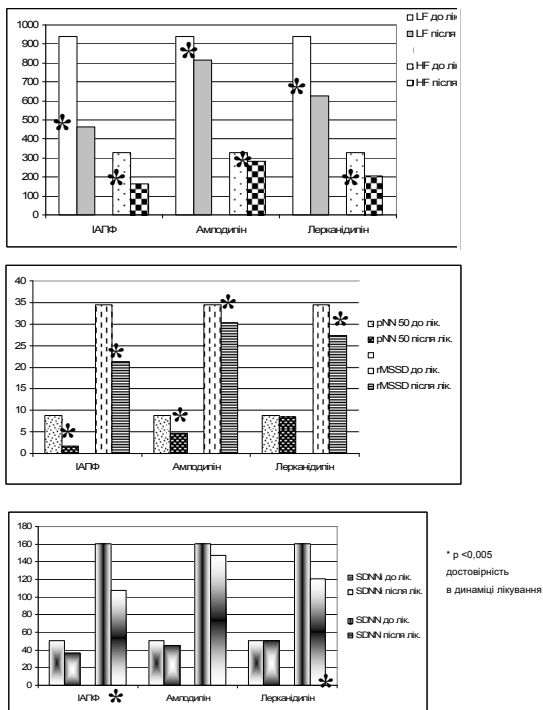


Рис. 3.5.1 Добові коливання показників ВРС під впливом лікування.

Таблиця 5.2. 3.

**ВРС у пацієнтів із АГ та ІХС,
яким проводилось лікування АК**

Показники	ІХС+АГ II ст., n=20 ІАПФ			ІХС+АГ II ст., n=20 Амлодипін		
	День	Ніч	Добова	День	Ніч	Добова
VLF мс ²	1640± 585,9	1639,7± 811,9	1631± 611,2	3138.7± 2417.4	2926.7± 1603.3	3053.3± 2140.7
LF мс ²	477,7± 140,2	447,3± 236,8	463± 158,0	846.3± 721.9	751.7± 685.2	817± 710.6
HF мс ²	184± 82,9	131,3± 126,4	165,3± 80,1	295,7± 247,6	252,7± 200,8	283,3± 232,6
SDNNi	37,3± 5,6	36,3± 10,3	36,7± 6,5	45± 21,9	46± 11,6	45± 18,9
SDNN мс			107,4± 24,6			147,6± 64,2
pNN 50	2±1,5	1±1,5	1,7±1,3	5.3±7.1	4±4.5	4.7± 6,1
rMSSD	23,3± 8,0	18,3± 11,8	21,3± 7,1	30.7± 20.4	29± 18,0	30.3± 19,3
MODA			0,9±0,1			0.9± 0.2
VAR			2,5±1,5			3.9± 2,3
TP	2303± 785,8	2220,3± 1168,3	2061,3± 835,3	4282.7± 3385,7	3933.7± 2423,1	4155,7± 3082,3
nLF	75,7± 7,5	81±6.8 ****	77±6 ***	68±6.2	62.7±2.2 ****	66.3±4.1 ***
nHF	22,3± 7,5	17±6,8 ****	21±6 ***	30±6,2	35,3±2,2 ****	31,7±4,1 ***

*** - достовірність порівнюваних груп P<0,05 *P<0,02 **P<0,01 ***
P<0,001 **** денних, нічних і середньодобових значень*

Превалювання вагусного впливу вночі в групі лерканідину підтримувалось зростанням rMSSD в 1,8 рази (p<0,05) і в 15,1 рази (p<0,05) збільшенням pNN 50%, щодо групи ІАПФ. Як і вдень, так і вночі відповідно в 1.3 рази і 1,4 рази зростали

SDNNi. Отже проведений аналіз показав, що лікування амлодипіном супроводжувалось зростанням нейрогуморальної компоненти VLF, що є свідченням превалювання симпатичного впливу вегетативної нервової системи. І хоча серед груп порівняння в групі застосованого амлодипіну у хворих на АГ із ІХС LF і був найвищим, проте поступався таким значенням до проведення лікування. Серед порівнюваних груп nLF в групі хворих, яким застосовували амлодипін був найнижчим. Подібно LF найвищими серед порівнюваних груп був HF в групі амлодипіну, який також поступався вихідним значенням. Отже в групі амлодипіну відмічався високим і симпатичний і парасимпатичний вплив. Напроти хворим із АГ в поєднанні із ІХС, яким застосовували лерканідипін порівняно до групи амлодипіну і вихідних значень відмічався дещо зменшений як симпатичний, так і вагусний вплив.

Таблиця 5.2.4

ВРС у пацієнтів із АГ та ІХС, пролікованих АК

Показники	ІХС+АГ II ст., n=20 ІАПФ			ІХС+АГ II ст., n=20 Лерканідипін		
	День	Ніч	Добова	День	Ніч	Добова
VLF мс2	1640± 585,9*** p=0,007	1639,7± 811,9*** P=0,003	1631± 611,2*** P=0,004	2528,3± 613,8** p=0,007	2550± 550,7*** P=0,003	2537,6± 558,5*** P=0,004
LF мс2	477,7± 140,2 * p=0,04	447,3± 236,8	463± 158,0* P=0,03	611,4± 108,2* p=0,04	651,8± 100,4	626,9± 106,1* P=0,03
HF мс2	184±82,9	131,3± 126,4 P=0,04*	165,3± 80,1	173,6± 83,3	252,5± 109,7 P=0,04*	205,8± 94,2
SDNNi	37,3±5,6 **** p=0,001	36,3±10,3 **** p=0,001	36,7±6,5 p=0,0004 ***	50,3±5,2 p=0,001 ****	51,4±3,6 p=0,001 ****	51±4,1 p=0,0004 ****
SDNN мс			107,4± 24,6			120,8± 6,9
pNN 50%	2±1,5 p=0,01 ***	1±1,5 **** p=0,0001	1,7±1,3 **** p=0,0007	4,3±1 *** p=0,01	15,4±7,8 **** p=0,0001	8,4±3,6 **** p=0,0007

гMSSD мс	23,3± 8,0	18,3±11,8 **** p=0,002	21,3±7,1	23,8±3,1	33,4± 7,8**** p=0,002	27,3±5,7
MODA			0,9±0,1			0,9±0,04
VAR			2,5±1,5* p=0,04			1,1±0,2* p=0,04
TP	2303± 785,8 p=0,01 ***	2220.3± 1168.3 p=0,005 ****	2061.3± 835.3 p=0,005 ****	3318,4± 591,6 p=0,01 ***	3455,9± 60,5 p=0,005 ****	3372,8± 577,1 P=0,005 ****
nLF ум.од	75.7± 7.5	81±6.8	77±6 p=0,007 ****	79±8,2	69±12.4	75,1±9,8 p=0,007 ****
nHF ум.од	22.3± 7.5	17±6.8	21±6 p=0,007 ****	19±8.2	29±12,4	22,9±9,8 p=0,007 ****

Аналіз часових і спектральних параметрів ВРС встановив найбільше впродовж доби серед порівнюваних груп превалювання загальної потужності коливань кардіоритму (TP) в групі хворих ще до проведення лікування. Найбільших змін TP зазнавало під впливом лікування ІАПФ. Так потужність коливань кардіоритму (TP) зменшилась в 2,1 рази під впливом інгібітора АПФ і незначно змінювалось при застосуванні амлодипіном. Різностямованими були виявлені зміни при аналізі nLF і nHF. Щодо nLF, так їх нічні значення, як і середньодобові були достовірно нижчими при застосуванні амлодипіну в 1,3 рази; в той час, як nHF напроти збільшувався відповідно в 2,1 (p<0,05) і 1,5 рази (p<0,05). Таке вирівнювання вегетативного дисбалансу при застосуванні амлодипіну може поглибити уявлення щодо його гемодинамічних впливів. Аналізуючи відмінності у вагусному впливі впродовж доби відмічена достовірна міжгрупова відмінність в рівнях HF на фоні лікування. Так, під час сну HF в 1,9 рази (p<0,05) є більшою в групі хворих на фоні застосування лерканідипіну, в той час як підвищення HF в групі ІАПФ відмічалось переважно вдень. Подібно цьому збільшення з боку LF відмічалось також в групі лерканідипіну, проте істотним було під-

вищення LF в денний період часу, що склало $611,4 \pm 108,2$ проти значень в групі інгібітора АПФ $477,7 \pm 140,2$ ($p < 0,05$). Превалювання вагусного впливу вночі в групі лерканідипіну підтримувалось зростанням rMSSD в 1,8 рази ($p < 0,05$) і в 15,1 рази ($p < 0,05$) збільшенням $\text{pNN } 50\%$, щодо групи інгібітора АПФ. Як і вдень, так і вночі відповідно в 1,3 рази і 1,4 рази зростали SDNNi . Таке збільшення вагусної активності під час лікування лерканідипіном є свідченням на користь збільшення парасимпатичних впливів під час лікування цим антагоністом кальцію.

Таким чином, при лікуванні амлодипіном зростання нейрогуморальної компоненти VLF, найвищої LF серед груп порівняння є свідченням превалювання симпатичного впливу ВНС. Найвищий серед порівнюваних груп HF вирівнює вегетативний дисбаланс.

На фоні застосування лерканідипіну під час сну HF в 1,9 рази ($p < 0,05$) є більшим, в той час як підвищення HF в групі інгібітора АПФ відмічене переважно вдень. Превалювання вагусного впливу вночі в групі лерканідипіну підтримувалось зростанням rMSSD в 1,8 рази ($p < 0,05$) і в 15,1 рази ($p < 0,05$) збільшенням $\text{pNN } 50\%$, щодо групи інгібітора АПФ. Встановлене також істотне підвищення LF в денний період часу. Як і вдень, так і вночі відповідно в 1,3 рази і 1,4 рази зростали SDNNi . Таке збільшення вагусної активності під час лікування лерканідипіном є свідченням на користь збільшення парасимпатичних впливів під час лікування цим антагоністом кальція. Таким чином, порівнювані антагоністи кальцію підвищують ВСР, зокрема, амлодипін переважно за рахунок симпатичних впливів, лерканідипін – парасимпатичних. При лікуванні амлодипіном превалювання симпатикотонії супроводжується зростанням нейрогуморальної компоненти VLF, LF на фоні високого HF. Збільшення вагусної активності під час лікування лерканідипіном як вдень, так і вночі доказує свою найбільшу ефективність у вирівнюванні вегетативного дисбалансу при зниженій парасимпатичній активності, особливо у групі хворих супутнього цукрового діабету II типу.

РОЗДІЛ 6.

СТАН РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ У ХВОРИХ НА АГ ІЗ ІХС ПРИ ТРИВАЛОМУ ЛІКУВАННІ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІЮ

6.1. Реологічні властивості крові у хворих на артеріальну гіпертензію з ІХС до лікування

У цьому розділі приведено результати вивчення деяких показників реологічних властивостей крові у 400 хворих на АГ з стенокардією під впливом тривалої терапії антагоністами кальцію. Паралельно вивчали аналогічні показники у хворих на АГ асоційованої із ІХС під впливом лікування інгібітором АПФ.

До лікування у групі хворих, у порівнянні із здоровими (табл. Б: 6.1.1), були виявлені порушення деяких показників реологічних властивостей крові, зокрема - підвищення густини крові (головним чином при низьких напругах зсуву), які супроводжувались зростанням швидкості агрегації еритроцитів, зменшенням часу реакції τ , збільшенням амплітуди ta , скороченням тотального часу згортання T . При цьому виявлено, що ступінь порушення рідинних властивостей крові хворих залежав від функціонального стану міокарда, тобто від рівня коронарного резерву (табл. Б: 6.1.2). В міру наростання важкості хвороби густина крові збільшувалась, досягаючи максимальних значень при низьких напругах зсуву. Останнє, очевидно, можна пояснити тим, що у хворих на АГ із ІХС порушується, в першу чергу, мікроциркуляторна ланка судинного русла [91,276, 429,443, 413, 500, 190].

В цілому по групі хворих на АГ із стенокардією напруження ІІ ФК спостерігали підвищення густини крові, яке найбільш було

виражено при мікроциркуляторних напругах зсуву. Аналогічну картину спостерігали у групі хворих на АГ із стенокардією напруження ІІІ ФК, де вказані зміни були більш виражені. Спостерігали також тенденцію до підвищення густини крові і зростання швидкості агрегації еритроцитів. Показник об'ємної концентрації еритроцитів (гематокриту) у хворих на АГ, асоційованої із ІХС суттєво не змінювався.

Треба відмітити, що, поряд з погіршенням реологічних властивостей крові, у хворих на АГ із ІХС підвищувалась активність згортуючої системи крові, що виражалось у зменшенні хронометричних показників ТЕГ (r , T) і збільшенні амплітуди (ma), причому частота гіперкоагуляційного синдрому залежала від важкості перебігу хвороби. Так, у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІ ФК гіперкоагуляційний синдром відмічався у 160 хворих (з них у 90 відмічалось підвищення густини крові), у 145 хворих на артеріальну гіпертензією із стенокардією напруження ІІІ ФК.

Таким чином, у 305 з 400 (76,1%) хворих на АГ із стенокардією, яким проводили дослідження, спостерігали гемореологічні порушення, що виражалось у підвищенні густини крові і збільшенні швидкості агрегації еритроцитів. Сприяло цьому і те, що у 98 хворих, із 200, відмічалось підвищення рівня фібриногену в крові (r , T , ma). Відмічені гемореологічні порушення залежали від особливостей перебігу хвороби і найяскравіше були виражені у хворих на АГ ІІ ступеню із стенокардією напруження ІІІ ФК.

Треба відмітити, що у групі хворих на АГ із стенокардією напруження ІІ ФК зростання швидкості агрегації еритроцитів спостерігалось значно частіше, ніж густини крові, але вона суттєво не впливала на зміну густини крові.

Відомо, що одним із факторів, визначаючих густину крові і системи мікроциркуляції є скорочувальна здатність міокарда [91,434,447,443,442].

В таблиці 6.1.3 відображена залежність показників густини крові (інтегрального показника, який характеризує стан рідин-

них властивостей крові) від величини серцевого індексу (СІ - інтегрального показника системної гемодинаміки).

Всі досліджувані клінічні групи (всього 5) за гемореологічними показниками до лікування суттєво не відрізнялись між собою.

Таблиця 6.1.3

Деякі показники реологічних властивостей крові у хворих на артеріальну гіпертензію із стенокардією з різним серцевим індексом (M±m)

Показники реологічних властивостей крові			Серцевий індекс, л/хв м2			P1-3	P2-3
			До 2,0	Від 2,0 до 3,0	Від 3,0 і більше		
Густина крові	Напруга зсуву	3,5	7,9±0,57	7,1±0,49	6,0±0,51	<0,05	<0,05
		1,4	9,6±0,82	8,5±0,52	7,8±0,62	<0,05	>0,05
		0,62	13,1±1,20	12,6±0,92	10,5±0,71	<0,05	<0,05
		0,3	26,0±1,52	23,8±1,10	21,0±1,50	<0,05	<0,05
Показник гематокрита, %			44,2±0,89	43,8±0,70	42,5±0,82	>0,05	>0,05
Швидкість агрегації еритроцитів, екст/хв			1,42±0,35	1,31±0,42	1,24±0,27	<0,05	>0,05

Виявлено, що у осіб з низьким значенням серцевого індексу (СІ менший 2,0 л/хв.м²), у порівнянні з хворими, у яких серцевий індекс перевищує 3,0 л/хв.м², показники густини крові були значно вищі. Підвищення густини крові у цих хворих супроводжувалось збільшенням агрегаційних властивостей еритроцитів при сталій їх об'ємній концентрації. Таким чином, густина крові залежить від рівня серцевого індексу, тобто від стану насосної функції серця. Найбільш яскраво це виражається при низьких напругах зсуву.

6.2. Стан реологічних властивостей крові у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні ніфедипіном

Дослідження реологічних властивостей крові проведено у 90 хворих на АГ асоційованої із ІХС, яких довготривало лікували ніфедипіном. Наприкінці 10-тижневого курсу лікування ніфедипіном у більшості хворих, в порівнянні з контрольною групою, відмічали позитивну динаміку реологічних властивостей крові (табл. Б: 6.2.1). У хворих, з початково високими показниками, густина крові зменшувалась. Паралельно із зниженням густини крові відмічали зменшення агрегаційної здатності еритроцитів. Об'ємна концентрація еритроцитів не змінювалась і суттєво не впливала на динаміку густини крові.

У групі хворих, яким проводили лікування інгібітором АПФ, спостерігалась тенденція до покращення рідинних властивостей крові, що виражалось у зниженні її густини при $\tau = 0,3$ дин/см².

Треба відмітити, що нормалізуючий вплив курсу лікування ніфедипіном на реологічні властивості крові хворих на АГ із ІХС був виражений по-різному (табл. Б: 6.2.2), проявлявся, в основному, при низьких напругах зсуву і залежав від важкості хвороби. Достовірне зменшення густини крові після курсу лікування ніфедипіном спостерігалось в групах хворих на АГ із стенокардією напруження III ФК головним чином при низьких напругах зсуву. Так при нарузі зсуву при $\tau = 3,5$ дин/см² у хворих на АГ із стенокардією III ФК величина густини крові знизилась з 6,50 сПз до 6,09 сПз, ($p < 0,05$). Аналогічно цьому, зменшувалась величина швидкості агрегації еритроцитів: з 1,39 екст./хв до 1,17 екст./хв, ($p < 0,05$). Показники ТЕГ m_a, T, τ також мали позитивну динаміку. Подібну картину відмічали у групі хворих на АГ із стенокардією напруження II ФК. Зменшення густини крові у цих хворих супроводилось і позитивною динамікою згортуючої системи крові, оскільки у цих групах було найбільше хворих (35 з 49) з гіперкоагуляційним синдромом.

Аналогічні результати щодо впливу ніфедипіну на реологічні властивості крові у хворих ІХС і хворих ГХ висвітлені в літературі [91,93,208,233,298,320].

Для уточнення ролі показника зниження активності згортуючої системи в покращенні рідинних властивостей крові, нами проведений аналіз результатів співставлення між динамікою вказаних показників гемореології. Відмічено також, що збільшення хронометричних детермінант ТЕГ, які відображають зменшення концентрації фібриногену крові після курсу лікування ніфедипіном є, можливо, одним з факторів, що сприяє зниженню густини крові, особливо при мікроциркуляторних напругах зсуву.

Аналогічна динаміка показників реологічних властивостей крові спостерігалась і при тривалому (6-місяців) лікуванні хворих ніфедипіном (табл. Б: 6.2.3).

Позитивна динаміка реологічних властивостей крові виражалась у зменшенні густини крові при мікроциркуляторних напругах зсуву, зменшенні швидкості агрегації еритроцитів, збільшенні хронометричних показників ТЕГ. Останнє виступає маркером зменшення концентрації фібриногену у хворих на АГ із ІХС після тривалої терапії ніфедипіном – ретардом.

Таким чином, аналіз даних, що стосуються вивчення впливу тривалого лікування ніфедипіном на реологічні властивості крові у хворих АГ із стенокардією, свідчить про його позитивний вплив, який виражається у зменшенні густини крові. Зменшення густини крові відмічалось, в основному у осіб, у яких до лікування гемореологічні порушення були істотними, тобто у хворих на АГ II ступеню, поєднану із стенокардією напруження III ФК. Зниження густини крові супроводжувалось зменшенням агрегаційної здатності еритроцитів, зменшенням активності згортуючої системи. Останнє наводить на думку про те, що в механізмі антиангінальної і гіпотензивної дії тривалого курсу лікування ніфедипіном значна позитивна роль належить динаміці рідинних властивостей крові, яка сприяє покращенню насосної функції ішемізованого міокарда.

6.3. Вплив тривалого лікування лерканідипіном на показники реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС

В цьому підрозділі наведено результати вивчення деяких показників реологічних властивостей крові у 87 хворих на АГ із ІХС, в залежності від особливостей клінічного перебігу хвороби і показників гемодинаміки. Наведено також дані, що стосуються впливу тривалого лікування хворих на АГ із ІХС лерканідипіном на показники реологічних властивостей крові.

До лікування у групі хворих на АГ із ІХС, порівнюючи із здоровими (табл. Б: 6.3.1), були виявлені порушення деяких показників реологічних властивостей крові, зокрема - підвищення густини крові, яке супроводжувалось підвищенням швидкості агрегації еритроцитів, зменшенням часу реакції τ , збільшенням амплітуди та та вкороченням тотального часу Т.

При цьому, як і в попередній групі хворих, виявлено, що ступінь гемореологічних порушень залежав від функціонального стану міокарда, тобто від початкового рівня коронарного резерву (табл. Б: 6.3.2). З наростанням важкості захворювання густина крові, порівнюючи із здоровими, збільшувалась (це спостерігали, в основному, при низьких мікроциркуляторних напруженнях зсуву). Так, у хворих на АГ із стенокардією ІІІ ФК відмічали підвищення густини крові при всіх напругах зсуву, збільшення агрегаційної здатності еритроцитів, а також зменшення хронометричних показників ТЕГ, що свідчить про наявність гіперкоагуляційного синдрому. Величина показника густини крові при напрузі зсуву при $\tau = 3,5 \text{дин/см}^2$ у хворих на АГ із стенокардією ІІІФК складала 7,0 сПз проти 6,0 сПз, ($p < 0,05$) у хворих на АГ з стенокардією ІІФК. Аналогічно цьому збільшувалась швидкість агрегації еритроцитів: 1,36 екст./хв проти 1,27 екст./хв, ($p < 0,05$). Показники ТЕГ також достовірно відрізнялись між собою: Т у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІІ ФК складав 23,1 хв проти 29,0 хв у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІ ФК, ($p < 0,05$), та 60,2мм проти 50,1мм, ($p < 0,05$).

Наприкінці 8-тижневого курсу лікування лерканідипіном у більшості хворих відмічали позитивну динаміку реологічних властивостей крові (табл.: Б 6.3.3). Це виражалось у зменшенні густини крові, а також швидкості агрегації еритроцитів. Ступінь нормалізуючого впливу лерканідипіну залежав від важкості хвороби, і була найбільш виражена у хворих на АГ із стенокардією ІІІ ФК (табл. Б: 6.3.4). Паралельно відмічали позитивні зміни стану згортуючої функції крові. Це виражалось у зменшенні амплітуди та і збільшенні хронометричних показників ТЕГ. Величина показника густини крові при нарузі зсуву при $\tau = 3,5 \text{дин/см}^2$ у хворих на АГ із стенокардією ІІІФК мала тенденцію до зниження, з 6,7 сПз до 6,52 сПз. Аналогічно цьому, але достовірно, зменшувалась величина швидкості агрегації еритроцитів: з 1,34 екст./хв до 1,17 екст./хв, ($p < 0,05$). Показники ТЕГ, суттєво не змінювались.

Аналогічну динаміку показників реологічних властивостей крові спостерігали при тривалому лікуванні лерканідипіном (табл. Б: 6.3.5). Зниження густини крові відмічали, в основному, у тих хворих, у яких вона була підвищена до лікування. Зниження густини крові супроводилось зниженням агрегаційної здатності еритроцитів, зменшенням активності згортуючої системи. Описані ефекти лерканідипіну є складовою частиною механізму його терапевтичної дії. При огляді літератури, ми не знаходили даних з цього приводу.

6.4. Вплив тривалого лікування дилтіаземом на показники реологічних властивостей крові у хворих на артеріальну гіпертензію із стенокардією

В цьому підрозділі наведено результати вивчення деяких показників реологічних властивостей крові у 85 хворих на АГ із ІХС, в залежності від особливостей клінічного перебігу хвороби, та показників гемодинаміки під впливом лікування дилтіаземом.

До лікування у групі хворих на АГ із ІХС, порівнюючи із здоровими, спостерігали порушення реологічних властивостей

крові (табл. Б: 6.4.1), що виражалось підвищенням густини крові та агрегаційної здатності еритроцитів і проявом гіперкоагуляційного синдрому у частини хворих на фоні незмінних об'ємних показників формених елементів крові, тобто на фоні незмінного показника гематокриту.

Слід відмітити, що глибина гемореологічних порушень залежала від важкості перебігу хвороби (табл. Б: 6.4.2). У хворих на АГ із стенокардією напруження III ФК ці порушення були максимальні і виражались у підвищенні показника густини крові при всіх досліджуваних напругах зсуву, показника швидкості агрегації еритроцитів при незмінних показниках об'ємної концентрації клітинних елементів крові. Цьому сприяло і підвищення концентрації фібриногену, що виражалось у збільшенні амплітуди та ТЕГ, а також у вкороченні досліджуваних хронометричних показників ТЕГ.

Наприкінці 10-тижневого курсу лікування дилтіаземом у значної частини хворих на АГ із ІХС відмічали деяку корекцію гемореологічних порушень. Це виражалось у зменшенні густини крові і швидкості агрегації еритроцитів (табл. Б: 6.4.3). У групі хворих, яким проводили лікування інгібітором АПФ, реологічні властивості суттєво не змінювались, за виключенням густини крові при низькій напрузі зсуву ($\tau = 0,3$ дин/см²).

Треба відмітити, що ступінь нормалізуючого впливу курсової терапії на гемореологічні розлади у хворих на АГ із ІХС теж був варіабельний, в залежності від функціонального класу хвороби, тобто особливостей її перебігу (табл. Б: 6.4.4). Зменшення густини крові спостерігали в групі хворих на АГ із ІХС як II, так і III функціонального класу, але у хворих стенокардією напруження III ФК динаміка була суттєвою. Цьому сприяло і зменшення агрегаційної здатності еритроцитів на фоні не зміненої об'ємної концентрації. Треба відмітити, що у 17 хворих стенокардією II ФК і майже у всіх хворих III ФК з гіперкоагуляційним синдромом, відмічали фібринолітичну дію препарату, що виражалось у зменшенні амплітуди **ma**, подовженні хронометричних показників ТЕГ.

Подібну динаміку показників спостерігали і при вивченні впливу довготривалого курсу терапії дилтіаземом (табл. Б: 6.4.5). Зменшення густини крові відмічали, в основному, у хворих на АГ із стенокардією ІІІ ФК і частини хворих на АГ із стенокардією ІІ ФК (15 чол.) на фоні зменшення гіперкоагуляційного синдрому, що виражалось у позитивній динаміці хронометричних показників ТЕГ, а також зменшенні амплітуди та.

Враховуючи те, що у всіх хворих на АГ перебігала на фоні ІХС, а терапія препаратом сприяла зниженню артеріального тиску, нами проведений відповідний аналіз (табл. Б: 6.4.6). Отримані результати не виявили суттєвого покращення реологічних показників крові у цієї категорії хворих, тобто покращення показників системної гемодинаміки відмічали на фоні практично не змінених показників рідинних властивостей крові.

Таблиця 6.4.7

Динаміка показників реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС при тривалій терапії дилтіаземом, (M±m)

Показники Хворі АГ з ІХС		Густина крові (сПз) при τ:				Показник гематокрита %	Швидкість агрегації еритроцитів
		3,5 дин/см ²	1,4 дин/см ²	0,62 дин/см ²	0,3 дин/см ²		
Етапи дослідження	1. До ліку-вання, n=37	6,31 0,29	8,4 0,61	11,6 0,80	25,8 1,02	43,8 1,25	1,37 0,04
	2. Після 10-тижнево-го лікування, n=37	6,28 0,25	7,9 0,54	10,4 0,92	24,7 1,26	43,3 1,10	1,34 0,03
	3. Після 6-міс. лікуван-ня, n=35	6,30 0,27	8,0 0,67	10,8 0,85	25,1 1,32	43,5 1,21	1,35 0,04
	4. Після 1,5-річного лікування, n=33	6,32 0,35	8,3 0,72	11,0 0,93	25,5 1,10	43,6 1,27	1,36 0,05
Статистична різниця	P1-2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P1-3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P1-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P2-3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P2-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P3-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таким чином, терапія хворих на АГ із ІХС дилтіаземом призводила до покращення рідинних властивостей крові, що виражалось у зменшенні густини крові, швидкості агрегації еритроцитів, збільшенні хронометричних показників ТЕГ та зменшенні амплітуди та.

Ступінь нормалізуючого впливу залежав від важкості перебігу хвороби і максимально був виражений у хворих на АГ II ст., поєднану із стенокардією напруження III ФК і, практично, не залежав від тривалості терапії, наявності і ступеню артеріальної гіпертензії.

6.5. Вплив тривалої терапії амлодипіном на показники реологічних властивостей крові у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС

В цьому підрозділі висвітлено результати вивчення основних показників реологічних властивостей крові у 60 хворих на АГ із ІХС в залежності від особливостей клінічного перебігу хвороби і показників гемодинаміки під впливом лікування амлодипіном.

До лікування у групі хворих АГ із стенокардією, порівнюючи із здоровими, відмічали гемореологічні порушення (табл. Б: 6.5.1), що виражалось у підвищенні густини крові, підвищенні агрегаційної здатності еритроцитів і помірними проявами гіперкоагуляційного синдрому. Показник об'ємної концентрації (гематокрит) суттєво не змінювався. Описані гемореологічні порушення відмічали не у всіх хворих (у 63%), і ступінь цих порушень залежав від важкості перебігу хвороби (табл. Б: 6.5.2).

Так, у хворих на АГ із стенокардією напруження III ФК відмічали підвищення густини крові при всіх напругах зсуву, збільшення агрегаційної здатності еритроцитів, а також зменшення хронометричних показників ТЕГ, що свідчить про наявність гіперкоагуляційного синдрому. Величина показника густини крові при нарузі зсуву при $\tau = 3,5$ дин/см² у хворих на АГ із стенокардією IIIФК складала 6,9 сПз проти 5,80 сПз, ($p < 0,05$) у хворих на АГ з стенокардією IIФК. Аналогічно цьому збільшу-

валась швидкість агрегації еритроцитів: 1,38 екст./хв проти 1,16 екст./хв, ($p < 0,05$). Показники ТЕГ також достовірно відрізнялись між собою: Т у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІІ ФК складав 22,7 хв проти 29,4 хв у хворих з стенокардією ІІ ФК, ($p < 0,05$), та 57,9мм проти 49,1мм, ($p < 0,05$). Вищевказані зміни рідинних властивостей крові відмічали у 13 з 28 хворих АГ з стенокардією напруження ІІ ФК, що підтверджує вищезгадану залежність.

Наприкінці 10-тижневого курсу терапії амлодипіном у більшості хворих на АГ із ІХС відбувались позитивні зміни реологічних властивостей крові (табл. Б: 6.5.3). Це виражалось у зменшенні густини крові при нарузі зсуву $\tau = 3,5$ дин/см², з 6,24 до 5,80 сПз, ($p < 0,05$), швидкості агрегації еритроцитів – з 1,34 до 1,20 екст./хв., ($p < 0,05$), при незмінних величинах їх об'ємної концентрації (тобто гематокрита). У групі хворих, яким проводили стандартне лікування, рідинні властивості крові суттєво не змінювались. Зменшення густини крові спостерігали тільки у 12 хворих, в основному при низькій ($\tau = 0,3$ дин/см²) нарузі зсуву.

Треба відмітити, що ступінь нормалізуючого впливу курсу терапії амлодипіном на гемореологічні розлади у хворих на АГ із ІХС теж був варіабельний і залежав від функціонального стану міокарда, тобто від важкості перебігу хвороби (табл. Б: 6.5.4).

Зменшення густини крові відмічалось у групі хворих АГ стенокардією ІІІ ФК. Величина показника густини крові при нарузі зсуву $\tau = 3,5$ дин/см² у хворих на АГ із стенокардією ІІІФК зменшилась з 6,9 до 5,9 сПз, ($p < 0,05$). Аналогічно цьому зменшувалась швидкість агрегації еритроцитів – з 1,38 екст./хв до 1,19 екст./хв, ($p < 0,05$). Показники ТЕГ також достовірно відрізнялись між собою, Т у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІІ ФК збільшився з 22,8 хв до 26,1 хв, ($p < 0,05$), та – зменшилась з 59,0мм до 50,1мм, ($p < 0,05$). У хворих на АГ із стенокардією ІІФК теж відмічалась аналогічна динаміка цих показників, але ці зміни, в цілому по групі, були недостовірні. Тільки у 16 хворих АГ з стенокардією ІІ ФК з 30, покращення рідинних властивостей крові було суттєвим. Паралельно відмічали аналогічне зменшен-

ня гіперкоагуляційного синдрому, що виражалось в подовженні хронометричних показників ТЕГ, зменшенні амплітуди та.

Подібну картину спостерігали і при вивченні впливу довготривалого курсу терапії амлодипіном на реологічні властивості крові у хворих АГ асоційованої із ІХС (табл.Б: 6.5.5). Зменшення густини крові відмічали, в основному, у хворих АГ з стенокардією напруження III ФК, тобто у хворих, у яких гемореологічні порушення були максимально виражені і, частково, у хворих АГ з стенокардією II ФК. Цьому сприяла позитивна динаміка швидкості агрегації еритроцитів і динаміка згортуючої системи крові.

Тобто і при довготривалій терапії хворих АГ з ІХС амлодипіном також відмічали позитивну гемокорелюючу дію препарату.

Цей ефект відмічали лише у хворих на АГ із ІХС, у яких були виражені гемореологічні порушення.

Таким чином, лікування хворих на АГ асоційованої із ІХС амлодипіном вело до покращення реологічних властивостей крові. Це виражалось у зменшенні густини крові, зниженні швидкості агрегації еритроцитів, подовженні хронометричних показників ТЕГ, зменшенні амплітуди та. Цей позитивний вплив терапії найбільш був виражений у хворих на АГ із стенокардією напруження III ФК. Це дозволяє зробити зауваження, щодо плейотропних проявів в механізмі клінічного ефекту амлодипіну (антигіпертензивного та антистенокардитичного) у хворих на АГ із ІХС. Тобто така позитивна динаміка реологічних властивостей крові, що веде до покращення міокардіального кровотоку.

Аналогічні результати, щодо впливу амлодипіну на реологічні властивості крові отримані іншими авторами [233,266,349].

6.6. Динаміка реологічних властивостей крові хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні фелодипіном.

В цьому підрозділі наводимо результати вивчення основних детермінант біофізичних властивостей крові у 60 хворих АГ з ІХС під впливом терапії фелодипіном. Вивчення цих властивос-

тей проводили із врахуванням особливостей клінічного перебігу хвороби, наявності супутньої гіпертонічної хвороби і т.д.

Результати лікування приводяться в хронологічному порядку – після 10- тижневого курсу, 6 –місячного курсу лікування та в кінці 1,5- річного терміну лікування.

До лікування у групі хворих АГ з ІХС відмічали деякі порушення реологічних властивостей крові (табл.Б: 5.6.1). Це виражалось у підвищенні густини крові, збільшенні швидкості агрегації еритроцитів, вкороченні хронологічних показників ТЕГ, у порівнянні із здоровими.

Ступінь гемореологічних порушень до лікування залежав від важкості і особливостей перебігу хвороби (табл. Б: 6.6.2). Підвищення густини крові, агрегаційної здатності еритроцитів, наявність гіперкоагуляційного синдрому (за даними ТЕГ), в основному, відмічали у хворих АГ з стенокардією ІІІ ФК. Так величина показника густини крові при нарузі зсуву при $\tau = 3,5 \text{дин/см}^2$ у хворих на АГ із стенокардією ІІІФК складала 6,8 сПз проти 5,7 сПз, ($p < 0,05$) у хворих на АГ з стенокардією ІІФК. Аналогічно цьому збільшувалась швидкість агрегації еритроцитів: 1,40 екст./хв проти 1,28 екст./хв, ($p < 0,05$). Показники ТЕГ також достовірно відрізнялись між собою: Т у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІІ ФК складав 23,1 хв проти 27,6 хв у хворих з стенокардією ІІ ФК, ($p < 0,05$), амплітуда та складала 58,7мм проти 50,9мм, ($p < 0,05$). Вищевказані зміни рідинних властивостей крові відмічали у 13 з 28 хворих на АГ із стенокардією напруження ІІ ФК, що підтверджує вищезгадану залежність.

Наприкінці 10-тижневого курсу терапії фелодипіном, у більшості хворих АГ з ІХС відмічали позитивну динаміку реологічних властивостей крові (табл. Б: 6.6.3). Це виражалось в зниженні густини крові, швидкості агрегації еритроцитів, майже при всіх досліджуваних напругах зсуву. Так, після лікування фелодипіном, густина крові при $\tau = 0,3 \text{дин/см}^2$ зменшилась з 24,3 до 19,7 сПз, ($p < 0,05$), швидкість агрегації еритроцитів з 1,34 до 1,21 екст./хв, ($p < 0,05$). В групі хворих, яким проводили стандарт-

не лікування, в цілому по групі, ці зміни були не достовірні, крім змін при $\tau = 0,3 \text{ дин/см}^2$.

В таблиці Б: 6.6.4 наведено дані зміни реологічних властивостей крові у хворих АГ з ІХС під впливом терапії фелодипіном в залежності від функціонального класу стенокардії, тобто важкості перебігу хвороби. Зниження густини крові у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІІ ФК супроводжувалось зменшенням швидкості агрегації еритроцитів з 1,40 до 1,26 екст/хв, ($p < 0,05$) зменшенням гіперкоагуляційного синдрому, що виражалось в подовженні хронометричних показників ТЕГ: К з 5,5 до 6,9хв, ($p < 0,05$), Т з 23,1 до 26,51 хв, ($p < 0,05$). У хворих АГ з стенокардією ІІ ФК також спостерігали покращення реологічних властивостей крові, але достовірне зниження густини крові було відмічено лише у 18 з 28 хворих. Показники гемостатичного потенціалу мали аналогічну тенденцію.

Отже, лікування хворих АГ з ІХС фелодипіном призводило до покращення біофізичних властивостей крові. Це виражалось в зниженні густини крові, швидкості агрегації еритроцитів, подовженні хронометричних параметрів ТЕГ. Найбільш виражений гемокорелюючий ефект відмічали у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІІ ФК, тобто у тих хворих, у яких відмічали значні гемореологічні порушення.

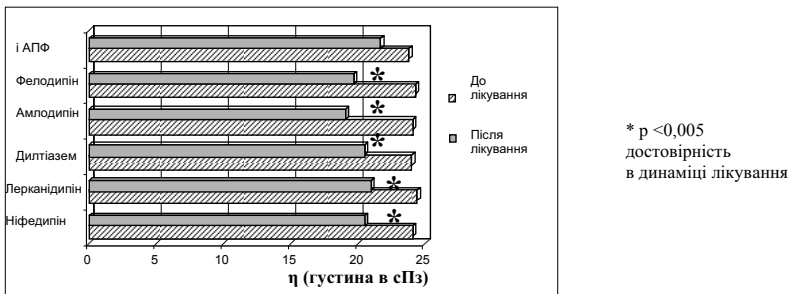


Рис. 6.6.1. Зміна густини крові у хворих на АГ із ІХС під впливом терапії

Таким чином, у хворих АГ з ІХС, відбувались η η гемореологічні порушення. Ступінь цих порушень залежить від особливостей клінічного перебігу хвороби. Найбільш виражені зміни ми спостерігали у хворих АГ з стенокардією напруження ШФК.

Терапія антагоністами кальцію позитивно впливає на гемореологічні порушення – призводить до зменшення густини крові (рис.6.6.1), зниження агрегаційної здатності еритроцитів та гіперкоагуляційного синдрому.

Вираженість позитивного впливу терапії АК залежала від глибини гемореологічних порушень, і максимальне зниження густини крові на 12,2 % відмічалось у хворих на АГ II ст., асоційованою із ІХС, стенокардією ШФК. Показник об'ємної концентрації еритроцитів не змінювався. Найбільша частота гемокорегуючого ефекту зустрічалась серед пацієнтів із гемореологічними порушеннями, які отримували амлодипін (85 %) і фелодипін (87 %), рідше, але з однаковою частотою у ніфедипіну, лерканидипіну, дилтіазему – 70 %-74 % ($p < 0,05$).

Подібна картина спостерігалась в кінці 6-місячного та 1,5-річного термінів лікування. У 45 хворих з позитивним антиангінальним та антигіпертензивним ефектом, але з відсутнім ергометричним ефектом відмічали позитивний гемореологічний результат. Покращення реологічних властивостей крові під впливом терапії АК є складовою її клінічної ефективності, по-скільки в механізмі дії цих препаратів не останню роль відіграє вплив на агрегатний стан крові [91,140,169,170,171]).

Виявлені зміни реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС, після лікування АК, супроводжувались встановленою позитивною динамікою з боку показників плазмового гемостазу (рис. 6).

Ці нові антагоністи кальцію виявили досить високу гемореологічну активність. Це можна пояснити тим, що в механізмі дії цих препаратів не останню роль відіграють і вказані їх ефекти. Ми знайшли деяке пояснення цьому в літературі і воно стосується, в першу чергу, процесу агрегації тромбоцитів [383,91,482,298,

400,331,353,382]. Деякі автори цей ефект пов'язують з концентрацією фібриногену і виводять певну залежність [378, 233,91].

Аналогічні дані щодо покращення реологічних властивостей крові при застосуванні антагоністів кальцію наводяться і в інших роботах [572,353,190, 368,494,482,349].

6.7. Показники плазмово-тромбоцитарного гемостазу у хворих на АГ із ІХС в динаміці лікування антагоністами кальцію

Покращення реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС, після лікування АК, супроводжувалось позитивною динамікою показників плазмового гемостазу (табл.6.7.1).

Гемостазіологічним зрушенням в формуванні ІХС, ініціації ГКС традиційно приділялась неабияка увага [68,70,71,72], проте обмаль публікацій присвячено питанням варіабельності їх змін під впливом антикоагулянтної терапії, сучасні підходи до якої кардинально змінилися останніми роками. Відсутність даних щодо впливу антагоністів кальцію на плазмовий гемостаз спонукали нас на обстеження хворих із стабільною ІХС яким під час лікування призначалися антагоністи кальцію.

Таблиця 6.7.1

Показники плазмового гемостазу в динаміці лікування антагоністами кальцію

Показники	До лікування амлодипіном n=25	Після лікування амлодипіном n=25	До лікування лерканідипіном n=25	Після лікування лерканідипіном n=25
АЧТЧ с.	27,53±10,46	57,97±14,0 p=0,24	35,72±4,63	54,55±5,25 p<0,003
ПТЧ с.	16,63±4,46	16,73±3,71 p=0,33	16,76±4,60	28±2,31 p<0,01
ТЧ с.	14,52±2,24	14,38±2,79 p=0,93	14,04±2,67	18,95±2,94 p<0,05
ФГ г/л	3,21±0,88	3,0±0,94 p=0,77	3,2±0,93	2,5±0,58 p<0,07

АГ-III%	78,57±6,43	76,25±4,79 p=0,46	83,2±9,60	84,0±5,77 p=0,48
ПС %	81,29±7,39	82,25±8,42 p=0,60	85,2±7,01	87±5,77 p=0,42
ФАК хв.	348,57±87,83	287,5±134,5 p=0,92	262±133,3	212,5±37,53 p=0,33
ХЗФА хв..	14,71±9,34	11,5±5,8 p=0,33	11,6±3,29	13,97±0,05 p=0,36
ПГ %	77,29±7,85	79,25±9,91 p=0,48	86±13,55	87,5±10,97 p=0,23

P-достовірність в динаміці лікування

Для з'ясування патогенетичного впливу АК на плазмовий гемостаз у хворих із стабільною ІХС, із АГ як найбільш поширеного із асоційованих захворювань, вивчено динаміку змін показників плазмового гемостазу під час госпіталізації та на 10 добу з моменту початку лікування у 70 пацієнтів. Оцінювались показники плазмового гемостазу у 25 хворих на ІХС із АГ, які отримували амлодипін (1-а група), у 25 хворих на ІХС із АГ, які отримували лерканідипін (2-а група). Контрольну групу склали 20 осіб із стабільним перебігом ІХС, асоційованою АГ, які отримували референтний препарат кандесартан. Іншої антикоагулянтної терапії хворі до обстеження і під час лікування не отримували, з метою вторинної профілактики в усіх групах хворих застосовувався аспірин в дозі 100 мг.

Були виявлені неоднозначні зміни різних ланок плазмового гемостазу під час проведеного лікування різними АК. Так, внаслідок проведеного лікування в 1 і 2 групах відмічалось подовження АЧТЧ, який характеризує внутрішній шлях згортання крові. В той час як в контрольній групі при динамічному спостереженні не були відмічені коливання з боку АЧТЧ. Найбільш виразних змін АЧТЧ зазнавав у хворих ІХС із АГ (1група), так АЧТЧ при лікуванні амлодипіном подовжувався із 27,53±10,46 с до 57,97±14,0 с, що було на 52,6% більшим від вихідного рівня,

однак це не носило ознак достовірності. У хворих ІХС із АГ, які отримували лерканідипін (2 група) хоча різниця АЧТЧ впродовж динамічного лікування дещо поступалась такій в першій групі, проте на 34,6% ($p < 0,003$) була достовірно вищою під час динамічного спостереження. Все це свідчить про ініціацію гіпокоагуляційного стану за внутрішнім його шляхом згортання крові, що схоже екзогенному застосуванню антикоагулянтів, або пояснюється достатньою кількістю природних антикоагулянтів.

У групі контролю не відмічались зміни з боку протромбінового часу (ПТЧ) і тромбінового часу (ТЧ). Односпрямовано помірними видалились зміни ПТЧ і ТЧ в 2 групі хворих. Натомість у групі хворих ІХС із АГ, які отримували амлодипін (1-а група) ці показники не підлягали суттєвим змінам. Так, аналіз ПТЧ, який характеризує злиття зовнішнього і внутрішнього шляхів згортання крові і перетворення протромбіну у тромбін був подовжений у групі хворих, яким застосовували лерканідипін на 40,2% ($p < 0,05$). В 2 групі ТЧ, як заключний етап процесу згортання крові, перетворення фібриногену в фібрин під впливом тромбіну, подібно ПТЧ мав схожі зміни і подовжувався достовірно на 26,0% ($p < 0,01$).

Більш динамічними виявились зміни рівня ФГ. У обох групах обстежених хворих рівень ФГ був вищим при госпіталізації в порівнянні з 10 днем застосування АК Проте ця відмінність обох груп не виявилась достовірною. Так, ФГ на 21,9% ($p < 0,07$) зменшувався в групі застосування лерканідипіну і лише на 6,6% в групі застосування амлодипіну (рис.6.7.1).

Динамічних змін з боку ФГ у групі контролю не простежувалось.

В групах обстежених хворих на ІХС із АГ фібринолітична активність крові характеризувались найбільшою депресією фібринолізу в перші дні госпіталізації, натомість на 10-у добу лікування АК відмічались односпрямовані зміни. На фоні лікування АК дещо більш активнішою була ФАК при застосуванні лерканідипіну порівняно з групою застосування амлодипіну. Відповідно

відмічалось вкорочення часу еуглобулінового лізису на 19,5% (2 група) порівняно до вкорочення на 17,5% (1 група). Більша активність щодо системи фібринолізу у 2 групі пояснює і вищий відсоток пацієнтів у яких був вкорочений час еуглобулінового лізису (ЧЕЛ). Щодо ФАК у групі контролю, то динамічних змін не відмічено. Стосовно контактного фібринолізу, то слід відмітити різноспрямованість їх змін у групах обстежених хворих. Так, в групі застосування амлодипіну ХЗФА вкорочувався на 21,8% ($p=0,33$), тобто з $14,71 \pm 9,34$ хв до $11,5 \pm 5,8$ хв. Напроти більшого пригнічення ХЗФА зазнавав у хворих 2-ї групи. Так контактний фібриноліз подовжувався у групі застосування лерканідипіну з $11,6 \pm 3,29$ хв до $13,97 \pm 0,05$ хв ($p=0,36$), що склало 17%. Таким чином, у 2-ій групі хворих в ході проведеного лікування активність системи фібринолізу хоча й не носила статистично достовірних змін, проте відсоток хворих у яких був відмічений більш активний фібриноліз був вищим серед обстежених груп.

Не істотними видались коливання рівня плазміногену (ПГ) у групах обстежених хворих. Вивчення рівня ПГ, який також характеризує систему фібринолізу, встановило в обох групах стабільної ІХС дещо вищими абсолютні значення на 10-у добу лікування порівняно до госпіталізації. Таке незначне гальмування природньої активації ПГ, на фоні активного фібринолізу може свідчити про дещо вищий його інгібіторний потенціал, що може індукувати гіперкоагуляцію або бути вираженням адаптивної реакції на активний фібриноліз. При дослідженні рівнів коливання ПГ спостерігалися однонаправлені зміни. Так, в групі застосування амлодипіну рівень ПГ збільшився на 2,47% на 10 добу госпіталізації, тобто з $77,29 \pm 7,85$ до $79,25 \pm 9,91$ ($p=0,48$), а в групі застосування лерканідипіну на 1,7% з $86 \pm 13,55$ до $87,5 \pm 10,97$ ($p=0,23$).

Інтерпретація показників антикоагулянтної системи не встановила істотних динамічних змін щодо активності АТ III і протеїну С (ПС) в групах порівняння.

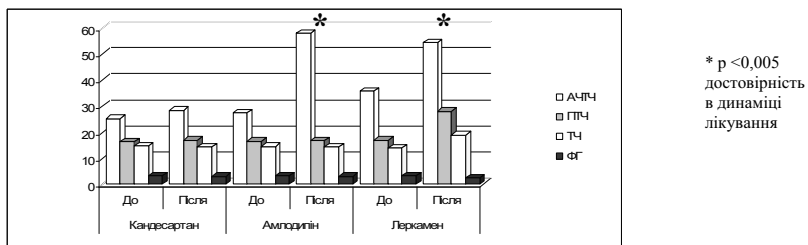


Рис. 6.7.1. Показники плазмового гемостазу в динаміці лікування АК

Таким чином відмічений вплив лерканідипіну на внутрішні і зовнішні етапи згортання крові. В ході проведеного обстеження в цій групі хворих на 10 добу лікування відмічено тенденцію активації системи фібринолізу і зростання відсотку хворих у яких фібриноліз був активний. Проте терапія лерканідипіном не впливала на природні антикоагулянти, рівень активності АТ III і протеїна С (ПС) змінювався неістотно. Під час лікування амлодипіном то достовірних змін з боку різних ланок системи плазмового гемостазу не було досягнуто, проте простежувалась тенденція активація фібринолітичної активності крові і внутрішнього шляху системи згортання крові.

При лікуванні АК встановлені зміни з боку тромбоцитарного гемостазу вказуючи на присутній антитромбоцитарний ефект, супроводжувались зростанням часу спонтанної агрегації тромбоцитів в 12,3 рази ($p < 0,003$) з $0,27 \pm 0,07$ до $3,33 \pm 0,08$ та достовірним зменшенням кількості тромбоцитів при індукованій агрегації тромбоцитів різними індукторами (АДФ, ристоміцином, тромбіном) відповідно з $211,14 \pm 15,25$ до $183,17 \pm 23,9$ ($p < 0,004$); $230,14 \pm 33,46$ до $192,33 \pm 42,39$ ($p < 0,03$); $226,0 \pm 25,23$ до $183,6 \pm 46,24$ ($p < 0,0001$). На фоні лікування АК при ристоміциновій агрегації зростала ступінь агрегації тромбоцитів з $37,49 \pm 5,43$ до $46,88 \pm 10,42$ ($p < 0,03$), а швидкість тромбініндукованої агрегації подовжувалась в 1,3 рази ($p < 0,03$) із $8,79 \pm 4,52$ до $16,76 \pm 12,67$ ($p < 0,03$). Дані змін з боку тромбоцитарного гемостазу представлені табл. 6.7.2.

Таблиця 6.7.2.

Зміни тромбоцитарної активності під впливом АК

Агрегація тромбоцитів	До лікування	Після лікування	P
Ступінь спонтанної агрегації, в %	10,5 ± 5,3	10,49 ± 2,26	
Час спонтанної агрегації, в хв.	0,27 ± 0,07	3,33 ± 0,08	0,003
К-ть тромбоцитів x 109/л	198,86 ± 45,07	180,43 ± 62,02	
Швидкість спонтанної агрегації, в од. екст/хв.	5,30 ± 2,37	6,5 ± 2,31	
Ступінь АДФ агрегації тромбоцитів, в %	43,74 ± 10,25	50,9 ± 17,79	
Час агрегації, в хв.	0,22 ± 0,08	0,14 ± 0,04	
К-ть тромбоцитів x 109/л	211,14 ± 15,25	183,17 ± 23,9	0,01
Швидкість агрегації, в од.екст/хв.	25,46 ± 10,55	22,57 ± 8,86	
Ступінь агрегації тромбоцитів ристоміцином, в %	37,49 ± 5,43	46,58 ± 10,42	0,03
Час агрегації, хв.	0,18 ± 0,10	0,27 ± 0,02	0,05
К-ть тромбоцитів x 109/л	230,14 ± 33,46	192,33 ± 42,39	0,03
Швидкість агрегації, в од.екст/хв.	18,64 ± 6,32	18,91 ± 6,10	
Ступінь агрегації тромбоцитів тромбіном, в %	33,34 ± 9,99	37,37 ± 15,51	
Час агрегації, хв.	0,18 ± 0,10		
К-ть тромбоцитів x 109/л	226,00 ± 25,23	183,6 ± 46,24	0,001
Швидкість агрегації, в од. екст/хв.	8,79 ± 4,52	16,76 ± 12,67	0,03

Аналіз результатів тромбоцитарно-плазмовео гемостазу встановив, що у хворих на АГ із ІХС одним із основних патофізіологічних механізмів формування і прогресування АГ, поєднаної із ІХС є дисбаланс системи тромбоцитарно-плазмовео гемостазу. Виявлена гіперкоагуляція підтримується більшою активністю

зовнішнього шляху згортання крові, зростаючою спонтанною і індукованою агрегацією тромбоцитів, депресією фібринолізу, виснаженням антикоагулянтної активності та погіршенням рідинних властивостей крові.

Серед застосованих АК були виявлені антикоагулянтні, фібринолітичні, антитромбоцитарні властивості та встановлено, що АК володіють гемокорегуючою дією. Всі АК покращують реологічні властивості крові. Ранній гіпокоагуляційний ефект АК, обумовлений впливом на зовнішній, так і внутрішній механізми згортання крові, з більшим відсотком хворих із активним фібринолізом відмічається у леркандипіну. Активність контактної фази фібринолізу покращує амлодипін. Найбільший гемокорегуючий вплив справляє фелодипін. Антитромбоцитарний ефект всіх АК супроводжується достовірним зменшенням кількості тромбоцитів, зростанням часу спонтанної агрегації тромбоцитів, ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів, індукованої ристоміцином та тромбіном.

Враховуючи наші дані і дані літературного огляду можна стверджувати, що досліджені нами препарати являють собою потужні гемокорегуючі засоби, що потрібно враховувати в клінічній практиці.

РОЗДІЛ 7.

СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ ІХС ПРИ ТРИВАЛОМУ ЛІКУВАННІ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІЮ

У цьому розділі наводимо дані результатів вивчення впливу тривалого лікування антагоністами кальцію на показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію асоційовану із ІХС.

7.1. Стан ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС до лікування

У зв'язку з провідною роллю порушень ліпідного обміну в патогенезі артеріальної гіпертензії та ІХС, в останні роки продовжують вивчати особливості цих порушень та відхилень у хворих з різними клінічними формами хвороби та можливостей їх фармакологічних корекцій. В цьому підрозділі наводимо результати вивчення ліпідного обміну у хворих на АГ асоційовану із ІХС до лікування.

Аналіз показників порушення ліпідного обміну до лікування підтверджує їх залежність від важкості перебігу АГ із ІХС (табл. В :7.1.1).

У хворих на АГ із стенокардією напруження ІІ ФК збільшувався рівень ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ та ІА у порівнянні з контрольною групою (здоровими). У хворих АГ з ІХС стенокардією напруження ІІ ФК спостерігали аналогічну динаміку показників ліпідного обміну: збільшувався рівень ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ та ІА, а рівень ХСЛПВЩ, практично, не змінювався.

Встановлено, що у хворих на АГ із ІХС показники ЗХС переважають над аналогічними у здорових. Це підвищення відбува-

лось за рахунок збільшення ХСЛПНЩ і ХСЛПДНЩ у цих хворих. Показник ІА і співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ у них також були підвищені.

В таблиці В 7.1.2 наведено результати вивчення показників ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС в залежності від особливостей гемодинамічного забезпечення, тобто від типу гемодинаміки до початку лікування антагоністами кальцію. Аналіз величин показників ліпідного обміну у хворих з еукінетичним, гіперкінетичним та гіпокінетичним типом кровообігу показав практичну їх однотипність. Суттєвої різниці в величинах ЗХС, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, ІА, ХСЛПВЩ, співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ не виявлено.

Аналіз стану ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС за анамнестичними даними (до лікування АК) не виявив суттєвої різниці.

Аналогічну картину показників ліпідного обміну спостерігали у групі хворих на АГ із ІХС, яким проводили стандартне лікування. Глибина порушень ліпідного обміну у хворих залежить від важкості перебігу хвороби, і функціонального класу стенокардії ІХС.

Таким чином, проаналізувавши стан ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС до лікування, констатуємо наявність гіперліпідемічних порушень, в основному, у хворих з важким перебігом (тобто, у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІІ ФК і частини хворих з стенокардією ІІ ФК). Це виражалось в підвищенні показників ЗХС, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ та ІА, зменшенні ХСЛПВЩ. Ми не виявили порушень ліпідного обміну в залежності від особливостей гемодинаміки, тобто від типу кровообігу.

7.2. Стан ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні ніфедипіном

В цьому підрозділі наводимо дані вивчення впливу тривалого лікування ніфедипіном на показники ліпідного обміну у 70 хво-

рих на АГ із ІХС. В таблиці В: 7.2.1 наводимо дані впливу терапії хворих на АГ із ІХС ніфедипіном в кінці 10-тижневого терміну курсового лікування.

Аналізуючи дані таблиці, відмічаємо позитивний вплив терапії ніфедипіном на ліпідний обмін. Це виражалось у зниженні величин ЗХС- з 6,41 до 6,10 ммоль/л, ($p < 0,05$), ТГ з 2,01 до 1,65 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,60 до 3,40 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ з 0,90 до 0,70 ммоль/л, ($p > 0,05$), ІА з 3,45 до 3,61, ($p < 0,05$) та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,02 до 3,61, ($p < 0,05$). Показник ХСЛПВЩ суттєво не змінювався. Зрозуміло, що така динаміка показників ліпідного обміну після лікування ніфедипіном залежить від ступеню наявних дисліпедимічних проявів.

В таблиці В:7.2.2 наводимо аналогічний аналіз впливу терапії ніфедипіном на показники ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС в залежності від важкості протікання хвороби. Так у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження ІІ ФК рівень ЗХС знизився з 6,03 до 5,10 ммоль/л, ($p < 0,05$), а у хворих з стенокардією напруження ІІІФК, ЗХС зменшився з 7,20 до 5,90 ммоль/л, ($p < 0,05$). Це супроводжувалось зниженням ХСЛПНЩ з 3,35 до 2,97 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих стенокардією напруження ІІ ФК і з 4,01 до 3,0 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження ІІІ ФК. Тобто, найбільш виражену ліполітичну дію відмічали у пацієнтів АГ з стенокардією напруження ІІІ ФК.

Таким чином, терапія ніфедипіном протягом 10 тижнів значно покращує ліпідний спектр у хворих на АГ із ІХС як стенокардією напруження ІІІ ФК, так і у хворих на АГ із ІХС стенокардією напруження ІІ ФК. Це виражається у зменшенні показників ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ та ІА. Показник співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ також знижувався. Все це свідчить про ліполітичні властивості ніфедипіну при 10-тижневому курсі лікування.

Аналогічну динаміку показників ліпідного обміну спостерігали і в кінці 6-місячного терміну лікування хворих на АГ із ІХС (табл.В : 7.2.3).

Показники ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ та ІА мали позитивну динаміку, яка проявлялась у зниженні величин ЗХС- з 6,41 до 6,13 ммоль/л, ($p < 0,05$), ТГ з 2,01 до 1,70 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,60 до 3,37 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ з 0,90 до 0,72 ммоль/л, ($p < 0,05$), ІА з 3,45 до 3,20, ($p < 0,05$) та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,02 до 4,00, ($p < 0,05$). В показниках ХСЛПВЩ і співвідношенні ЗХС/ХСЛПВЩ відмічали позитивну тенденцію.

В таблиці В: 7.2.4 наводимо аналіз показників ліпідного обміну під впливом лікування ніфедипіном у хворих на АГ із ІХС в залежності від важкості хвороби.

Позитивний вплив курсового лікування проявлявся у зниженні показників ЗХС за рахунок зниження ХСЛПНЩ і ХСЛПДНЩ. Так у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження ІІ ФК рівень ЗХС знизився з 6,00 до 5,30 ммоль/л, ($p < 0,05$), а у хворих з стенокардією напруження ІІІФК, ЗХС зменшився з 7,20 до 6,20 ммоль/л, ($p < 0,05$). Це супроводжувалось зниженням ХСЛПНЩ з 3,35 до 3,00 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих стенокардією ІІФК і з 4,01 до 3,70 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження ІІІ ФК. Показник ХСЛПДНЩ у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІФК зменшувався з 0,89 до 0,76 ммоль/л, ($p < 0,05$), а у пацієнтів з стенокардією напруження ІІІФК з 1,10 до 0,81 ммоль/л, ($p < 0,05$). Тобто, найбільш виражену ліполітичну дію відмічали у пацієнтів АГ з стенокардією напруження ІІІ ФК.

При цьому показники ХСЛПВЩ та ІА мали тенденцію до зниження як у пацієнтів на АГ з стенокардією напруження ІІ, так і АГ з стенокардією ІІІ ФК.

Відповідно, подібну динаміку показників ліпідного обміну спостерігали і при аналізі віддалених результатів лікування хворих на АГ з ІХС (табл. В :7.2.5).

Покращення ліпідного спектру у хворих АГ з ІХС після тривалої терапії виражалось у зменшенні величин ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, і ХСЛПДНЩ. Проте, у хворих на АГ з стенокардією

напруження III ФК величини ІА, ХСЛПВЩ та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ залишилось без суттєвих змін.

Аналізуючи ці дані відмічаємо, що більш суттєве покращення показників ліпідного обміну було у хворих на АГ асоційовану із стенокардією напруження III ФК. Це пояснюється порушенням обміну ліпідів і ліпопротеїдів, яке було зумовлено і обтяжено супутньою ішемічною хворобою, що виражалось у більш високих показниках ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ та ХСЛПДНЩ.

Аналіз впливу курсового лікування ніфедипіном на ліпідний обмін у хворих АГ з ІХС, в залежності від типів кровообігу різниці не виявив.

Підсумовуючи вищесказане, відмічаємо позитивний (ліпідокорегуючий) вплив терапії ніфедипіном як при його курсовому, так і при довготривалому прийомі. Це виражалось у зниженні показників ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, ІА та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ. Ступінь цього позитивного впливу залежав від початкових ліпідних розладів і максимально був виражений у хворих АГ з стенокардією напруження III ФК.

7.3. Стан ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію із стенокардією при тривалому лікуванні лерканідипіном

В цьому підрозділі розглянуто дані вивчення впливу тривалої терапії лерканідипіном на показники ліпідного обміну у 73 хворих на АГ із ІХС.

Терапія лерканідипіном протягом 10 тижнів значно покращувала ліпідний спектр, наближуючи його до спектру здорових, що виражалось у зниженні таких величин ліпідного обміну, як ЗХС- з 6,50 до 6,23 ммоль/л, ($p < 0,05$), ТГ з 2,21 до 1,67 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,67 до 3,42 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ з 0,95 до 0,74 ммоль/л, ($p > 0,05$), ІА з 3,52 до 3,31, ($p < 0,05$) та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,17 до 3,69, ($p < 0,05$). Показник ХСЛПВЩ суттєво не змінювався (таблиця В: 7.3.1). Зрозумі-

міло, що така динаміка показників у цих хворих могла бути виражена неоднаково.

В таблиці В:7.3.2 наведено дані впливу курсової терапії лерканідипіном на ліпідний обмін у хворих в залежності від важкості протікання хвороби. Було відмічено, що маркери ліпідного обміну ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, ІА та ЗХС/ХСЛПВЩ мали позитивну динаміку як у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІ, так і ІІІ ФК. Аналізуючи дані таблиці треба відмітити, що як у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІ ФК, так і ІІІ ФК, показники ліпідного обміну мали позитивну динаміку). Так у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження ІІ ФК рівень ЗХС знизився з 6,20 до 5,40 ммоль/л, ($p < 0,05$), а у хворих з стенокардією напруження ІІІФК, ЗХС зменшився з 7,10 до 6,60 ммоль/л, ($p < 0,05$). Це супроводжувалось зниженням ХСЛПНЩ з 3,45 до 3,10 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІФК і з 4,02 до 3,54 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження ІІІ ФК. Тобто, найбільш виражену ліполітичну дію відмічали у пацієнтів на АГ із стенокардією напруження ІІІ ФК. Таким чином, терапія хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС лерканідипіном протягом 10-тижневого курсу викликає позитивні зміни ліпідного обміну, тобто проявляє ліполітичний ефект.

Подібну динаміку показників ліпідного обміну спостерігали і в кінці 6-8-місячного та тривалого термінів лікування хворих табл. В: 7.3.3).

Було відмічено, що тривала терапія хворих на АГ із ІХС (протягом 6- місяців) позитивно впливає на ліпідний обмін у цих пацієнтів, що виражалось у зменшенні таких величин як ЗХС - з 6,50 до 6,28 ммоль/л, ($p < 0,05$), ТГ з 2,21 до 1,75 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,67 до 3,47 ммоль/л, $p < 0,05$, ХСЛПДНЩ з 0,95 до 0,73 ммоль/л, ($p > 0,05$), ІА з 3,52 до 3,31 та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,17 до 3,54, ($p < 0,05$).

Таким чином, тривала терапія хворих на артеріальну гіпертензію асоційовану із ІХС лерканідипіном визиває позитивні (лі-

політичні) зміни в ліпідному обміні цих пацієнтів. Це виражається в зменшенні показників ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, ІА та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ. Цей нормалізуючий вплив найбільш виражений у хворих з гіперліпідемічним синдромом, який ми констатуємо до початку лікування і який ми відмічали в основному у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІФК.

7.4. Показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС при тривалому лікуванні дилтіаземом

В цьому підрозділі наведено дані, що стосуються вивчення впливу тривалого лікування дилтіаземом на показники ліпідного обміну у 74 хворих на АГ асоційовану із ІХС.

В таблиці В:7.4.1 наведено дані впливу лікування дилтіаземом на показники ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС.

Наведені дані підтверджують, що терапія дилтіаземом протягом 10-тижневого терміну лікування хворих на АГ із ІХС значно покращує ліпідний обмін, наближуючи його до показників здорових людей. Ліполітичний ефект виражався у зниженні таких маркерів ліпідного обміну, як ЗХС- з 6,60 до 6,20 ммоль/л, ($p < 0,05$), ТГ з 2,31 до 1,74 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,81 до 3,47 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ з 0,98 до 0,77 ммоль/л, ($p > 0,05$), ІА з 3,67 до 3,39, ($p < 0,05$) та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,22 до 3,71, ($p < 0,05$). Показник ХСЛПВЩ суттєво не змінювався.

Вказана динаміка ліпідного обміну у хворих АГ з ІХС могла залежати й від інших особливостей перебігу хвороби, зокрема – від важкості асоційованої ІХС.

В таблиці В :7.4.2 наведено дані щодо впливу 10-тижневого курсу лікування хворих АГ з ІХС дилтіаземом на показники ліпідного обміну в залежності від важкості перебігу ІХС, тобто від функціонального класу.

Аналізуючи дані таблиці треба відмітити, що як у хворих АГ з стенокардією напруження ІІФК, так і ІІІФК, показники ліпід-

ного обміну мали позитивну динаміку). Так у хворих на АГ поєднану із стенокардією II ФК рівень ЗХС знизився з 6,10 до 5,61 ммоль/л, ($p < 0,05$), а у хворих з стенокардією напруження III ФК, ЗХС зменшився з 7,05 до 6,70 ммоль/л, ($p < 0,05$). Це супроводжувалось зниженням ХСЛПНЩ з 3,51 до 3,20 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих стенокардією II ФК і з 4,13 до 3,77 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження III ФК, значення яких наближались до показників здорових людей.

Аналогічну динаміку показників ліпідного обміну відмічали і в кінці 6-місячного та 1,5 річного термінів лікування хворих дилтіаземом (табл. В: 7.4.3).

Так в кінці 6-місячного терміну лікування показники ліпідного обміну покращувались, абсолютні їх величини зменшувались. Відмічали зниження величин ЗХС з 6,60 до 6,15 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,81 до 3,50 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ з 0,98 до 0,75 ммоль/л, ($p > 0,05$), ТГ з 2,31 до 1,80 ммоль/л, ($p < 0,05$), ІА з 3,67 до 3,77, ($p < 0,05$), та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,22 до 3,77, ($p < 0,05$).

Подібна динаміка показників ліпідного обміну спостерігалась і наприкінці тривалого лікування.

Показники ЗХС, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, ІА та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ значно зменшувались. Відмічали зниження величин ЗХС з 6,60 до 6,24 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,81 до 3,58 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ з 0,98 до 0,85 ммоль/л, ($p > 0,05$), ТГ з 2,31 до 1,87 ммоль/л, ($p < 0,05$), ІА з 3,67 до 3,33, ($p < 0,05$), та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,22 до 3,80, ($p < 0,05$). Показник величини ХСЛПВЩ суттєво не змінювався.

Отже, як під час 10-тижневого, так і в кінці 6-місячного та 1,5 річного термінів лікування, відмічаємо однонаправленість показників ліпідного обміну, що виражається у зниженні гіперліпідемії, тобто позитивними змінами ліпідного обміну. Показники ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ІА та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ знижувались, в той час як величини ХСЛПВЩ і ХСЛПДНЩ практично, не змінювались.

Таким чином, терапія хворих АГ з ІХС дилтіаземом призводить до позитивних змін ліпідного обміну, що виражається у зниженні показників ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ІА та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ. Цей ліпідонормалізуючий ефект проявляється і при тривалому лікуванні дилтіаземом.

7.5. Вплив тривалої терапії амлодипіном на показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з ІХС

В цьому підрозділі наводимо результати вивчення впливу тривалого лікування амлодипіном на показники ліпідного обміну у хворих на АГ асоційовану із ІХС.

В таблиці В: 7.5.1 представлені результати лікування хворих на АГ із ІХС амлодипіном протягом 10 тижнів. Терапія призводила до позитивних змін в ліпідному обміні, що виражалось у зниженні показників величин ЗХС з 6,50 до 6,17 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,75 до 3,35 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ з 0,99 до 0,72 ммоль/л, ($p < 0,05$), ТГ з 2,17 до 0,72 ммоль/л, ($p < 0,05$), ІА, з 3,53 до 3,22, ($p < 0,05$), та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,22 до 3,70, ($p < 0,05$).

Це підтверджує і аналіз впливу терапії амлодипіном на показники ліпідного обміну в залежності від важкості протікання супутньої ІХС. Тобто від функціонального класу супутньої стенокардії (табл. В: 7.5.2). Так у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження II ФК рівень ЗХС знизився з 6,10 до 5,20 ммоль/л, ($p < 0,05$), а у хворих на АГ з стенокардією III ФК, ЗХС зменшився з 7,05 до 6,30 ммоль/л, ($p < 0,05$). Це супроводжувалось зниженням ХСЛПНЩ з 3,30 до 3,02 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих з стенокардією II ФК і з 4,11 до 3,74 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження III ФК.

Подібну динаміку показників ліпідного обміну спостерігали і в кінці 6-місячного терміну лікування хворих табл. В: 7.5.3).

Відмічаємо зниження величин ЗХС з 6,50 до 6,15 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,75 до 3,40 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ

з 0,99 до 0,70 ммоль/л, ($p < 0,05$), ТГ з 2,17 до 1,70 ммоль/л, ($p < 0,05$), ІА з 3,53 до 3,17, ($p < 0,05$), та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,22 до 3,80, ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що терапія амлодипіном позитивно впливає на ліпідний обмін

В кінці 1,5 річного терміну лікування відмічалась також позитивна динаміка ліпідного обміну. Відмічаємо зниження величин ЗХС з 6,50 до 6,05 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ - з 3,75 до 3,42 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ - з 0,99 до 0,71 ммоль/л, ($p < 0,05$), ТГ - з 2,17 до 1,75 ммоль/л, ($p < 0,05$), ІА - з 3,53 до 3,14, ($p < 0,05$), та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ - з 4,22 до 3,77, ($p < 0,05$).

Таким чином, як 10-тижневий курс лікування так і 6-місячний та тривалий термін лікування хворих на АГ із ІХС амлодипіном позитивно впливає динаміку показників ліпідного обміну. Це виражається в позитивній динаміці рівнів показників ЗХС, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, ІА, та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ. Це свідчить що застосування амлодипіну в лікуванні хворих на АГ із ІХС, крім антигіпертензивного, антиангінального, гемореологічного ефектів, проявляє і антиатеросклеротичну дію. Ступінь цієї дії найбільш виражена у хворих на АГ із стенокардією напруження ІІІ ФК. Вказаний ефект, підтверджений в публікаціях і інших авторів.

7.6. Вплив терапії фелодипіном на показники ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС

Терапія хворих на АГ із ІХС фелодипіном протягом 10 тижнів призводила до позитивних змін в ліпідному обміні, що виражалось у зниженні показників ЗХС, ХСЛПНЩ, ТГ, ХСЛПДНЩ, ІА та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ (Таблиця В: 7.6.1)

В таблиці В: 7.6.2 дається аналіз впливу терапії фелодипіном на показники ліпідного обміну у хворих АГ з ІХС в залежності від важкості перебігу хвороби, тобто від функціонального класу стенокардії.

Відмічаємо позитивні зміни як у хворих на АГ з стенокардією напруження ІІ ФК, так і стенокардією ІІІ ФК. Показники

ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, ІА та співвідношення ЗХС/ХСЛПВГ знижувались Так у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження ІІ ФК рівень ЗХС знизився з 6,07 до 5,30 ммоль/л, ($p < 0,05$), а у хворих з стенокардією ІІІФК, ЗХС зменшився з 7,10 до 6,50 ммоль/л, ($p < 0,05$). Це супроводжувалось зниженням ХСЛПНЩ з 3,31 до 2,99 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих стенокардією ІІФК, та з 4,15 до 3,61 ммоль/л, ($p < 0,05$), у хворих на АГ поєднану із стенокардією напруження ІІІ ФК.

Аналогічну динаміку показників ліпідного обміну спостерігали і в кінці 6-місячного та 1,5 річного термінів лікування хворих табл. В: 7.6.3).

Відмічаємо зниження величин ЗХС з 6,49 до 6,10 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,74 до 3,22 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ з 1,05 до 0,71 ммоль/л, ($p < 0,05$), ТГ з 2,13 до 1,75 ммоль/л, ($p < 0,05$), ІА з 3,61 до 3,15, ($p < 0,05$), та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,20 до 3,18, ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що терапія фелодипіном позитивно впливає на ліпідний обмін.

Як видно з даних таблиці, довготривале лікування фелодипіном покращує ліпідний спектр, що виражається зниженням ЗХС з 6,49 до 6,10 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПНЩ з 3,74 до 3,24 ммоль/л, ($p < 0,05$), ХСЛПДНЩ з 1,05 до 0,72 ммоль/л, ($p < 0,05$), ІА з 3,61 до 3,16, ($p < 0,05$), та ЗХС/ХСЛПВЩ з 4,20 до 3,70, ($p < 0,05$).

Таким чином, лікування хворих на АГ із ІХС фелодипіном призводить до позитивних змін у ліпідному обміні. Ці позитивні зміни відмічаємо як при курсовому, так і при довготривалому лікуванні. Найбільш виражена динаміка показників відмічалась у хворих на АГ, поєднану із стенокардією напруження ІІІ ФК.

7.7. Динаміка середніх рівнів показників ліпідного обміну у хворих на АГ із стенокардією, яким проводили стандартне лікування

В цьому підрозділі висвітлюються результати вивчення впливу лікування інгібітором АПФ на показники ліпідного обміну у 110 хворих на АГ із ІХС.

Серед осіб віком 35-44 роки, в кінці спостереження, виявлено зниження рівнів ЗХС і ТГ, інші показники суттєво не змінювались (табл. 7.7.1).

Треба відмітити, що терапія хворих на АГ із ІХС інгібітором АПФ проявляється тенденцією до зниження ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ у всіх вікових декадах.

На теперішній час встановлено прямий кореляційний зв'язок захворюваностю і смертністю від ССЗ, з одного боку, і рівнем холестерину в крові, з іншого, а гіперхолестеринемія, поряд з курінням, ожирінням, АГ, цукровим діабетом і віком визначена головним предиктором розвитку атеросклерозу і його ускладнень. Підтвердження прогностичного значення гіперхолестеринемії отримано за результатами багато центрових досліджень, насамперед таких як MRFIT (Multiple Risk Factor Inttvention Trial) та Seven Countries Study, згідно з якими на великих популяціях продемонстровано зростання абсолютних і відносних характеристик смертності від рівня загального холестерину.

Таблиця 7.7.1

Динаміка показників ліпідного обміну в групі хворих 35-76 років в ммоль/л

Вік в роках	Показники	До лікування (M+m)	Після лікування (M+m)
35-44 n=39	ЗХС	6,27±0,08	6,10±0,09*
	ТГ	2,15±0,06	2,00±0,05*
	ХСЛПВЩ	1,51±0,05	1,59±0,04
	ХСЛПНЩ	3,72±0,11	3,70±0,12
	ХСЛПДНЩ	1,04±0,08	0,99±0,11
	ІА	3,60±0,10	3,50±0,11
45-54 n=32	ЗХС	6,30±0,09	6,25±0,10
	ТГ	2,27±0,05	2,22±0,06
	ХСЛПВЩ	1,52±0,04	1,50±0,03
	ХСЛПНЩ	3,77±0,12	3,64±0,11
	ХСЛПДНЩ	1,07±0,09	1,03±0,08
	ІА	3,70±0,15	3,60±0,21

55-76- n=39	ЗХС	6,50±0,18	6,55±0,20
	ТГ	2,40±0,06	2,33±0,07
	ХСЛПВЩ	1,51±0,05	1,50±0,05
	ХСЛПНЩ	3,71±0,10	3,72±0,12
	ХСЛПДНЩ	1,00±0,06	1,05±0,07
	ІА	3,75±0,18	3,74±0,20

Визначальну роль у створенні концепції факторів ризику зіграло Фремінгемське дослідження, його підходи стали підґрунтям для розробки концепції заходів як первинної, так і вторинної профілактики ССЗ.

Дослідження останніх років виявили, що поряд з гіперхолестеринемією цілий ряд інших порушень ліпідного спектру, також є факторами ризику. Це можна віднести до гіпертригліцеридемії і низького рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові. ЛПВЩ прийнято вважати антиатерогенним фактором. Низькі концентрації ХСЛПВЩ можуть бути пов'язані, не тільки з раннім розвитком атеросклерозу, а також із погіршенням прогнозу в осіб, що вже мають ССЗ. Головна особливість факторів ризику полягає в тому, що вони, як правило підсилюють дію один одного, тобто при наявності двох факторів ризику ймовірність розвитку атеросклерозу збільшується не в 2, а в 3 і більше разів. Відповідно будь – яка стратегія профілактики припускає комплексний вплив на всі фактори ризику, які є у хворого, а інтенсивність втручання і цільові рівні показників (загального холестерину, ЛПНЩ, ТГ, залежать від сумарного абсолютного ризику розвитку атеросклерозу. З гляду на це стратифікація ризику і визначення найближчого і віддаленого прогнозів у конкретного пацієнта має першорядне значення для вибору методу впливу на дисліпідемії.

У третій версії рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК), опублікованих у 2003 р. – «Європейські рекомендації з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці» - велику увагу приділено питанням гіперхолестеринемії і цільових рівнів холестерину залежно від категорій ризику.

Серед нововведень важливе місце посідає система оцінки ризику SCORE, графічне зображення якої нагадує шкалу з кольоровими квадратиками, прийняту в 1998 р. Створено два варіанти таблиць для країн з низьким і високим рівнем ризику ССЗ. В Україні, на жаль застосовується останній варіант. Крім того, на відміну від попередньої версії рекомендацій, у якості основного прогностичного критерію виступає не ризик розвитку основних коронарних подій, а ймовірність тільки фатальних серцево-судинних подій, тобто смерті від будь-якого ССЗ у найближчі 10 років життя пацієнта. За високий ризик прийнята цифра 5% і більше. У молодих пацієнтів крім визначення ризику на найближчі 10 років, пропонується оцінювати ризик при проекції поєднання ризику на вік 60 років.

На сьогодні ефективність ліпідознижувальної терапії у зменшенні кількості ускладнень і смертності від коронарної патології доведена для широкого спектра пацієнтів при проведенні первинної (WOSCOPS, AFCAPS, ALLHAT – LLT, ASCOT- LLA, CARDS) і вторинної профілактики (CARE, LIPID, YPS, IDEAL, TNT). Доцільність активного впливу на дисліпідемії підтверджують недавні дослідження, що показали переваги агресивної ліпідознижувальної терапії поряд з коронарною ангіопластиком (AVERT), а також отримані докази можливості досягнення регресу атеросклеротичних бляшок шляхом застосування агресивної ліпідознижувальної терапії (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006).

Ефективність застосування ліпідознижувальних препаратів пов'язана з поліпшенням функції ендотелію, стабілізацією атеросклеротичної бляшки, гальмуванням чи регресом атеросклерозу. Медикаментозне лікування дисліпідемій передбачає використання чотирьох груп препаратів: інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази)-статинів (ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин); секвестрантів жовчних кислот (холестирамін, коlestипол); нікотинової кислоти (ніацин, ендурацин); фібратів (гемфіброзіл, безофібрат, фенофібрат).

Враховуючи все вищеописане, нами проведено лікування хворих на АГ з ІХС з підвищеними маркерами ліпідного обміну препаратами, механізм дії яких пояснювався в основному їх гемодинамічними ефектами - АК та інгібіторами АПФ з сечогінними.

Питання позитивного впливу АК на показники ліпідного обміну до сих пір залишається дискусійним. Більшість дослідників підкреслює їх метаболічну нейтральність, тобто без суттєвого впливу на показники вуглеводного та ліпідного обмінів.

У нашому дослідженні лікування хворих на АГ із ІХС інгібітором АПФ суттєво не впливало на показники ліпідного обміну, що було підтверджено основними показниками, які визначали при скринінгу через 1,5 роки.

Протягом 1,5 року ми визначали ліпідний спектр крові у одних і тих же хворих, які приймали ніфедипін, леркандипін, дилтіазем, амлодипін та фелодипін. Встановлено, що АК викликають трансформацію ліпідного обміну, що виражається у зниженні ЗХС за рахунок зниження ХСЛПНЦ, ХСЛПДНЦ, ІА та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЦ (рис. 7.1.1).

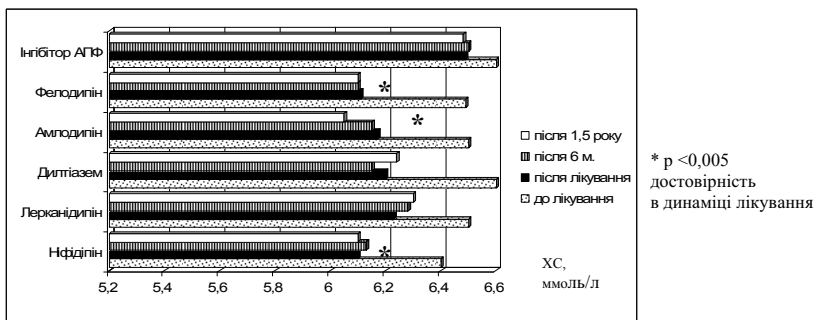


Рис. 7.1.1. Динаміка показників ліпідного обміну (ЗХС) під впливом різних видів терапії

Ми не спостерігали позитивної динаміки ХСЛПВЦ, але спостерігали зниження ХСЛПНЦ. Згідно із загальноприйнятою

холестериною теорією патогенезу атеросклерозу, така динаміка показників розцінюється як позитивна.

Враховуючи ці результати, а також літературні дані [46], які підтверджують підвищення ТГ та ХСЛПДНЩ як більш чутливе, ніж інші показники ліпідного складу, констатуємо їх позитивні зміни під впливом терапії АК.

За даними деяких авторів [147,525,535,138], в патогенезі атеросклерозу важливу роль відіграють змінені гіперхолестеринемією еритроцити, які пошкоджують як інтиму, так і мікроциркуляторне русло стінки артерії.

Атеросклероз та АГ з ІХС розвиваються і у хворих з нормальним станом ліпідів плазми крові. Встановлено, що у хворих на фоні нормоліпідемії зміни ліпідного спектру мембран еритроцитів більш виражені і характеризуються підвищенням вмісту в них ХС. На думку деяких дослідників [147,525], ці зміни в еритроцитах більш чутливі і спостерігаються раніше. Автори пояснюють це явище зниженням вмісту ХСЛПВЩ, оскільки при цьому зменшується відтік ХС з формених елементів.

Серед небагатьох робіт, присвячених вивченню ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС при лікуванні АК, ми констатуємо їх позитивну дію [8, 50,124,129,265,496,551,417]. Про ефективність АК у цих хворих відомо також з інформаційних повідомлень таких багатоцентрових мегадосліджень як VHAS, SYST-EUR, ALLHAT, CONVINCENCE, INVEST, CAMELOT.

Антиатерогенні зміни виражались у зниженні ЗХС, ХСЛПНЩ, зростанні ХСЛПВЩ та нормалізації плазмових аполіпопротеїнів.

Таким чином, розробка шляхів профілактики і лікування атеросклерозу є однією з найнагальніших проблем практичної і наукової медицини. Вивчення і підведення доказової бази щодо позитивного впливу АК на показники ліпідного обміну має велике клінічне та наукове значення.

РОЗДІЛ 8.

АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ АНТАГОНІСТАМИ КАЛЬЦІЮ ХВОРИХ НА АГ З ІХС І СТВОРЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ

1. Прогностичне моделювання первинної кінцевої точки (ішемічного інсульту, інфаркту міокарда) у хворих із артеріальною гіпертензією, асоційованою із ішемічною хворобою серця при застосуванні антагоністів кальцію

Більшість публікацій віддаленого прогнозу клінічного перебігу ІХС, АГ стосується хворих, які перенесли інфаркт міокарда лівого шлуночка.

Проте малочисельні відомості торкаються прогнозу первинної кінцевої точки ішемічного інсульту у хворих із ураженням коронарного русла на тлі тривало існуючої артеріальної гіпертензії.

За допомогою покрокового багатофакторного регресійного аналізу, прогностичне моделювання клінічного перебігу у групі хворих на АГ із ІХС, які отримували антагоністи кальцію встановило однаково низькими щодо виникнення первинної кінцевої точки ішемічного інсульту відношення шансів відповідно $OR=0,19$ при 95% ДІ $0,09-0,43$ ($p=0,001$) і $OR=0,39$ при 95% ДІ $0,17-0,95$ ($p=0,001$), як у хворих молодших, так і старших за 60 років (відповідно чутливість 35% і 54%).

Якщо враховувати тривалість АГ понад 10 років та наявність стенокардії в анамнезі понад 5 років відношення шансів щодо вищезазначеної несприятливої події були майже достовірно однаковими і склали $OR=0,42$ при 95% ДІ $0,22-0,83$ ($p=0,01$) і $OR=0,41$ при 95% ДІ $0,2-0,82$ ($p=0,01$), і це на 60% зменшувало ризик порівняно із тими хворими, які отримували стандартну

**Прогностичний вплив факторів ризику
на первинні кінцеві точки (інсульт) у хворих на АГ
із супутньою ІХС, які отримували АК**

	Pearson p	Yates p	Mantel Haensel p	OR1-2 OR2-1	95% CI	RR	95% CI	Sensiv Specif	PPV NPV	NNT	RRR ARR	Like Ratio±	Phi coefficient
Вік < 60 років	18,13 0,001	16,3 0,001	18,07 0,001	0,19 5,17	0,09 0,43	0,23	0,11 0,47	0,35 0,26	0,05 0,79	6,4	0,77 0,16	0,48 2,49	-0,25
Вік > 60 років	4,37 0,04	3,38 0,06	4,35 0,04	0,39 2,81	0,17 0,95	0,43	0,2 0,95	0,54 0,25	0,06 0,86	12,6	0,56 0,08	0,72 1,82	-0,13
АГ > 10 р.	6,4 0,01	5,48 0,02	6,33 0,01	0,42 2,35	0,22 0,83	0,69	0,47 0,93	0,08 0,8	0,46 0,33	4,8	0,47 0,2	0,47 1,11	-0,1
ІХС > 5 р.	6,42 0,01	5,52 0,02	6,4 0,01	0,41 2,43	0,2 0,82	0,68	0,46 0,93	0,09 0,79	0,45 0,32	4,7	0,31 0,21	0,46 1,1	-0,15
Куріння	4,27 0,04	3,6 0,05	4,25 0,04	0,5 1,99	0,26 0,97	0,58	0,34 0,97	0,44 0,39	0,15 0,74	9,0	0,42 0,1	0,72 1,74	-0,14
Ожиріння	4,0 0,04	3,27 0,07	3,99 0,05	0,46 2,17	0,22 0,98	0,71	0,49 0,99	0,25 0,58	0,47 0,33	5,3	0,28 0,18	0,59 1,29	-0,17
Гіперхолесте- ринемія	4,52 0,03	3,84 0,05	4,5 0,03	0,5 1,97	0,27 0,94	0,74	0,52 0,98	0,12 0,78	0,47 0,35	6,0	0,25 0,2	0,56 1,11	-0,12

Дебют гіпертензивного кризу	4,3 0,04	3,0 0,05	4,3 0,04	0,49 2,01	0,26 0,96	0,72 0,98	0,49 0,98	0,15 0,72	0,4 0,38	5,8	0,28 0,17	0,57 1,16	-0,14
Повторні гіпертензивні кризи	1,85 0,17	1,23 0,26	1,3 0,17	0,52 1,94	0,2 1,3	0,73 1,1	0,41 1,1	0,12 0,78	0,45 0,38	6,1	0,26 0,16	0,57 1,12	-0,12
Пароксизм МА	1,5 0,2	0,7 0,4	1,5 0,2	0,4 2,57	0,08 1,7	0,6 1,2	0,3 1,2	0,3 0,5	0,4 0,35	4,3	0,36 0,23	0,58 1,5	-0,23
Персист МА	2,2 0,1	1,3 0,2	2,1 0,1	0,4 2,48	0,12 1,3	0,7 1,1	0,37 1,1	0,2 0,6	0,47 0,32	4,6	0,3 0,2	0,5 1,3	-0,2
Варикозна хвороба	0,03 0,8	0 1	0,02 0,8	1,2 0,83	0,15 9,34	1,08 2,12	0,39 2,12	0,37 0,66	0,6 0,44	22,5	-0,08 -0,04	1,12 0,9	0,04
Висока густина	12,2 0,01	10,9 0,01	12,2 0,01	0,31 3,18	0,16 0,61	0,63 0,85	0,43 0,85	0,07 0,87	0,46 0,26	3,7	0,37 0,27	0,36 1,15	-0,2
Гіперкоагуляція по ТЕГ	16,9 0,01	15,4 0,01	16,8 0,01	0,25 3,94	0,12 0,5	0,58 0,79	0,39 0,79	0,07 0,7	0,43 0,25	3,15	0,42 0,31	0,3 1,2	-0,23
ФВ<50%	0,47 0,49	0,17 0,67	0,48 0,49	0,69 1,45	0,25 1,9	0,83 1,3	0,43 1,3	0,12 0,84	0,43 0,47	10,7	0,18 0,09	0,72 1,1	-0,07
САТ>180 мм рт.ст.	2,16 0,14	1,7 0,19	2,2 0,14	0,62 1,6	0,32 1,17	0,79 1,06	0,54 1,06	0,09 0,8	0,45 0,43	8,4	0,2 0,12	0,65 1,05	-0,07
Пріріст ММ ЛЩ<30	0,05 0,8	0 1	0,05 0,8	0,8 1,1	0,2 2,7	0,9 1,4	0,5 1,4	0,1 0,9	0,5 0,4	31,9	0,06 0,03	0,9 1,0	-0,02
Порогова потужність <50 Вт	25,7 0,01	23,8 0,01	25,6 0,01	0,19 5,4	0,09 0,37	0,55 0,73	0,38 0,73	0,1 0,62	0,44 0,2	2,7	0,45 0,36	0,26 1,4	-0,31

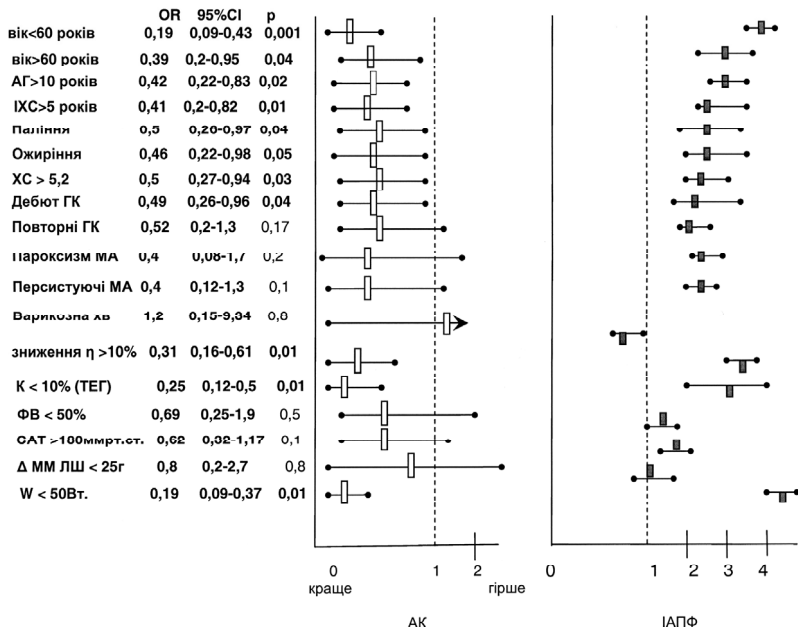


Рис.8.1.1. Шанси ризику події (ішемічного інсульту) у хворих на АГ із ІХС на фоні лікування антигіпертензивними препаратами

терапію. Їх позитивна передбачувана цінність (ППЦ) склала 45%. Щодо факторів ризику, так у хворих які отримували АК як і на фоні стандартної терапії не відмічено істотної преференції жодного із них на клінічний прогноз.

Такі фактори ризику, як куріння (чутливість 44%, специфічність 39% ППЦ-15%, НПЦ-74%), ожиріння (чутливість 25%, специфічність 58%, ППЦ-47%, НПЦ-33%) і гіперхолестеринемія (чутливість 12%, специфічність 78%, ППЦ-47%, НПЦ-35%) у тих пацієнтів, які отримували антагоністи кальцію також на половину мали менший вплив на ризик шансів подій порівняно із групою стандартного лікування. Так, відношення шансів становило $OR=0,5$ при 95% ДІ 0,26-0,97 ($p=0,04$) та $OR=0,46$ при

95% ДІ 0,22-0,98 ($p=0,04$) при умові застосування антагоністів кальцію. В той час, як хворі стандартного лікування, які курили, мали надмірну вагу і гіперхолестеринемію вдвічі мали вищий шанс розвитку ішемічного інсульту. Хворі із дебютом першого гіпертензивного кризу з розвитком ішемічного інсульту, які до цього отримували АК мали меншим ризик події в майбутньому на 50% при 95% ДІ 0,26-0,96 ($p=0,04$), в той час ті хворі, які не отримували АК мали вдвічі вищим ризик цереброваскулярної події. При повторних гіпертензивних кризах лише у тих хворих, які систематично не отримували АК вдвічі вищим був ризик несприятливих інцидентів. Подібна закономірність стосувалась миготливої аритмії як пароксизмальної її форми, так і персистуючого перебігу хоча достовірності не було виявлено, проте у тих хворих, які отримували АК ризик інсульту внаслідок цих причин був на 60% меншим, в той час як стандартне лікування збільшувало шанс ризику події відповідно в 2,6 і 2,5 рази. Несподіваними видались результати, які показали, що ризик ішемічного інсульту приблизно в однаковій ступені збільшується на 20% у хворих із варикозною хворобою, які отримували АК, натомість за стандартної терапії він зменшується на 17%. У хворих із гіперкоагуляційним синдромом (збільшення густини крові, ТЕГ підтвердження погіршення реологічних властивостей крові) відмічено підвищення комбінованого показника частоти розвитку церебро-васкулярних інцидентів в 3,2 і 3,9 рази при умові застосування стандартної терапії, в той час як на тлі застосування АК статистично значуще ризик таких подій на 70% був меншим. Так OR становив 0,31 при 95%ДІ 0,16-3,18 ($p=0,01$).

Щодо гемодинамічних детермінант, так при підвищенні систолічного АТ понад 180 мм рт.ст. збільшується ризик ішемічних цереброваскулярних подій на 17% за умов стандартної терапії, в той час як прийом АК на 38% зменшував такий ризик. При $ФВ < 50\%$ на 30% зменшується шанс подій при застосуванні АК і на 45% збільшується – при прийомі стандартної терапії. Аналізуючи дані прогнозу несприятливих подій встановлено, що прийом

стандартної терапії при пороговій потужності <50 Вт достовірно в 5,4 рази збільшував потенційний ризик ішемічного інсульту, в той час АК достовірно на 80% ($p=0,01$) зменшували його.

Таким чином, використання сучасних статистичних програм надають можливість моделювання клінічних ситуацій, ймовірності розвитку первинних кінцевих точок. Так, проведений багатофакторний регресійний аналіз встановив переваги застосування АК у хворих АГ із ІХС порівняно із стандартною терапією щодо віддаленого прогнозу та нівелювання і мінімізацію впливу факторів ризику, таких як куріння, ожиріння, гіперхолестеринемія на кінцевий прогноз.

У хворих, які застосовували АК не відмічено істотного несприятливого впливу на прогноз захворювання. Однак, хворі, які перенесли інфаркт міокарда із вираховуванням давності АГ понад 10 років та наявної стенокардії в анамнезі понад 5 років на тлі застосування АК мали відповідно на 50% і 30% менший шанс кардіоваскулярної події (повторного ІМ). Відношення шансів щодо вищезазначеної несприятливої події склали $OR=0,5$ при 95% ДІ 0,2-1,5 і $OR=0,7$ при 95% ДІ 0,3-1,9. Їх позитивна передбачувана цінність (ППЦ) склала відповідно 50% і 60%.

Щодо факторів ризику, таких як куріння і гіперхолестеринемія у хворих які отримували АК справляла майже однаковий вплив порівняно із стандартною терапією і шанс ризику подій у них наближаючись до 1,0 був майже однаковий, із однаковою ППЦ 50-60%. Проте ожиріння (чутливість 10%, специфічність 90%, ППЦ-70%, НПЦ-40%) у тих пацієнтів, які отримували антагоністи кальцію несподівано на 40% впливав на ризик шансу події, в той час як в групі стандартного лікування у хворих із ожирінням ризик подій був на 30% меншим, проте це не носило ознак достовірності. Так, відношення шансів становило $OR=1,4$ при 95% ДІ 0,4-4,5 при умові застосування антагоністів кальцію. В той час, як хворі стандартного лікування із гіперхолестеринемією на 20% мали вищий шанс розвитку інфаркту міокарда.

Таблиця 8.1.2.

Прогностичний вплив факторів ризику на первинні кінцеві точки (інфаркт) у хворих на АГ із супутньою ІХС, які отримували АК

	Pearson p	Yates p	Mantel Haensel p	OR1-2 OR2-1	95% CI	RR	95% CI	Sensiv Specif	PPV NPV	NNT	RRR ARR	Like Ratio±	Phi coefficient
Вік < 60 років	0,08 0,8	0 1	0,07 0,8	0,8 1,9	0,17 3,7	0,9	0,46 1,7	0,4 0,5	0,5 0,4	18,3	0,09 0,06	0,9 1,1	-0,06
Вік > 60 років	1,7 0,2	1,0 0,3	1,6 0,2	0,5 1,9	0,19 1,4	0,8	0,47 1,1	0,04 0,9	0,6 0,3	6,6	0,2 0,15	0,5 1,0	-0,08
АГ > 10 р.	1,3 0,2	0,7 0,3	1,2 0,2	0,5 1,9	0,2 1,5	0,8	0,4 1,1	0,03 0,9	0,5 0,4	6,7	0,2 0,1	0,6 1,0	-0,06
ІХС > 5 р.	0,4 0,5	0,1 0,7	0,4 0,5	0,7 1,4	0,3 1,9	0,9	0,6 1,2	0,06 0,9	0,6 0,4	14,1	0,1 0,07	0,8 1,0	-0,04
Куріння	0,01 0,9	0 1	0,01 0,9	1,0 0,9	0,4 2,5	1,0	0,7 1,3	0,09 0,9	0,6 0,4	89,3	-0,02 -0,01	1,0 0,9	0,007
Ожиріння	0,2 0,6	0,02 0,8	0,2 0,6	1,4 0,7	0,4 4,5	1,1	0,6 1,5	0,1 0,9	0,7 0,4	14,3	-0,12 -0,07	1,3 0,9	0,04
Гіперхолесте- ринемія	0,1 0,7	0,02 0,8	0,1 0,7	0,9 1,2	0,3 1,9	0,9	0,6 1,2	0,08 0,9	0,6 0,4	26,3	0,06 0,04	0,9 1,0	-0,02
Дебют гіпертен- зивного кризу	0,2 0,7	0,01 0,9	0,2 0,7	0,8 1,2	0,3 2,2	0,9	0,5 1,3	0,07 0,9	0,6 0,4	19,9	0,08 0,05	0,8 1,0	-0,03

Повторні гіпертензивні кризи	0,5 0,5	0,1 0,7	0,5 0,5	0,6 2,7	0,2 2,1	0,8	0,4 1,2	0,09 0,9	0,5 0,4	9,6	0,2 0,1	0,7 1,0	-0,07
Пароксизм МА	0,006 0,9	0 1	0,006 0,9	0,9 1,1	0,15 5,7	0,9	0,4 1,6	0,2 0,8	0,6 0,3	52,5	0,03 0,02	0,9 1,0	-0,02
Персист МА	0,3 0,6	0,03 0,9	0,3 0,6	0,7 1,5	0,16 2,7	0,8	0,3 1,4	0,12 0,83	0,5 0,4	9,6	0,17 0,1	0,69 1,1	-0,07
Варикозна хвороба	0,08 0,8	0 1	0,08 0,8	0,8 1,3	0,17 3,7	0,9	0,46 1,67	0,4 0,5	0,5 0,4	18,3	0,09 0,06	0,9 1,1	-0,06
Висока густина	1,8 0,1	1,2 0,3	1,8 0,2	0,5 1,9	0,2 1,3	0,8	0,5 1,1	0,05 0,9	0,6 0,3	7,2	0,2 0,1	0,6 1,0	-0,07
Гіперкоагуляція по ТЕГ	1,4 0,2	0,8 0,4	1,4 0,2	0,6 1,7	0,2 1,4	0,8	0,5 1,1	0,05 0,9	0,6 0,3	8,2	0,2 0,1	0,6 1,0	-0,07
ФВ<50%	0,1 0,7	0,01 0,9	0,1 0,7	1,2 0,8	0,4 3,5	1,1	0,6 1,6	0,2 0,9	0,6 0,5	19,1	-0,1 -0,05	1,2 0,9	0,04
САГ>180мм.рт.ст.	0,03 0,8	0,003 1	0,8 0,8	1,1 0,9	0,4 2,7	1,0	0,6 1,4	0,05 0,9	0,6 0,4	46,9	-0,04 -0,02	1,1 0,9	0,009
Приріст ММ ЛШ<30	0,3 0,5	0,09 0,7	0,3 0,6	0,7 1,4	0,2 2,0	0,9	0,5 1,3	0,1 0,8	0,5 0,4	12,8	0,1 0,07	0,8 1,1	-0,06
Порогова пошкодженість <50 вг	4,5 0,03	3,4 0,06	4,5 0,03	0,4 2,7	0,2 0,9	0,7	0,5 0,9	0,06 0,86	0,6 0,2	4,7	0,2 0,2	0,4 1,1	-0,1

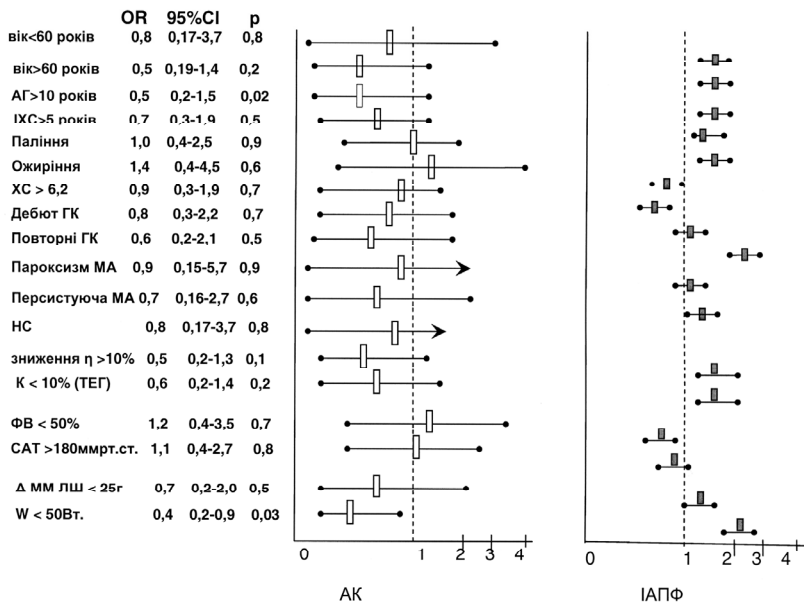


Рис.8.1.2. Шанси ризику подій (інфаркту міокарда) у хворих на АГ із ІХС на фоні лікування антигіпертензивними препаратами

У хворих із гіперкоагуляційним синдромом (збільшення в'язкості крові, ТЕГ підтвердження погіршення реологічних властивостей крові) відмічено підвищення комбінованого показника частоти розвитку церебро- васкулярних інцидентів в 1,9 і 1,7 рази при умові застосування стандартної терапії, в той час як на тлі застосування АК статистично значуще ризик таких подій на половину був меншим.

При зростанні АТ і зменшенні ФВ вище зазначених величин несприятливий гемодинамічний вплив, хоча статистично невірідний засвідчив зростання ризику подій відповідно на 10% і 20%, у хворих які отримували АК і які перенесли в минулому ІМ. Проте встановлена порогова потужність <50 Вт достовірно на 60%(p=0,01) зменшувала ризик ймовірного ІМ у групі хворих, які застосовували АК.

Таким чином, у всіх АК позитивні зміни показників коронарного резерву, центральної та інтракардіальної гемодинаміки, ліпідного обміну супроводжувались покращенням реологічних властивостей крові. Останні відмічались навіть у пацієнтів з недостатнім антистенокардитичним ефектом, на фоні вираженої антигіпертензивної дії. Все це підтверджує патогенетичну причетність позитивних змін реологічних властивостей крові в механізмі антигіпертензивного та антистенокардитичного ефектів у хворих на АГ із ІХС. Саме ця ідея була взята за основу при розробці нових способів оцінки ефективності лікування хворих на АГ із ІХС антагоністами кальцію (див. вище - інформацію про патенти). Ці патенти стосуються оцінки ефективності лікування хворих на АГ із ІХС антагоністами кальцію на протязі 10 тижнів. З вказаних даних, очевидно, що патогенетична причетність позитивних змін рідинних властивостей крові при довготривалому лікуванні АК, до позитивних змін показників ефективності терапії, а також позитивний зв'язок з зменшенням частоти розвитку серцевосудинних подій можуть бути використані при розробці методик прогнозування протікання хвороби у віддалений період.

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ І ЇХ УЗАГАЛЬНЕННЯ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань органів кровообігу, які збільшують ризик серцево-судинних ускладнень і смертності [160,198,213,366]. За даними МОЗ у 2007 році в Україні зареєстровано понад 11 млн людей із АГ, що становить 29,9 % дорослого населення [207,206]. Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед працездатного населення України складає 34,1 %. Така ж кількість хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) реєструється в інших європейських країнах та США. В багаточисленних епідеміологічних дослідженнях наведені переконливі дані, які підтверджують вплив АГ на частоту розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних ускладнень, серцевої недостатності, ретинопатії, захворювань периферичних судин. Постійно вивчається взаємозв'язок підвищеного АТ та смертності [439]. Поширеність і захворюваність ІХС займає третину структури захворювань органів системи кровообігу.

АГ в більшості випадків асоціюється із ІХС. Стабільна стенокардія також є чи не найбільш розповсюдженою клінічною формою ІХС і спостерігається у 55–85 % випадків [100,133]. Поєднання артеріальної гіпертензії із ІХС не лише взаємообтяжує перебіг одне одного, але і значно погіршує клінічний прогноз [311, 312, 331].

Спільність, близькість етіологічних чинників АГ і ІХС зближує підходи щодо лікування і вимагає такої медикаментозної стратегії, яка б могла одночасно впливати на різні ланки їх патогенезу.

При існуючій неоднозначності британського, європейського, американського підходу щодо вибору антигіпертензивного пре-

парату важливим в лікувальній стратегії є досягнення цільових рівнів АТ і субклінічна протекція органів мішеней [440]. Сучасний підхід антигіпертензивної стратегії передбачає не лише стабільну нормалізацію АТ, а перш за все попередження життєвозагрожуючих тромботичних ускладнень і максимальне зниження кардіоваскулярного ризику [331,370].

Чільне місце у вищезгаданих рекомендаціях серед антигіпертензивних препаратів займають антагоністи кальцію (АК), які чи не єдині можна безпечно комбінувати із більшістю антигіпертензивних препаратів.

Одним із останніх досягнень кардіології є впровадження в клінічну практику дериватів дигідропіридинового ряду нового покоління, які характеризуються поліпшеним фармакокінетичним профілем і більш високою вазоселективністю, хоча, їх позиції в лікуванні ІХС в кінці минулого сторіччя були підірвані і це стосувалося виключно АК дигідропіридинового ряду короткої дії, їх застосування як антигіпертензивних препаратів асоціювалось із суттєвим збільшенням частоти інфаркту міокарда, погіршенням прогнозу [331,354]. Дані проспективного дослідження MIDAS, 1996 також показали, що частота серцево-судинних ускладнень у групі хворих, які отримували ісрадипін, була вищою, ніж у хворих, які лікувалися гідрохлортіазидом. Проте, як показали інші дослідження, дані про негативний вплив АК на прогноз АГ стосувались тільки короткодійних дигідропіридинових похідних. Так, у дослідженні у хворих на АГ старше за 70 років, які отримували ніфедипін короткої дії, відносний ризик смерті від ІХС був у 3,9 рази вищим, порівняно з таким у хворих, які отримували не недигідропіридинові похідні- верапаміл та дилтіазем [490]. Відносна короткотривалість дії, варіабельність терапевтичної концентрації, з нестійким вазодилатуючим ефектом, дозозалежність побічних ефектів зініційованих піковою концентрацією в плазмі призвели до появи АК нового покоління - препаратів із контрольованим, повільним вивільненням, з двохфазним вивільненням, із 24-годинною дією (система GITS).

Різнобічні ефекти АК групи дигідропіридинів оцінювались багатьма дослідженнями INSIGHT-2000, ALLHAT-2002, VALUE-2004, ACTION-2004, CAMELOT-2004, ASCOT-2005, AVALON-2006, ACOMPLISH-2008, TALENT-2008 [331, 316, 318, 504]. Так, антиангінальна та антигіпертензивна ефективність з позитивним впливом на кінцеві точки простежувалась в дослідженні ACTION (2004), де було показано зниження на 13 % загальної смертності, інфаркту міокарда, рефрактерної стенокардії, серцевої недостатності, інсульту і інтервенційних втручань при застосуванні ніфедипіну GITS [318].

Щодо порівняльного ефекту препаратів всередині групи, то це питання є недостатньо висвітленим і потребує поглибленого вивчення. Зокрема, в літературі недостатньо уваги приділялося впливу різних АК на гемостазіологічний, тромбоцитарно-судинний потенціал, на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, ремоделювання серця, вегетативну регуляцію серцевого ритму, динаміку АТ [133,349], а вивчення механізмів реалізації клінічного ефекту АК породили ряд протиріч.

Деякі автори описували, навіть, позитивний інотропний ефект від застосування АК [18]. Ось чому вивчення функціональних можливостей лівого шлуночка при стабільній систоло-діастолічній гіпертензії в умовах хронічної ішемії міокарда у хворих на АГ при тривалому лікуванні АК також викликає зацікавленість.

З огляду на те, що успіх різних антигіпертензивних препаратів обумовлений не тільки зниженням АТ, але також зменшенням ризику тромбозу, який залишається високим у хворих на артеріальну гіпертензію із ІХС, виявлення змін з боку системи тромбоцитарно-плазматичного гемостазу, гемореологічних зрушень під впливом АК є актуальним [320].

Встановлений антитромбоцитарний ефект АК пояснюється блокуванням поступлення кальцію в тромбоцити, пригніченням АДФ і колагеніндукованої агрегації. Зокрема, амлодипін опосередковано через покращення гемодинаміки впливає на тромбоцити, навіть за відсутності прямої дезагрегуючої дії. Таким

покращенням показників внутрішньосудинної активації тромбоцитів пояснюється їх позитивний вплив на мікроциркуляцію і реологію крові [140].

В той же час Spencer C. (2007), вивчаючи густину крові, гематокрит, рівень фібриногену, фактор Вільбрандта не знайшов значних відмінностей в гемореологічних параметрах і тромбоцитарній функції впродовж шестимісячного застосування двох порівнюваних комбінацій (амлодипін і периндоприл щодо ателололу і тіазидового діуретика) [320]. Поряд з цим, [465] вважають, що така комбінація АК з одночасною блокадою ренін-ангіотензинової системи значно зменшує число інцидентів серцево-судинних подій, знижуючи пульсовий тиск і систолічний тиск в аорті. Ciuffetti G. (2005) переконливо доказав, що рівень густини крові зростає у людей похилого віку із ізольованою систолічною гіпертензією, а рівні систолічного і пульсового АТ є важливими детермінантами кровоплину і мікроциркуляції [498].

Поодинокі роботи присвячені вивченню фібринолітичної активності крові під впливом антигіпертензивних препаратів. І досі суперечливим залишається вплив на фібриноліз діуретиків і β -блокаторів. Відмічений позитивний фібринолітичний ефект у ІАПФ і АК. Не впливають на фібриноліз антагоністи АТ рецепторів. Активація фібринолізу при комбінованому застосуванні ІАПФ і АК є результатом інгібіції зі зменшенням PAI-1 внаслідок дії ІАПФ і збільшенням t-PA через прямий вплив АК на ендотелій судин [349]. Якщо ефект ІАПФ на фібриноліз розкритий і пов'язаний 1) із інгібіцією АТ-II, що стимулює експресію PAI-1; 2) інгібіцією деградації брадикініна, потенційного стимулятора продукції t-PA; 3) покращенням інсулінової чутливості. Проте, механізми впливу АК на t-PA ще до кінця не розкриті і продовжують вивчатися. Враховуючи, що у прогресуванні АГ відіграє не стільки рівень АТ, скільки висока ймовірність тромботичних ускладнень вивчення впливу АК на різні ланки системи плазмового і тромбоцитарного гемостазу у хворих на АГ із ішемією міокарда є надзвичайно важливим.

Натепер накопичено достатньо експериментальних і клінічних даних, які переконливо показали, що антисклеротичний ефект АК також пов'язаний із їх здатністю корегувати дисфункцію ендотелія [331]. Так, антиатерогенний ефект амлодипіну супроводжувався зменшенням товщини інтими-медіа (ТІМ) сонної артерії, навіть при більш ніж 70 % атеросклеротичному їх ураженні, з достовірним зниженням прогресування атеросклерозу і всіх кардіоваскулярних ускладнень (PREVENT, 2000, ASCOT-2005, HAMLET, CAMELOT /NORMA LIZE, 2004) [267, 316, 331, 504].

Зокрема верапаміл, незалежно від впливу на АТ, сприяв регресії атеросклеротичного ураження сонної артерії (VHAS, 1998), а антиатерогенна ефективність лацидипіну також не була пов'язана із його антигіпертензивним ефектом, проте супроводжувалась позитивною динамікою з боку ліпідного профілю [249,265]. Істотне сповільнення розвитку атеросклерозу і кальцифікації коронарних артерій відмічено у разі застосування ніфедипіну GITS (INSIGHT, 2000) [331]. Доказано, що антиатерогенний ефект АК пов'язаний із їх антиоксидантними і антипроліферативними властивостями [496].

Результати резонансних проектів ALLHAT (2002) та VALUE (2004) показали, що в зниженні ризику серцево-судинних подій та покращенні прогнозу при АГ, антагоністи кальцію не поступаються по ефективності ІАПФ та антагоністам рецепторів АТ, а в деяких випадках навіть були кращі за них [236,255]. Істотні переваги лікування амлодипіном в попередженні несприятливих подій у хворих із високим ризиком серцево-судинних ускладнень були показані в дослідженні ASCOT (2005) та у хворих із нормальним артеріальним тиском – CAMELOT (2004) [267,331,504].

Відомо, що зниження систолічного рівня АТ, не лише впливає на наслідки подій, а є значно важчим, а ніж досягнення контролю за його діастолічним рівнем [255]. Останнім часом з'явилися повідомлення, які свідчать, що як неконтрольоване підвищення систолічного, так і зниження систолічного АТ < 120/80 мм рт. ст.

можуть ініціювати порушення ритму, зокрема фібриляцію передсердь [254]. І досі викликає полеміку занадто агресивне зниження АТ, особливо це стосується хворих із ішемічною хворобою серця [462,463].

Істотне зниження АТ відмічене і при монотерапії АК, хоча більш ефективною залишається комбінація із іншими антигіпертензивними препаратами [231,331,440]. Це узгоджується з результатами мега-досліджень ALLHAT (2002), VALUE (2004), ASCOT-BPLA (2005), які свідчать про ефективність амлодипіну у зниженні серцево-судинного ризику, стримуванні атеросклерозу, «універсальність» його антигіпертензивної дії, метаболічну нейтральність [255,267,316,496,504]. Ефективною вважається терапія АК, як терапія першої лінії особливо у людей похилого віку, тобто старших за 65 років, при систолічній артеріальній гіпертензії [437]. Результати нещодавно проведеного метааналізу дев'яти досліджень показали кращий захист антагоністами кальцію від церебральних катастроф [316,331]. Однак дещо меншою є протекція АК серцевої недостатності (ESH, ESC 2007). Так, блокатор кальцієвих каналів L-типу амлодипін на експериментальній моделі зменшував розміри ішемічного інсульту при дефіциті аполіпопротеїна Е [239]. Нещодавно були описані нейропротекторні властивості у лерканідипіну [206]. В одному із досліджень був простежений вплив АК на процеси ремоделювання судин головного мозку і серед порівнюваних АК лише лерканідипін нормалізував співвідношення товщини інтима-медіа. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо нефропротекції АК [361,331].

Деякі роки тому змінились позиції деяких антигіпертензивних препаратів. Дані мета-аналізу досліджень показали, що β-адреноблокатори в лікуванні АГ, і зокрема це стосувалось атенололу збільшували частоту ішемічних інсультів на 16 %, що змінило погляд щодо препаратів першої лінії в лікуванні АГ. Здебільшого це відобразилось на британському підході [422]. Поряд з діуретиками β-адреноблокатори збільшували випадки вперше

виявленого цукрового діабету [331,440,595]. Хоча, ряд досліджень і тривалих клінічних спостережень показали, що кардіо-васкулярний ризик при нововиявленому цукровому діабеті зініційованому діуретиками, на відміну від β - адреноблокаторів не зростає [234].

За результатами досліджень ONTARGET, TRANSCEND (2008) у разі застосування антагоністів рецепторів АТ у групі хворих високого ризику збільшувалось число неочікуваних інфарктів міокарда, інсультів. Все це, безперечно обмежує лікувальну стратегію таких хворих. Ось чому, застосування АК особливо у хворих із АГ, асоційованої ІХС повинно бути обґрунтованим і виправданим на підставі вивчення їх кардіогемодинамічних, гемореологічних, антиішемічних впливів з невід'ємним зниженням тромботичного ризику [331].

Отже, на сьогодні недостатньо вивченими у хворих на АГ із ІХС є регуляторні механізми ініціації тромбоутворення і участі у них системи тромбоцитарно-плазмового гемостазу, які здебільшого, обумовлені гемодинамічними, метаболічними і вегетативними розладами і знаходяться у тісному взаємозв'язку і взаємозалежності. А патогенетичне обґрунтування щодо оптимізації застосування різних АК дигідропіридинового та бензотіазепінового ряду у хворих на АГ, поєднану із ІХС з огляду їх впливу на структурно-функціональні зміни міокарда, добовий моніторинг АТ, ритм серцево-судинної системи і вегетативне забезпечення, тромбоцитарно-плазмовий гемостаз і ліпідний профіль є одним із завдань сучасної кардіології

Ось чому метою нашого дослідження стало на підставі виявлених клініко-гемодинамічних, гемореологічних, гемокоагуляційних та ліпідних порушень, встановлення патофізіологічних механізмів перебігу артеріальної гіпертензії, асоційованої із ішемічною хворобою серця та обґрунтування лікування із застосуванням АК дигідропіридинового та бензотіазепінового ряду.

Для вирішення поставлених задач дослідження у роботі були використані такі методи досліджень: загальноклінічні, ін-

струментальні, а саме – ЕКГ, стрес-тести (тредміл, ВЕМ), ДМАТ, холтеровське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ), ЕхоКГ, доплер – ЕхоКГ, лабораторні– оцінка ліпідного профілю, реологічних властивостей крові, коагулологічні–активованій частково тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген (ФГ), час еуглобулінового лізису згустка (ЧЕЛ) та час ХІа-залежного еуглобулінового лізису (ХЗФ), плазміноген (ПГ), антитромбін ІІІ (АТ-ІІІ), протеїн С (ПС) та спонтанна і індукована агрегація тромбоцитів. Статистичний аналіз результатів проведений з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2000 та пакету програм статистичної обробки «Statistica 6,0», SPSS. Для оцінки достовірності використовували t критерій Ст'юдента, критерій χ^2 за Пірсоном, точний критерій Фішера, Мантель Хензеля з обчисленням відношення шансів (OR) і 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ) із використанням таблиць 2x2. Обчислювалась також чутливість, специфічність, позитивна і негативна передбачувана цінність (ППЦ і НПЦ).

У роботі вперше встановлені патогенетичні механізми формування і розвитку АГ із ІХС на основі вивчення гемостазіологічного дисбалансу, інтракардіальної гемодинаміки, вегетативного кардіального забезпечення, гемореологічних та метаболічних детермінант для обґрунтування та оптимізації лікування антагоністами кальцію нового покоління дигідропіридинового та бензотіазепінового ряду.

В ході проведеного дослідження виявлено, що у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану із ішемічною хворобою серця не лише для досягнення цільового рівня АТ, а і усунення загрози тромбоутворення, зменшення проявів ішемії, теоретично обґрунтовано призначення АК пролонгованої дії дигідропіридинового та бензотіазепінового ряду. Вивчення в динаміці лікування АК змін з боку системи плазмового гемостазу, розкрило їх нові невивчені ефекти на коагуляційний потенціал, як за рахунок впливу на зовнішній, так і внутрішній механізми згортання крові, та на покращення фібринолізу. Вперше проведено

порівняння різних АК із встановленням превалюючого впливу на різні ланки системи плазмового, тромбоцитарного гемостазу. Виявлений гіпокоагуляційний стан під впливом АК схожий екзогенному впливу антикоагулянтів, з притаманним гепариноподібним ефектом. Встановлено також, що АК збільшують відсоток хворих із активним фібринолізом і покращують контактну фазу фібринолізу. Під впливом лікування АК виявлені зміни з боку тромбоцитарного гемостазу з достовірним зменшенням кількості тромбоцитів при індукованій агрегації тромбоцитів і зростанням часу спонтанної агрегації тромбоцитів, подовженням швидкості тромбін-індукованої агрегації тромбоцитів свідчать про їх дезагрегантну здатність. У хворих на АГ із супутньою ІХС вперше обґрунтовано, на підставі виявлених гемостазіологічних змін з боку тромбоцитарно-плазмового гемостазу, застосування АК дигідропіридинового ряду для зменшення та усунення ризику тромботичних ускладнень.

Встановлено, що ступінь гемореологічних змін залежить від важкості перебігу АГ і функціонального класу стенокардії. Вираженість гемореологічних порушень пов'язана із зниженою толерантністю до фізичного навантаження та гіперхолестеринемією. Серед порівнюваних АК максимальний, проте однаковий гемокорегуючий ефект справляли амлодипін та фелодипін.

Доведено, що клінічна ефективність АК у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ІХС не залежить від типу гіпертрофії ЛШ, віку, але пов'язана з покращенням діастолічної функції ЛШ. Вперше показано, що у хворих із концентричною гіпертрофією ЛШ фелодипін, амлодипін в найбільшій степені зменшували масу міокарда ЛШ (ММЛШ). Всі АК підвищували ВРС, як прогностичного маркера несприятливого прогнозу. Серед порівнюваних препаратів найбільшу симпатикотонію справляли амлодипін, фелодипін; лерканідипін показав свою найбільшу ефективність у групі хворих із зниженою ВРС, зокрема її вагусної складової, особливо це стосувалось хворих із супутнім цукровим діабетом II типу.

Хоча всі АК покращували добовий профіль АТ, вперше встановлено, що не тільки короткодійні АК, але АК дигідропіридинового ряду тривалої дії збільшували варіабельність АТ.

Виявлений у 9 % хворих антиангінальний ефект, не супроводжується позитивним ергометичним ефектом, натомість супроводжувався позитивним гемореологічним ефектом, який полягав у зниженні густини крові, більш ніж на 10 % при низькій нарузі зсуву. Таке встановлене покращення рідинних властивостей крові доповнило теоретичні відомості щодо плейотропного механізму дії АК у хворих на АГ, поєднану із ІХС.

На основі вивчених різнобічних впливів АК запропонований новий спосіб оцінки клінічної їх ефективності впродовж тривалого лікування. Проведена оцінка комбінованого впливу модифікованих і немодифікованих факторів ризику, найбільш інформативних показників кардіогемодинаміки, гемореології на частоту розвитку тромботичних ускладнень, інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. Із урахуванням сумарної прогностичної ефективності розроблена математична модель, встановила найбільш оптимальним по впливу на ішемію міокарда, гіпотензивну дію, інотропну здатність і гемореологічну ефективність дилтіазем. Спостереження впродовж 1,5 року довело безпечність тривалої терапії пролонгованими АК у хворих на АГ асоційовану із ІХС.

Практичне значення одержаних результатів полягало у встановленні відмінності у реагуванні різних ланок системи тромбоцитарно-плазматичного гемостазу, що розкриває потенційну можливість тромботичних ускладнень та надає можливість більш широкого застосування АК дигідропіридинового ряду у хворих на АГ, поєднану із ІХС для усунення передтромботичного ризику. Диференційований вибір АК з огляду на їх антикоагулянтні, фібринолітичні та антитромбоцитарні властивості, базується на виявлених змінах гемостазіологічної картини.

У хворих на АГ асоційовану із ІХС, із вдвічі частішим центричним типом гіпертрофії ЛШ найбільший регрес гіпертрофії ЛШ відмічається у фелодипіну та амлодипіну.

При порівняльній оцінці гіпотензивної ефективності АК дигідропіридинового ряду встановлені відмінності добового профілю АТ, а нетривале застосування порівнюваних АК покращує добовий індекс АТ. Підвищена варіабельність АТ вночі при застосуванні лерканідипіну вимагає більш диференційованого його призначення серед хворих на АГ із ІХС.

Всі АК підвищують ВРС, проте слід диференційовано підходити до їх призначення. Доведено, що лерканідипіну надаватиметься перевага у разі виснаження парасимпатичного тонуусу, амлодипіну – симпатичного.

У хворих на АГ із ІХС АК слід призначати пацієнтам з діастолічними розладами ЛШ, збереженою систолічною функцією ЛШ, з гемореологічними порушеннями, з гіперкоагуляційним синдромом та гіперхолестеринемією незалежно від віку пацієнтів.

Динаміка ліпідного профілю у разі довготривалого 1,5 річного застосування різних АК підтвердила вираженість їх гіполіпідемічного ефекту.

Стабільний антишемічний ефект в найбільшій степені проявлявся у АК дигідропіридинового ряду, зокрема у амлодипіну та фелодипіну.

У хворих на АГ із ІХС доведено найкращу антиангінальну активність у лерканідипіну, амлодипіну, фелодипіну; гіпотензивну дію- у ніфедипіну, амлодипіну, фелодипіну. Всі АК покращують реологічні властивості – з найкращим ефектом у фелодипіну, ніфедипіну, амлодипіну.

Запропонований новий спосіб прогностичної оцінки довготривалого лікування хворих на АГ із ІХС антагоністами кальцію з урахуванням багатогранності їх механізмів дії встановив найбільш оптимальний антишемічний, гіпотензивний, ергометричний, інотропний і гемокорегуючий профіль у дилтіазема.

Прийом АК за даними багатофакторного аналізу встановив їх позитивний вплив на фактори ризику за для зменшення ризику церебральних подій, тобто кращу нейропротекцію, з відсутнім їх впливом на фактори ризику в ймовірності розвитку кардіальних подій.

Нами обстежено 570 хворих, віком від 35 до 76 років на есенціальну артеріальну гіпертензію, асоційовану із стабільною стенокардією II–III ФК. Тривалість АГ коливалась від 2 до 17 років за даними анамнезу (в середньому $8,5 \pm 0,17$ років). Для встановлення діагнозу АГ використовували загально-клінічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження у відповідності до рекомендацій експертної групи ВООЗ-МТГ (1999), ЄТК/ЄТГ (2003,2007) та Українського кардіологічного товариства (2008). Стенокардію діагностували на основі керівництва Європейського товариства кардіологів (2002, 2006). Оцінку функціонального класу (ФК) стенокардії проводили згідно з клінічною класифікацією стенокардії Канадського серцево-судинного товариства. Наявність супутньої некардіальної патології у хворих із АГ, асоційованою ІХС узгоджувалась з класифікацією МКХ-Х перегляду.

Обстежені хворі залежно від вибраної антигіпертензивної терапії були поділені на 2 групи. У групу хворих, яким проводили лікування інгібітором АПФ (ІАПФ) ввійшло 160 чол. (група «А»), а в групі хворих, яким додатково призначалась терапія антагоністами кальцію (АК) знаходилось 410 чол. (група «Б»). Відповідно до рекомендацій (ЄТК, 2006,2007) до впровадження хворих на АГ із ІХС призначалась гіполіпідемічна та антитромбоцитарна терапія.

Серед супутньої некардіальної патології у 45 хворих відмічався цукровий діабет II типу. Згідно програми, в дослідження не включали хворих з іншими ендокринними розладами, патологією шлунково-кишкового тракту, дихальної системи, нирок, опорно-рухового апарату.

Відповідно до сучасних класифікацій із АГ ЄТК/ЄТГ (2003,2007) у 210 чоловіків була констатована есенціальна АГ I ступеня, у 360 – АГ II ступеня. Анамнез ІХС, на момент першого дослідження, коливався від 10 місяців до 7 років.

Серед обстежуваних хворих стенокардія напруження II ФК зустрічалась у 261 (45,7 %), а III ФК – у 309 (54,3 %) чоловіків

Впродовж 1,5 річного дослідження в перебігу захворювання відмічалась слідуєча динаміка: у 50 (8,9 %) хворих розвинувся

ішемічний інсульт (28 з групи «А» і 22 з групи «Б»); у 26 (4,6 %) хворих розвинувся гострий інфаркт міокарда (11 з групи «А» і 15 з групи «Б»); у 82 (14,3 %) хворих відмічали миготливу аритмію (49 у групі з АК, 33 хворих у групі, яким проводили лікування ІАПФ). У 9 хворих (1,6 %) розвинулась нестабільна стенокардія: причому 4 хворих отримували АК, 5 хворих – лікування ІАПФ; у 8 (1,4 %) розвинулась ТЕЛА: із них у 3 хворих застосовували АК, у 5-проводилось лікування ІАПФ; у 207 (36,3 %) хворих констатували гіпертензивні кризи: 126 хворих (30,7 %) приймали АК, 81 (50,7 %)– лікування ІАПФ; у 34 (5,7 %) розвинулась застійна серцева недостатність, у 18 із них (3,9 %) в групі Б, що отримували АК і 16 (10,0 %) із групи ІАПФ; у 36 (6,3 %) хворих стенокардія ПФК трансформувалась в ШФК, із них 20 (4,8 %), що отримували АК і 16 (10,0 %), що отримували ІАПФ.

Розвиток гострих серцево-судинних подій на фоні лікування вимагало інтенсивного втручання та повторних госпіталізацій. Під час лікування від мозкового інсульту за вказаний період померло 13 хворих (2,28%). 10 (1,75%) хворих померло від гострого інфаркту міокарда, 4 (0,7%) – від ТЕЛА, 1 (0,18%) – від фібриляції шлуночків.

За допомогою клініко-інструментального дослідження нами оцінювались структурно-функціональний стан міокарда з визначенням показників інтракардіальної і центральної гемодинаміки, діагностика ішемії за даними навантажувальних тестів-ВЕМ, тредміл-тесту. Всім хворим в динаміці обстеження і лікування при комбінованому моніторингу з одночасною постановкою двох реєстраторів монітора АВРМ-02/М компанії Meditech, (Угорщина) і кардіомонітора «Кардіо-техніка-4000», виробництва фірми «ИНКАРТ «Россия» здійснювали добовий моніторинг АТ (ДМАТ) і холтеровський моніторинг (ХМ ЕКГ). За допомогою ХМ ЕКГ здійснювався аналіз часових і спектральних показників ВРС, згідно рекомендацій Комітету експертів Європейського товариства кардіологів (ЄТК) і Північноамериканського товариства електрокардіостимуляції і електрофізіології.

ДМАТ надавав можливість вимірювань АТ впродовж доби, в активний і пасивний періоди. Розраховували середні значення САТ і ДАТ за добу, день, ніч. Аналогічно аналізувались варіабельність АТ (ВАТ), «навантаження тиском» або ІЧ гіпертензії (HIdx), індекс площі гіпертензії (Hlpt), індекс часу і площі гіпотензії, час і швидкість ранкового підвищення АТ (ШРП АТ), добовий індекс (ДІ).

Порівняльний аналіз ефективності лікування хворих на АГ із ІХС різними представниками АК, виявив деякі відмінності та особливості в залежності від конкретного препарату та тривалості лікування. В кінці 10-тижневого терміну лікування всі представники АК проявляли високий антигіпертензивний та антиангінальний ефекти. У 57 (13,8 %) хворих що отримували лікування АК і у 29 (17,7 %) хворих, які отримували ІАПФ, антигіпертензивний ефект був незадовільний і вимагав додаткової корекції. Антиангінальний ефект був достовірно високим у всіх АК (від 50 % до 55,1 %), в той час як ефективність терапії ІАПФ складала 46,0 %. Відмічалось підвищення потужності порогового навантаження (W), яке було достовірно вищим, (від 35,0 % та 54,0 % проти 14,3 %), ніж при лікуванні ІАПФ, і яке відрізнялось між різними представниками АК. Самий високий приріст W відмічався при лікуванні фелодипіном (54,8 %), нижчий – амлодипіном (45,3 %), ніфедипіном (38,4 %), лерканідипіном (35,8 %), дилтіаземом (37,0 %).

Наприкінці 6-місячного терміну лікування відмічено достовірне зменшення антиангінального ефекту у ніфедипіну, лерканідипіну, дилтіазему, який зберігався на рівні 38,9 % – 45,0 %, в той час як при стандартному лікуванні – на рівні 34,8 %. Приріст W становив у всіх представників АК 37,0 % – 46,0 %. В цей час самий високий приріст W відмічено після лікування фелодипіном (46,2 %), самий низький (10,3 %) після лікування ІАПФ.

В кінці 1,5-річного терміну лікування АК антиангінальний ефект зберігався у хворих, що отримували фелодипін (36,6 %) та амлодипін (40,1 %), меншим - у хворих, яким здійснювали терапію ніфедипіном (35,6 %), лерканідипіном (29,3 %), дилтіаземом

(33,1 %), проте більшим, ніж після лікування ІАПФ. Приріст W був збережений у хворих, які отримували амлодипін (25,7 %) та фелодипін (30,4 %), дещо нижчим у разі лікування дилтіаземом (22,2 %). Найнижчим він був у хворих після лікування ніфедипіном, лерканідипіном та ІАПФ.

Лише у 45 хворих (9 %), які отримували АК антиангінальний ефект не супроводжувався приростом W. Натомість у них відмічали позитивний гемореологічний ефект, зниження густини крові більш на 10 %, при нарузі зсуву 0,3 дин/см².

Високий достовірний приріст потужності W відмічали у хворих на АГ із стенокардією II ФК: 54,0 Вт (55,6 %), які отримували ніфедипін; 56,7 Вт (58,8 %)-лерканідипін; 44,0 Вт (45,8 %)-дилтіазем; 48,8 Вт (48,7 %)-амлодипін; 49,3 Вт (48,9 %) – фелодипін. У хворих на АГ із стенокардією напруження III ФК ергометрична ефективність препаратів найвищою була у фелодипіну і амлодипіну відповідно – 58,7% і 50,8 %, дещо нижчою у дилтіазему 43,7 % і майже однаковою у ніфедипіну і лерканідипіну 24,3% – 23,5 %.

Самий високий приріст W у хворих на АГ із стенокардією II ФК під час терапії відмічали у разі застосування лерканідипіну, а у хворих із АГ та стенокардією III ФК – фелодипіну і це носило ознаки достовірності.

Серед порівнюваних АК приріст W на 10 % був більший у хворих на АГ із ІХС із КГЛШ, ніж при ЕГЛШ. Істотна різниця в приростах W – 20 % ($p < 0,05$) характерна при застосуванні амлодипіну та лерканідипіну

Антигіперензивний і антиангінальний ефекти АК супроводжувались тенденцією до зниження ФВ, яка в кінці 1,5 річного терміну лікування носила ознаки достовірності. Для ніфедипіну вона складала – 12,1 % ($p < 0,05$), лерканідипіну- 8,4 % ($p < 0,05$), дилтіазему – 9,3 % ($p < 0,05$), амлодипіну – 10,1 % ($p < 0,05$), фелодипіну – 10,1 % ($p < 0,05$).

Терапія АК характеризувалась розвитком побічних ефектів (головний біль, головокружіння, серцебиття, почервоніння шкі-

ри, гіпотензія, пастозність ніг, брадикардія, закрепи) і вимагала відповідної корекції у 42 (10,0 %) хворих, в той час як в контрольній групі ці ознаки не були виявлені.

Гемодинамічною основою гіпотензивного ефекту всіх АК на початку лікування був виражений вазодилатуючий ефект, який супроводжувався зменшенням загального судинного опору і тенденцією до збільшенням ЧСС. Починаючи з 6-го місяця лікування цей ефект нівелювався, відмічалась тенденція до зниження ФВ. А в кінці 1,5 річного періоду зменшена ФВ, як вияв кардіо-депресії свідчить про її значимість в механізмі антигіпертензивного та антиішемічного ефектів.

Так, протягом 10-тижневого лікування ніфедипіном САТ та ПДп знижувались відповідно на 21,5 % і 17,3 % ($p < 0,05$), проте це супроводжувалось збільшенням ЧСС на 8,7 % ($p < 0,05$). В кінці 6-місячного та 1,5 річного терміну лікування на фоні незміненої величини ЧСС антигіпертензивний ефект зберігався на рівні 19,1 % і 14,5 % ($p < 0,05$), ПДп – 16 % і 12 % ($p < 0,05$). В кінці 1,5-річного лікування показник ФВ зменшився на 12,1 % ($p < 0,05$). Відмічалось покращення діастолічного наповнення ЛШ (ДЛШ): у хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ встановлено зменшення IVRT на 7,2 % ($p < 0,05$), DT на 9,4 % ($p < 0,05$), А на 12,0 % ($p < 0,05$), при зростанні Е на 11,8 % ($p < 0,05$) та Е/А на 30,7 % ($p < 0,01$). У хворих з псевдонормальним типом ДДЛШ – збільшувались Е на 7,1 % ($p < 0,05$), А на 12,8 % ($p < 0,05$), Е/А на 8,3 % ($p < 0,05$) та вкорочувались IVRT, DT. Все це супроводжувалось зменшенням показників ММЛШ: у хворих із КГЛШ редуруючий ефект ніфедипіну був достовірно більшим, ніж у хворих із ЕГЛШ (35,0 г проти 26,2 г, $p < 0,05$).

Терапія лерканідипіном призводила до зниження ПДп на 18,8 % ($p < 0,05$) за рахунок зменшення САТ на 20,6 % ($p < 0,05$) на фоні практично незміненої ЧСС. Показники ДЛШ при вище зазначеному лікуванні покращувались у хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ: IVRT- 82,1 проти 74,5 мс ($p < 0,05$); DT-173,1 проти 156,4 мс ($p < 0,05$); А- 64,1 проти 57,2 см/с ($p < 0,05$); Е- 59,7 проти

68,0 см/с ($p < 0,05$); E/A- 0,93 проти 1,18 умов. од. ($p < 0,05$), та у пацієнтів з «псевдонормальним типом» IVRT-67,9 проти 61,0мс ($p < 0,05$); E-77,3 проти 85,2см/с ($p < 0,05$); DT-188,0 проти 170,9мс ($p < 0,05$); A-64,1 проти 57,2см/с ($p < 0,05$); E/A-1,44 проти 1,54 умов. од. ($p < 0,05$) і були наслідком редукуючої дії препарату. Поряд з цим у пацієнтів із КГЛШ щодо хворих з ЕГЛШ показник ММЛШ зменшився на 39,0 г проти 30,5г ($p < 0,05$).

В кінці 10-тижневого курсу лікування дилтіаземом, показник САТ знизився на 23,1 % ($p < 0,05$). Величина КСО збільшилась на 12,7 % ($p < 0,05$). Показник ПДп зменшився на 23,2 % ($p < 0,05$). В кінці 6-місячного терміну САТ знизився на 23,4 % ($p < 0,05$), ФВ на 10,3 % ($p < 0,05$), показник ПДп на 23,1 % ($p < 0,05$), а КСО збільшився на 10,2 % ($p < 0,05$); Наприкінці 1,5-річного періоду лікування антигіпертензивний ефект продовжував утримуватися – САТ знизився на 16,2 % ($p < 0,05$), ФВ на 9,3 % ($p < 0,05$), показник ПДп- на 22,9 % ($p < 0,05$).

Ці результати терапії АК суттєво не залежали від типу ГЛШ. У хворих з КГЛШ САТ знижувався на 25,3 % ($p < 0,05$), показник ПДп – на 27,2 %; а ЧСС, КСО, КДО, ФВ, Vcf практично не змінювались. В групі хворих з ЕГЛШ САТ знизився на 21,7 % ($p < 0,05$), показник ПДп – на 23,3 %.

У хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ відмічали зменшення IVRT на 8,4 % ($p < 0,05$), DT на 9,7 % ($p < 0,05$), А на 11,2 % ($p < 0,05$) на фоні збільшення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ, так як Е зросла на 11,2 % ($p < 0,05$), а відношення E/A на 27,0 % ($p < 0,05$). У хворих із псевдонормальним типом ДДЛШ терапія дилтіаземом збільшувала швидкісні показники як раннього, так і пізнього діастолічного наповнення ЛШ -Е зросла на 9,9 % ($p < 0,05$), А збільшилась на 7,1 % ($p < 0,05$) на фоні зменшення хронологічних показників IVRT на 5,8 % ($p < 0,05$) і DT на 8,0 % ($p < 0,05$).

Подібна картина спостерігалась після 6-місячної та 1,5-річної терапії дилтіаземом. Покращення ДЛШ під впливом лікування було наслідком редукуючого ефекту, який був однаковий, як у

пацієнтів із КГЛШ, так і у хворих із ЕГЛШ. ММЛШ відповідно зменшувалась на 27,1г і на 20,1г.

Таким чином, терапія дилтіаземом супроводжувалась стійким антигіпертензивним ефектом на фоні зниження ПДп. Величина ФВ суттєво не змінювалась після 10 – тижневого лікування, проте в кінці 6 – місячної терапії знижувалась. Це супроводжувалось збільшенням КСО, без змін КДО, які наростали в хронометричному порядку. Відмічене покращення ДЛШ, пов'язується із редуруючим ефектом і не залежить від типу ГЛШ.

В кінці 10-тижнів лікування амлодипіном САТ знижувався на 20,1 % ($p<0,05$), показник ПДп зменшувався на 19,8 % ($p<0,05$). Наприкінці 6-місяців лікування, як САТ, так і ПДп однаково знизились на 17,9 % ($p<0,05$) і 17,6 % ($p<0,05$), ФВ знизилась з 59,2 % до 55,0 % ($p<0,05$), на фоні не змінених показників ЧСС, КДО Vcf. Величина КСО достовірно збільшувалась на 9,1 % ($p<0,05$). В кінці 1,5-річного терміну лікування спостерігалось зниження САТ на 17,0 % ($p<0,05$), ПДп – на 16,0 % ($p<0,05$), ФВ – на 10,1 % ($p<0,05$), на фоні практично не змінених ЧСС, ПДп, КДО, Vcf. Проте КСО збільшувався подібно 6-місячному спостереженню на 9,9 % ($p<0,05$). Таким чином, ефективна антигіпертензивна терапія супроводжувалась помірною кардіодепресивною дією. Показник КСО збільшувався на 9,7 % ($p<0,05$).

Суттєвих відмінностей в групах із КГЛШ, так і ЕГЛШ не виявлено і відповідно САТ в першому випадку знизився на 25,3 % ($p<0,05$), ПДп – на 24,1 % ($p<0,05$); у пацієнтів з ЕГЛШ САТ знизився на 24,4 % ($p<0,05$), ПДп – на 24,0 % ($p<0,05$). У хворих із гіпертрофічним типом ДДЛШ відмічалось покращення ДЛШ, що супроводжувалось зростанням швидкості E на 23,9 % ($p<0,05$) та відношенням E/A – на 40,9 % ($p<0,05$), вкороченням IVRT на 15,5 % ($p<0,05$), зменшенням швидкості A на 10,5 % ($p<0,05$) та DT на 10,0 % ($p<0,05$). При псевдонормальному типі ДДЛШ відмічалось зменшення E на 11,2 % ($p<0,05$), відношення E/A на 16,6 % ($p<0,05$). Достовірне збільшення IVRT на 30,6 % ($p<0,05$), A на 8,0 % ($p<0,05$) супроводжувала тенденція збільшення DT з

169,1 мс до 180,3 мс ($p > 0,05$), що свідчить про гемодинамічне розвантаження ЛШ за рахунок зменшення тиску в ЛП та кінцеводіастолічного тиску в ЛШ. ММЛШ відповідно зменшувалась на 35,7 г і 41,2 г. Найбільший редуруючий вплив відмічений при КГЛШ, що проявлялось більш вираженим щодо ЕГЛШ зниженням товщини МШП (0,08 см проти 0,05 см, $p < 0,05$), просвіту ЛП (0,14 см проти 0,19 см). Тобто, покращення ДЛШ супроводжувалось зменшенням ГЛШ.

Отже, терапія амлодипіном призводила до зниження АТ, зменшення ПДп на фоні не зміненої ЧСС та позитивного лузитропного ефекту, який полягав у покращенні діастолічної функції і обумовлений регресом ММЛШ.

В кінці 10-тижневого курсу лікування фелодипіном САТ знизився на 24,2 % ($p < 0,05$), ПДп – на 21,7 % ($p < 0,05$). Через півроку лікування у хворих САТ знизився на 22,8 % ($p < 0,05$), ПДп зменшився на 19,8 % ($p < 0,05$), ФВ – на 7,1 % ($p < 0,05$) на фоні зростання КСО на 10,4 % ($p < 0,05$). І в кінці 1,5-річного терміну лікування фелодипіном САТ знижувався на 22,1 % ($p < 0,05$), ПДп – на 19,4 % ($p < 0,05$), ФВ – на 10,1 % ($p < 0,05$), Vcf – на 10,7 % ($p < 0,05$). Величини ЧСС, КДО практично не змінювались. Зниження ФВ було обумовлено збільшенням КСО на 13,6 % ($p < 0,05$).

У хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ терапія фелодипіном покращувала показники трансмітрального кровотоку: збільшувалась швидкість Е на 8,8 % ($p < 0,05$), відношення Е/А (з 0,92 до 1,07 у. о., $p < 0,05$); вкорочувався період IVRT на 9,7 % ($p < 0,05$), відмічалась тенденція до зменшення А (з 63,1 до 60,1 см/с) та DT на 8,9 % ($p < 0,05$).

В той час у хворих із «псевдонормальним» типом ДДЛШ терапія фелодипіном призводила до зростання Е на 7,2 % ($p < 0,05$), А на 11,7 % ($p < 0,05$) та тенденції до вкорочення IVRT (з 62,1 до 60,9 мс). Це свідчить про прискорення активного розслаблення ЛШ, яке веде до збільшення трансмітрального градієнту тиску. Аналогічна динаміка показників доплер ЕхоКГ спостерігалась і після довготривалої терапії (6-місячних та 1,5 річних термінів терапії).

Після лікування фелодипіном відмічалось зменшення ГЛШ. Зокрема, у хворих із КГЛШ відмічалось достовірне зменшення, зокрема ММЛШ на 37,5г, ІММЛШ – на 22,5г/м², товщини МШП – на 0,09 см, товщини ЗСЛШ – на 0,08 см. Однак, у хворих із ЕГЛШ ці зміни були менш виразні. Тобто, покращення ДЛШ є наслідком редукуючого ефекту.

Позитивні зміни гемодинаміки після лікування фелодипіном, виражались в ефективній антигіпертензивній дії, зменшенні ПДп, позитивному лузитропному ефекті за рахунок регресу ММЛШ. Зниження ФВ в кінці 1,5 річного терміну, скоріше розцінюється як складова гіпотензивного ефекту.

Однотипність гемодинамічних реакцій під впливом лікування ІАПФ, супроводжувалась зменшенням САТ, ПДп і тенденцією до зменшення Vcf на фоні відсутності суттєвих змін ЧСС, КДО, КСО.

Так, через 10–тижнів лікування САТ знижувався на 13,6 % ($p<0,05$), ПДп – зменшувався на 13,1 % ($p<0,05$). В кінці 6 – місячного курсу лікування САТ знизився на 13,2 % ($p<0,05$) ПДп зменшився на 13,0 % ($p<0,05$). Vcf мала тенденцію до зниження. Наприкінці 1,5 річного терміну кардіодепресивні прояви та збережений антигіпертензивний ефект не супроводжувався суттєвими змінами з боку ЧСС, КДО. Показник Vcf достовірно зменшувався, КСО збільшувався на 8,9 % ($p<0,05$).

У 11 (6,8%) хворих на АГ із ІХС відмічалось погіршення ФК стенокардії, так II ФК трансформувалась в стенокардію IIIФК.

Встановлено, що у хворих з гіпертрофічним типом ДДЛШ лікування ІАПФ призводило до вкорочення періоду IVRT на 9,7 % ($p<0,05$), збільшення швидкості E на 9,2 % ($p<0,05$), зменшення DT на 11,1 % ($p<0,05$), збільшення відношення E/A на 13,9 % ($p<0,05$), тенденції до збільшення A. Подібні зміни спостерігались в групі хворих з псевдонормальним типом ДДЛШ. Відмічалось збільшення швидкостей E на 10,2 % ($p<0,05$) та A на 8,3 % ($p<0,05$), вкорочення IVRT було недостовірним, співвідношення E/A, діаметр ЛП та ЛШ також не змінювались.

Порівняння змін морфо-функціональних показників ЛШ в залежності від типу ГЛШ виявило що, у хворих із КГЛШ після

лікування відмічали зменшення ММЛШ на 17,3 г і на 19,3 г щодо пацієнтів із ЕГЛШ ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлені зміни кардіогемодинаміки під впливом лікування АК вказують, що гемодинамічною основою антигіпертензивного ефекту є вазодилатуюча дія, без суттєвого впливу на ЧСС (крім ніфедипіну після 10-тижневого курсу лікування), яка в хронометричній залежності трансформується в помірний кардіодепресивний ефект. АК зменшують ПДп, покращують діастолічне наповнення ЛШ за рахунок редукційного ефекту. Достовірної різниці в степені виразності цих змін між АК не виявлено.

Отже, було встановлено, що кардіогемодинамічні зміни, пов'язані із погіршенням діастолічної функції лівого шлуночка і формуванням різних типів гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на АГ, поєднану із ІХС негативно впливали на потужність порогового навантаження. Незалежно від важкості супутньої ІХС, наявності та типу ГЛШ, порушення діастолічного наповнення ЛШ всі АК проявляли виражений антигіпертензивний ефект. При 10-тижневому курсі лікування найбільший ефект проявлявся у фелодипіну та дилтіазему. Гіпотензивний ефект АК не супроводжувався збільшенням ЧСС, за виключенням ніфедипіну. Застосування дилтіазему характеризувалось стабільним антигіпертензивним ефектом, який не залежив від тривалості лікування.

І хоча, зміни кардіогемодинаміки під впливом АК відмічались в роботах Боброва В. А. и соавт., 2008; Verdecchia P, et al., 2003; Okin P. M. et al., 2004; Muisan M. I. et al., 2004, проте порівняльна кардіогемодинамічна оцінка терапії різними АК проводилась нами вперше.

Для ранньої оцінки ефективності антигіпертензивної терапії у 50 пацієнтів із АГ, в поєднанні із ІХС була призначена терапія різними антагоністами кальцію III генерації – амлодипін в дозі 10 мг та лерканідипін 10 мг. В якості референтного препарату призначався ІАПФ (еналаприл в дозі 20 мг). Аналіз ДМАТ показав, що через 10–14 днів застосування такої терапії відміча-

лось несуттєве зниження середньодобового ДАТ; середній ДАТ в групі лерканідипіну знижувався на 6,6 % ($p < 0,003$) в той час, як в групі амлодипіну середній ДАТ впродовж доби не змінювався. Натомість, серед порівнюваних груп, в групі амлодипіну, впродовж доби найбільш достовірно знижувався максимальний САТ на 8,4 % ($p < 0,05$), в той час як в групі лерканідипіну це зниження сягало лише 5,5 % ($p < 0,01$). Зниження середньодобового максимального ДАТ в групі лерканідипіну було істотним і складало 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 ІАПФ зміни були несуттєві.

Характер змін ІЧ гіпертензії АТ як в день, так і в ночі супроводжувався тенденцією зниження в групі амлодипіну. В той же 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 же групі вихідно підвищені показники ВДАТ на фоні лікування достовірно знижувались, і в більшій мірі, в денний час в середньому на 48 % ($p < 0,001$). Недостовірне зниження ВСАТ вдень на 31,9 %, супроводжувалось достовірним нічним підвищенням

ВСАТ і ВДАТ відповідно на 59,3 % ($p < 0,0004$) і 41,8 % ($p < 0,0007$), що за даними літератури відмічалось у разі застосування короткодіючих АК (Сіренко Ю. М., 2007).

В усіх групах обстежених хворих позитивним виявилось вирівнювання та збільшення добового індексу (ДІ). Аналіз індивідуальної динаміки вказав, що активність препаратів цього класу краще проявляючись в нічний час по впливу і зниженні нічного ІЧ гіпертензії САТ і ДАТ, супроводжувалась небажаним підвищенням варіабельності АТ вночі. Проте вдень, поряд зі збільшенням «навантаження тиску» за систолічним і діастолічним рівнем відмічалось недостовірне зменшення варіабельності як САТ, так і ДАТ. Схожа закономірність відмічена стосовно ІЧ гіпертензії АТ і ВАТ вночі.

Позитивним виявилось те, що на фоні лікування лерканідипіном час РП САТ і ДАТ і їх швидкість, як одні із маркерів ймовірності ранкових інцидентів зменшувалися.

Таким чином, був виявлений позитивний вплив АК III генерації для корекції порушень ранкового підйому АТ і для зниження частоти приступів ішемії міокарда у пацієнтів на ІХС із АГ в цей час. Так, величина РП САТ і ДАТ при лікуванні лерканідипіном, в більшій степені, достовірно знижувалась на 18,3 % і 26,6 % ($p < 0,05$). Щодо ШРП АТ в ході нетривалого застосування АК, то більших змін зазнавала ШРП САТ в групі лерканідипіну, так як вона знижувалась на 37,7 % ($p < 0,01$), хоча в групі амлодипіну в цей час вона збільшувалась на 10,7 % ($p < 0,03$). ШРП ДАТ знижувалась в групі амлодипіну на 40,9 % ($p < 0,02$).

Отже, варіабельність відповіді кожного хворого на гіпотензивну терапію вимагає більш скрупульозного добового моніторингу 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.

Як відомо розвиток АГ асоціюється із зниженою ВРС. Проте, дані щодо спектральних показників ВРС носять суперечливий характер. Деякі автори ризик розвитку АГ пов'язують із знижен-

ням HF, в той час як у Фремінгемському дослідженні найбільш прогностично значимим є низькочастотний спектр LF, особливо у чоловіків. Аналізуючи часові і спектральні параметри ВРС у 60 хворих на АГ із ІХС встановлено найбільше серед порівнюваних груп впродовж доби превалювання загальної потужності коливань кардіоритму (TP) до проведення лікування. Проте, найбільших змін TP зазнавало під впливом лікування ІАПФ. Так потужність коливань кардіоритму (TP) зменшилась в 2,1 рази під впливом ІАПФ і незначно змінювалось при застосуванні амлодипіну. Різнострокованими виявились зміни при аналізі nLF і nHF. Нічні значення nLF, як і середньодобові були достовірно нижчими при застосуванні амлодипіну в 1,3 рази; в той час, як nHF напроги збільшувались відповідно в 2,1 ($p < 0,05$) і 1,5 рази ($p < 0,05$). Таке вирівнювання вегетативного дисбалансу при застосуванні амлодипіну пояснює особливість його гемодинамічних впливів. Впродовж доби на фоні лікування відмічена достовірна міжгрупова відмінність у вагусному впливі, в рівнях HF.

Так, під час сну HF в 1,9 рази ($p < 0,05$) є більшим в групі застосовування лерканідипіну, в той час як підвищення HF в групі ІАПФ відмічалось переважно вдень. Подібно цьому, збільшення з боку LF відмічалось також в групі лерканідипіну, проте істотнішим було його підвищення вдень, що склало $611,4 \pm 108,2$ проти значень в групі ІАПФ $477,7 \pm 140,2$ ($p < 0,05$). Превалювання вагусного впливу вночі в групі лерканідипіну підтримувалось зростанням $rMSSD$ в 1,8 рази ($p < 0,05$) і $rNN 50\%$ в 15,1 рази ($p < 0,05$), порівняно із групою ІАПФ. Як вдень, так і вночі відповідно в 1,3 рази і 1,4 рази зростали значення $SDNNi$. Таке збільшення вагусної активності під час лікування лерканідипіном свідчить про збільшення парасимпатичних впливів. Ось чому, лерканідипін виявився найбільш ефективним у хворих на АГ, асоційовану ІХС в поєднанні із ЦД. Оцінюючи гемореологічні порушення, у 76,1 % хворих на АГ із ІХС встановлено підвищення густини крові та збільшення швидкості агрегації еритроцитів. У 49,7 % пацієнтів відмічалось підвищення рівня фібриногену

крові (по даним ТЕГ- r, T, ma). Величина гематокриту не зазнавала суттєвих змін. Ступінь гемореологічних порушень залежав від важкості хвороби, і найбільші зміни відмічені у хворих на АГ II ст., асоційовану із ІХС, стенокардією напруження ШФК.

Терапія АК позитивно впливаючи на гемореологічні порушення, призводила до зменшення густини крові. У 67,8 % хворих відмічалось зниження густини крові більш, ніж на 10 % (при нарузі зсуву $0,3 \text{ дин/см}^2$), у 64,0 % хворих зменшення швидкості агрегації еритроцитів.

Ступінь позитивного впливу терапії АК залежав від глибини гемореологічних порушень, і максимальне зниження густини крові на 12,2 % відмічалось у хворих на АГ II ст., асоційованою із ІХС, стенокардією напруження ШФК. Показник об'ємної концентрації еритроцитів не змінювався. Найбільша частота гемокорегуючого ефекту зустрічалась серед пацієнтів із гемореологічними порушеннями, які отримували амлодипін (85 %) і фелодипін (87 %), рідше, але з однаковою частотою у ніфедипіну, леркандипіну, дилтіазему – 70 %–74 % ($p < 0,05$).

Подібна картина спостерігалась в кінці 6-місячного та 1,5-річного термінів лікування. У 45 хворих з позитивним антиангінальним та антигіпертензивним ефектом, але з відсутнім ергометричним ефектом відмічали позитивний гемореологічний результат. Покращення реологічних властивостей крові під впливом терапії АК є складовою її клінічної ефективності, по-скільки в механізмі дії цих препаратів не останню роль відіграє вплив на агрегатний стан крові [91,140,154,155,156].

Виявлені зміни реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС, після лікування АК, супроводжувались встановленою позитивною динамікою з боку показників плазмового гемостазу. Гемостазіологічним зрушенням в формуванні ІХС, ініціації ГКС традиційно приділялась неабияка увага [71,72]. Відсутність даних щодо впливу АК на плазмовий гемостаз спонукали нас до обстеження хворих із стабільною ІХС, асоційованої з АГ, яким призначалися АК.

Для з'ясування патогенетичного впливу АК на плазмовий гемостаз у хворих із стабільною ІХС, із АГ як найбільш поширеного із асоційованих захворювань, вивчено динаміку змін показників плазмового гемостазу під час госпіталізації та на 10 добу від початку лікування у 70 пацієнтів. Оцінювались показники плазмового гемостазу у 25 хворих на ІХС із АГ, які отримували амлодипін (1-а група), у 25 хворих на ІХС із АГ, які отримували лерканідипін (2-а група). Контрольну групу склали 20 осіб із стабільним перебігом ІХС, асоційованою АГ, які отримували референтний препарат кандесартан. До обстеження і під час лікування хворі не отримували терапії антикоагулянтами.

Аналіз гемостазіологічної картини виявив неоднозначність змін з боку різних ланок плазмового гемостазу при лікуванні різними АК. Так, внаслідок проведеного лікування АК в 1 і 2 групах відмічалось подовження АЧТЧ, що характеризує внутрішній шлях згортання крові. Змін з боку АЧТЧ в контрольній групі не було виявлено. Найбільш виразних змін АЧТЧ зазнавав у 1 групі хворих, так АЧТЧ при лікуванні амлодипіном подовжувався із $27,53 \pm 10,46$ с до $57,97 \pm 14,0$ с, що було на 52,6 % вище від вихідного рівня, однак це не носило ознак достовірності. У хворих, які отримували лерканідипін (2 група) значення АЧТЧ хоча дещо поступались таким в першій групі, проте на 34,6 % ($p < 0,003$) були достовірно вищими при лікуванні. Все це свідчить про ініціацію гіпокоагуляційного стану за внутрішнім його шляхом згортання крові, що схоже екзогенному впливу антикоагулянтів, або присутністю достатньої кількості природних антикоагулянтів.

У групі контролю з боку протромбінового часу (ПТЧ) і тромбінового часу (ТЧ) змін не відмічалось. Односпрямовано помірними видались зміни ПТЧ і ТЧ в 2-ій групі хворих. Так, аналіз ПТЧ, який характеризує злиття зовнішнього і внутрішнього шляхів згортання крові і перетворення протромбіну у тромбін був подовжений на 40,2 % ($p < 0,05$) у групі хворих, яким застосовували лерканідипін. Однотипно ПТЧ в 2 групі хворих мав схожі зміни і ТЧ, як заключний етап процесу згортання крові, перетворення

фібриногену в фібрин під впливом тромбіну, і подовжувався достовірно на 26,0 % ($p < 0,01$). Натомість, у групі хворих на ІХС із АГ, які отримували амлодипін (1-а група) ці показники не підпадали суттєвим змінам.

Більш динамічними виявились зміни рівня ФГ, як визнано го маркера кардіальних і цереброваскулярних подій (Fibrinogen Study Collaboration, 2005). У обох групах серед обстежених хворих рівень ФГ був вищим при госпіталізації в порівнянні із десятим днем застосування АК. Проте ця відмінність не була достовірною. Так, ФГ на 21,9 % ($p < 0,07$) зменшувався в групі застосування лерканідипіну і лише на 6,6 % в групі застосування амлодипіну. В контрольній групі ФГ не зазнавав істотних змін.

Щодо фібринолітичної активності крові (ФАК), так відмічено на суттєва депресія фібринолізу в перші дні госпіталізації. На фоні лікування АК більш активним був фібриноліз при застосуванні лерканідипіну порівняно з групою застосування амлодипіну. Відповідно відмічалось вкорочення часу еуглобулінового лізису (ЧЕЛ) на 19,5 % (2 група), порівняно до вкорочення на 17,5 % (1 група). Більша активність щодо системи фібринолізу у 2 групі пояснюється і вищим відсотком пацієнтів, у яких був відмічений вкорочений ЧЕЛ, як при повторному обстеженні, так і серед порівнюваних груп (70 % проти 39 %). Щодо ФАК у групі контролю, то динамічних змін не відмічено. Стосовно контактного фібринолізу, то слід відмітити різноспрямованість його змін у групах обстежених хворих. Так, в групі застосування амлодипіну ХЗФА вкорочувався на 21,8 % ($p = 0,033$), з $14,71 \pm 9,34$ хв. до $11,5 \pm 5,8$ хв. Напроти більшого пригнічення ХЗФА зазнавав у хворих 2-ї групи. Так, контактний фібриноліз подовжувався у групі застосування лерканідипіну з $11,6 \pm 3,29$ хв. до $13,9 \pm 0,05$ хв., що склало 17 % ($p = 0,36$). Таким чином, у 2-ій групі хворих в ході проведеного лікування активність системи фібринолізу, хоча й не носила статистично достовірних змін, проте відсоток хворих у яких був відмічений більш активний фібриноліз був вищим серед обстежених груп.

На 10-у добу лікування вивчення рівня ПГ, який також характеризує систему фібринолізу, встановило в обох групах стабільної ІХС дещо вищими порівняно до госпіталізації абсолютні його значення. Таке незначне гальмування природньої активації ПГ, на фоні активного фібринолізу може свідчити про дещо вищий його інгібіторний потенціал, і може індукувати гіперкоагуляцію або бути вираженням адаптивної реакції на активний фібриноліз. При дослідженні рівнів коливання ПГ спостерігалися однонаправлені зміни. Так, в групі застосування амлодипіну відмічалась тенденція збільшення рівня ПГ на 10 добу госпіталізації з $77,29 \pm 7,85$ до $79,25 \pm 9,91$, і майже не змінним він був в групі застосування лерканідипіну з $86 \pm 13,55$ до $87,5 \pm 10,97$. Інтерпретація показників антикоагулянтної системи не встановила істотних динамічних змін щодо активності АТ III і ПС в групах порівняння.

Таким чином, відмічений вплив лерканідипіну на внутрішні і зовнішні етапи згортання крові. В цій групі хворих в ході проведеного обстеження на 10 добу лікування відмічено тенденцію активації системи фібринолізу і зростання відсотку хворих у яких фібриноліз був активний. Проте терапія лерканідипіном не впливала на природні антикоагулянти: рівень активності АТ-III і ПС змінювався неістотно. Під час лікування амлодипіном достовірних змін з боку різних ланок системи плазмового гомеостазу не було досягнуто, проте простежувалась тенденція активації ФАК, особливо контактної її фази і внутрішнього шляху згортання крові.

При лікуванні АК встановлені зміни з боку тромбоцитарного гомеостазу вказуючи на присутній антитромбоцитарний ефект, супроводжувались зростанням часу спонтанної агрегації тромбоцитів в 12,3 рази ($p < 0,003$) з $0,27 \pm 0,07$ до $3,33 \pm 0,08$ та достовірним зменшенням кількості тромбоцитів при індукованій агрегації тромбоцитів різними індукторами (АДФ, ристоміцином, тромбіном) відповідно з $211,14 \pm 15,25$ до $183,17 \pm 23,9$ ($p < 0,004$); $230,14 \pm 33,46$ до $192,33 \pm 42,39$ ($p < 0,03$); $226,0 \pm 25,23$ до $183,6 \pm 46,24$ ($p < 0,0001$).

На фоні лікування АК при ристоміциновій агрегації зростала ступінь агрегації тромбоцитів з $37,49 \pm 5,43$ до $46,88 \pm 10,42$ ($p < 0,03$), а швидкість тромбініндукованої агрегації подовжувалась в 1,3 рази ($p < 0,03$) із $8,79 \pm 4,52$ до $16,76 \pm 12,67$ ($p < 0,03$).

Отже, АК притаманні антикоагулянтні, фібринолітичні, антитромбоцитарні властивості та встановлено, що АК володіють гемокорегуючою дією.

Відповідно до рекомендацій ЄТК, всім хворим із стабільним перебігом ІХС проводилась гіполіпідемічна терапія, призначались статини (симвастатин 10 мг, аторвастатин 10 мг). Оцінюючи зміни ліпідного профілю у різних вікових категоріях виявлено серед осіб віком 35–44 роки при застосуванні АК зменшення рівнів ЗХС, ХСЛПНЩ і ТГ. Інші показники суттєво не змінювались. У хворих віком 45–76 років також достовірно знижувались показники ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, на фоні тенденції зниження ХС ЛПДНЩ та ІА. Показник ХС ЛПВЩ проявляв тенденцію до збільшення. Аналогічна картина спостерігалась при аналізі результатів між порівнюваними препаратами. Всі АК позитивно впливали на показники ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, достовірно знижуючи їх. Простежувалась тенденція до зниження ХС ЛПДНЩ, ІА та збільшення ХС ЛПВЩ. Істотні зміни ліпідного профілю відмічались у пацієнтів на АГ, асоційовану із стенокардією III ФК, тобто у яких були виражені порушення ліпідного обміну. Порівняльний ефект між препаратами виявив найбільший ліпідокорегуючий ефект у ніфедипіну, фелодипіну та амлодипіну. Так, ЗХС знизився при лікуванні: ніфедипіном з $6,41$ ммоль/л $\pm 0,13$ до $6,1$ ммоль/л $\pm 0,09$ ($p < 0,05$); фелодипіном з $6,5$ ммоль/л $\pm 0,14$ до $6,17$ ммоль/л $\pm 0,1$ ($p < 0,05$), амлодипіном з $6,49$ ммоль/л $\pm 0,09$ до $6,11$ ммоль/л $\pm 0,09$ ($p < 0,05$).

Менший ефект справляв лерканідипін та дилтіазем, проте різниця достовірно кращою виявилась порівняно з інгібітором АПФ.

Впродовж 1,5 річного спостереження ми визначали ліпідний спектр крові у одних і тих же хворих, які приймали ніфедипін, лерканідипін, дилтіазем, амлодипін та фелодипін, механізм дії

яких пояснюється в основному їх гемодинамічними ефектами. Встановлено, що АК викликають трансформацію ліпідного обміну, що виражається у зниженні ЗХС за рахунок зниження ХС ЛПНЩ, зниження ТГ, тенденцію до зменшення ХС ЛПДНЩ, ІА та співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ.

За допомогою покрокового багатofакторного регресійного аналізу прогностичне моделювання клінічного перебігу у групі хворих на АГ із ІХС, які отримували АК встановило однаково низькими щодо виникнення первинної кінцевої точки ішемічного інсульту відношення шансів відповідно $OR=0,19$ при 95 % ДІ 0,09–0,43 ($p=0,001$) і $OR=0,39$ при 95 % ДІ 0,17–0,95 ($p=0,001$), як у хворих молодших, так і старших 60 років.

Якщо враховувати тривалість АГ понад 10 років та наявність стенокардії в анамнезі понад 5 років відношення шансів щодо вищезазначеної несприятливої події були майже достовірно однаковими і склали $OR=0,42$ при 95 % ДІ 0,22–0,83 ($p=0,01$) і $OR=0,41$ при 95 % ДІ 0,2–0,82 ($p=0,01$), і це на 60 % зменшувало ризик порівняно із тими хворими, які отримували стандартну терапію. Щодо факторів ризику, так у хворих які отримували АК як і на фоні стандартної терапії не відмічено істотної преференції жодного із них на клінічний прогноз.

Такі фактори ризику, як куріння (чутливість 44 %, специфічність 39 %), ожиріння (чутливість 25 %, специфічність 58 %) і гіперхолестеринемія (чутливість 12 %, специфічність 78 %) у тих пацієнтів, які отримували АК також на половину мали менший вплив на ризик події порівняно із групою, яким проводилось лікування ІАПФ. Так, відношення шансів становило $OR=0,5$ при 95 % ДІ 0,26–0,97 ($p=0,04$) та $OR=0,46$ при 95 % ДІ 0,22–0,98 ($p=0,04$) при застосуванні антагоністів кальцію. В той час, як хворі, що отримували лікування ІАПФ, які курили, мали надмірну вагу і гіперхолестеринемію вдвічі мали вищий шанс розвитку ішемічного інсульту(рис.8).

Хворі із дебютом першого гіпертензивного кризи, які до цього отримували АК мали менший ризик ішемічного інсульту

в майбутньому на 50 % при 95 % ДІ 0,26–0,96, в той час ті хворі, які не отримували АК мали вдвічі вищим ризик цереброваскулярної події. При повторних гіпертензивних кризах лише у тих хворих, які систематично не отримували АК вдвічі вишим був ризик несприятливих інцидентів. Подібна закономірність стосувалась миготливої аритмії як пароксизмальної її форми, так і персистуючого перебігу хоча достовірності не було виявлено, проте у тих хворих, які отримували АК ймовірність інсульту через ці причини була на 60 % меншою, в той час як стандартне лікування збільшувало шанси події відповідно в 2,6 і 2,5 рази.

Несподіваними видались результати, які показали, що ризик ішемічного інсульту приблизно в однаковій ступені збільшується на 20 % у хворих із варикозною хворобою, які отримували АК, натомість за терапії ІАПФ він зменшується на 17 % ($p=0,01$).

У хворих із гіперкоагуляційним синдромом (збільшення густини крові, ТЕГ підтвердження погіршення реологічних властивостей крові) відмічено підвищення комбінованого показника частоти розвитку цереброваскулярних інцидентів в 3,2 і 3,9 рази при застосуванні ІАПФ, в той час як на тлі застосування АК статистично значуще ризик таких подій на 70 % був меншим. Так, OR становив 0,31 при 95 % ДІ 0,16–3,18

Щодо гемодинамічних детермінант, так при підвищенні САТ понад 180 мм рт. ст. збільшується ризик ішемічних цереброваскулярних подій на 17 % ($p=0,01$) за умови терапії ІАПФ, в той час як прийом АК на 38 % зменшував такий. При ФВ < 50 % на 30 % зменшується шанс подій при застосуванні АК і на 45 % ($p=0,01$) збільшується – при терапії ІАПФ.

Аналізуючи дані прогнозу несприятливих подій встановлено, що прийом ІАПФ при пороговій потужності < 50 Вт достовірно в 5,4 рази збільшував потенційний ризик ішемічного інсульту, в той час як АК достовірно на 80% ($p=0,01$) зменшували його.

Таким чином, використання сучасних статистичних програм надають можливість моделювання клінічних ситуацій, ймовірності розвитку первинних кінцевих точок. Так, проведений ба-

гатофакторний регресійний аналіз встановив переваги застосування АК у хворих АГ із ІХС порівняно із терапією ІАПФ щодо віддаленого прогнозу та нівелювання і мінімізацію впливу факторів ризику, таких як куріння, ожиріння, гіперхолестеринемія на кінцевий прогноз при терапії АК.

Ризик розвитку інфаркту міокарда у хворих із давністю АГ понад 10 років та наявної стенокардії в анамнезі понад 5 років на тлі застосування АК мали на 50 % і 30 % відповідно меншими шанси кардіоваскулярних подій. Відношення шансів щодо вищезазначеної несприятливої події склали $OR=0,5$ при 95 % ДІ 0,2–1,5 і $OR=0,7$ при 95 % ДІ 0,3–1,9. Їх позитивна передбачувана цінність (ППЦ) становила відповідно 50 % і 60 %.

Фактори ризику, такі як куріння і гіперхолестеринемія у хворих, які отримували АК справляли майже однаковий вплив порівняно із стандартною терапією і шанс ризику події (інфаркту міокарда) у них наближаються до 1,0 був майже однаковий, із однаковою ППЦ 50–60 %. Ожиріння (чутливість 10 %, специфічність 90 %, ППЦ-70 %, НПЦ-40 %) у тих пацієнтів, які отримували АК на 40 % збільшувало ризик події інфаркту міокарда ($OR=1,4$ при 95 % ДІ 0,4–4,5), в той час як в групі із ожирінням, яким проводили лікування ІАПФ ризик подій був на 30 % меншим, проте це не носило ознак достовірності.

У хворих із гіперкоагуляційним синдромом (збільшення в'язкості крові, ТЕГ підтвердження погіршення реологічних властивостей крові) відмічено підвищення комбінованого показника частоти розвитку кардіоваскулярних інцидентів в 1,9 і 1,7 рази за умови застосування ІАПФ, в той час як на тлі застосування АК статистично значуще ризик таких подій на половину був меншим.

При зростанні АТ і зменшенні ФВ вище зазначених величин несприятливий гемодинамічний вплив, статистично невірогідно засвідчував зростання ризику інфаркту міокарда відповідно на 10 % і 20 %, у хворих які отримували АК. Проте знижена порогова потужність <50 Вт достовірно на 60 % ($p=0,01$) зменшувала ризик ймовірного ІМ у групі хворих, яким застосовували АК.

На основі результатів довготривалого моніторингу клініко-гемодинамічних, гемореологічних детермінант проведена порівняльна оцінка ефективності різних АК, із врахуванням їх різнобічних впливів. З огляду на антиангінальний ефект дилтіазему на 14 % при OR 0,86 (95 % ДІ 0,13–4,76) був меншим ризик несприятливих подій порівняно із групою терапії ІАПФ та серед всіх порівнюваних нами АК. Подібно позитивному впливу, негативний вплив на ризик подій був майже однаковим і OR становив 0,83 (95 % ДІ 0,08–8,43) і був на 17 % меншим від групи хворих, які отримували терапію ІАПФ. Натомість, у групі хворих за умови ж відсутності антиангінального ефекту при застосуванні дилтіазему у частини хворих виявився найбільший серед порівнюваних АК ризик виникнення несприятливих подій OR 1,33 (95 % ДІ 0,2–9,0). В той час, як навіть за умов такої ж відсутності антиангінального ефекту у хворих, яким призначався лерканідипін, амлодипін, фелодипін ризик виникнення подій не вирізнявся від такого при терапії ІАПФ і OR становив 1,0 (95 % ДІ 0,16–6,19).

З огляду як позитивної, так і негативної антиангінальної ефективності слід відмітити, що ймовірно через небажаний вплив на симпат-адреналову систему найбільший шанс подій відмічений у групі застосованого ніфедипіну, де OR становив відповідно 1,62 (95 % ДІ 0,38–6,96) і OR 1,67 (95 % ДІ 0,35–8,04). Однак, дещо поступались йому шанси подій при застосуванні лерканідипіну, амлодипіну, фелодипіну OR 1,29 (95 % ДІ 0,23–7,23).

Ризик несприятливих подій, навіть за умови досягнення гіпотензивного ефекту наполовину менший був у разі застосування дилтіазему, де шанс OR становив 0,58 (95 % ДІ 0,1–3,57). У разі ж негативного ефекту щодо зниження АТ серед порівнюваних АК ризик ймовірності подій у дилтіазему наближався до такого, який відмічений у групі терапії ІАПФ. В той час у ніфедипіну шанс подій був також наполовину меншим і OR становив 0,5 (95 % ДІ 0,6–4,69). OR наближаючись до 1,0 у інших АК і становлячи 0,91 (95 % ДІ 0,09–9,1) вказував на відсутність різниці в можливих подіях порівняно із терапією ІАПФ. У групі

дилтіазему простежений ергометричний вплив при різноманітних ефектах (позитивних, відсутніх і негативних) був однаковим і OR становило 1,0 відповідно (95 % ДІ 0,15–6,67 і 95 % ДІ 0,1–10,22), що не різнилось від терапії ІАПФ

За умови розцінювання негативного ефекту на інотропізм на 20 % шанси подій були меншими у разі застосування лерканідипіну, амлодипіну і фелодипіну 95 % ДІ 0,08–7,84($p=0,06$).

За умов позитивного впливу на гемореологічні властивості найменшими шанси подій були у разі застосування амлодипіну і фелодипіну відповідно OR склав 0,33 (95 % ДІ 0,05–2,18) і OR 0,44 (95 % ДІ 0,06–3,16); найвищими у разі застосування ніфедипіну OR склав 1,33 (95 % ДІ 0,2–8,71) і не відрізнялись від терапії ІАПФ при застосуванні дилтіазему OR склав 1,0 (95 % ДІ 0,14–7,1) ($p=0,04$).

При відсутності гемореологічного ефекту від застосованих АК шанси подій зростали від фелодипіну до амлодипіну відповідно в 1,7 і 2,6 рази і були наполовину чи не найменшими при застосуванні лерканідипіну OR 0,51 (95 % ДІ 0,05–5,22). Якщо ефект по впливу на гемореологію оцінювався як негативний, то шанс подій відповідно зростав і найбільшим був у разі застосування ніфедипіну OR склав 2,4 (95 % ДІ 0,33–18,14). Таким чином із урахуванням сумарної прогностичної ефективності найбільш оптимальним по впливу на ішемію міокарда, гіпотензивну дію, інотропну здатність і гемореологічну ефективність видався дилтіазем.

ВИСНОВКИ

В монографії здійснено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми сучасної кардіології – з'ясування патогенетичних механізмів формування і прогресування артеріальної гіпертензії, поєднаної із ішемічною хворобою серця на основі вивчення кардіогемодинаміки, ішемічних змін міокарда, добового профілю АТ, варіабельності серцевого ритму, стану плазмово-тромбоцитарного гемостазу, рідинних властивостей крові та ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС при довготривалому спостереженні для обґрунтування вибору антигіпертензивної терапії із врахуванням порівняльної оцінки ефективності різних антагоністів кальцію

1. Одним із основних патофізіологічних механізмів формування і прогресування АГ, поєднаної із ІХС є дисбаланс системи тромбоцитарно-плазмового гемостазу. Виявлена гіперкоагуляція підтримується більшою активністю зовнішнього шляху згортання крові, зростаючою спонтанною і індукованою агрегацією тромбоцитів, депресією фібринолізу, виснаженням антикоагулянтної активності та погіршенням рідинних властивостей крові, які супроводжуються гіперхолестеринемією.

2. Зміни кардіогемодинаміки, обумовлені погіршенням діастолічної функції лівого шлуночка та формуванням різних типів ГЛШ в умовах тривалої АГ негативно впливають на потужність порогового навантаження.

3. У 76,1 % хворих на АГ із ІХС встановлене порушення реологічних властивостей крові виражалось підвищенням густини крові та швидкості агрегації еритроцитів. Ступінь гемореологічних змін залежить від важкості перебігу АГ і ФК стенокардії. Найбільші гемореологічні порушення відмічались у хворих із

зниженням толерантності до фізичного навантаження <50 Вт та збільшенням ЗХС>6,5 ммоль/л. Однаковий максимальний гемокорегуючий ефект справляли амлодипін та фелодипін з нормалізацією густини крові.

4. У антагоністів кальцію встановлені антикоагулянтні, фібринолітичні, антитромбоцитарні властивості. Всі АК покращують реологічні властивості крові. Ранній гіпокоагуляційний ефект АК, обумовлений впливом на зовнішній, так і внутрішній механізми згортання крові, з більшим відсотком хворих із активним фібринолізом і, зокрема контактної фази фібринолізу. Антитромбоцитарний ефект всіх АК супроводжується достовірним зменшенням кількості тромбоцитів, зростанням часу спонтанної агрегації тромбоцитів, ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів, індукованої ристоміцином та тромбіном.

5. Антиангінальний ефект АК, у переважаючої більшості (91 %) супроводжується приростом потужності порогового навантаження та позитивною динамікою реологічних властивостей, яка проявляється зменшенням густини крові, швидкості агрегації еритроцитів. Навіть, у 9 % пацієнтів із антиангінальним ефектом та відсутнім ергометричним результатом встановлений позитивний гемореологічний вплив виражається в зниженні густини крові більше як на 10 % при низькій напрузі зсуву, що може бути використано як додатковий критерій ефективності застосування АК. У хворих, з позитивним ергометричним ефектом, які отримували терапію амлодипіном та фелодипіном приріст потужності (W) залежав від типу гіпертрофії ЛШ.

6. Всі АК незалежно від важкості супутньої ІХС, наявності та типу ГЛШ, порушення діастолічного наповнення ЛШ проявляють виражений антигіпертензивний ефект. При 10-тижневому курсі лікування найбільший ефект проявляється у фелодипіну та дилтіазему. Гіпотензивний ефект АК не супроводжується збільшенням ЧСС, за виключенням ніфедипіну. Застосування дилтіазему характеризується стабільним антигіпертензивним ефектом, який не залежить від тривалості лікування.

7. Ранній гіпотензивний ефект АК у хворих на АГ із ІХС проявляється збільшенням добового індексу АТ, зменшенням епізодів ішемії. Під впливом лерканідипіну підвищена вночі варіабельність САТ і ДАТ відповідно на 59,3 % ($p < 0,05$) і 41,8 % ($p < 0,05$) повинна враховуватися при виборі лікувальної тактики. В однаковій степені зменшення ШРП САТ і ДАТ при застосуванні лерканідипіну і амлодипіну зменшує ризик ранкових подій.

8. Порівнювані антагоністи кальцію підвищують ВСР, зокрема, амлодипін переважно за рахунок симпатичних впливів, лерканідипін – парасимпатичних. При лікуванні амлодипіном превалювання симпатикотонії супроводжується зростанням нейрогуморальної компоненти VLF, LF на фоні високого HF. Збільшення вагусної активності під час лікування лерканідипіном як вдень, так і вночі доказує свою найбільшу ефективність у вирівнюванні вегетативного дисбалансу при зниженій парасимпатичній активності, особливо у групі хворих супутнього цукрового діабету II типу.

9. З огляду різнобічності ефектів найкращу антиангінальну активність у хворих на АГ із ІХС справляють лерканідипін, амлодипін, фелодипін. Виражена гіпотензивна дія відмічена у ніфедипіну, амлодипіну, фелодипіну; проте стабільний гіпотензивний ефект тривалого лікування – у дилтіазему. Найкращий приріст W справляють амлодипін, фелодипін. Всі АК підвищують ВСР, причому найбільший вагусний вплив здійснює лерканідипін, симпатичний – амлодипін. Відмічений істотний антикоагулянтний ефект у лерканідипіну. Амлодипін краще впливає на контактну фазу фібринолізу. У АК виявлений антиагрегаційний вплив. Всі АК покращують реологічні властивості – з найкращим ефектом фелодипіну, ніфедипіну, амлодипіну.

10. У хворих, яким проводили терапію лерканідипіном, амлодипіном і фелодипіном досягнутий негативний інотропний ефект в однаковій степені на 50 % збільшує ризик подій, в той час як при недосягнутому ефекті шанси подій є на 20 % меншими. Ніфедипін при негативності ергометричних проявів в 1,9 рази

збільшує ризик несприятливих подій порівняно із стандартною терапією. Позитивний гемореологічний вплив зменшує шанси подій при застосуванні амлодипіну, фелодипіну на 67 % (OR 0,33 95 % ДІ 0,05–2,18 і OR 0,44, 95 % ДІ 0,06–3,16). У разі негативного гемореологічного ефекту ніфедипіну шанс подій зростає у 2,4 рази.

11. Із урахуванням сумарної прогностичної ефективності і ймовірності розвитку несприятливих подій найбільш оптимальним по антиангінальному впливу, гіпотензивній дії, інотропній здатності і гемореологічній нейтральності є дилтіазем.

12. Багатофакторний аналіз встановив, що терапія АК у хворих молодших і старших за 60 років із тривалістю АГ понад 10 років, наявною стенокардією в анамнезі понад 5 років зменшує ризик виникнення ішемічного інсульту порівняно із групою стандартної терапії на 60 %. У разі застосування АК не встановлено переважаючого впливу жодного із факторів ризику на клінічний прогноз церебральних подій. Наполовину меншим є вплив куріння, ожиріння і гіперхолестеринемії. Хворі, які палили, мали надмірну вагу і гіперхолестеринемію і отримували стандартну терапію мали вдвічі вищий шанс ризику інсульту.

13. Прийом АК за наявної миготливої аритмії зменшує ризик ішемічного інсульту на 60 %. Гіперкоагуляційний синдром підвищує комбінований показник частоти розвитку цереброваскулярних інцидентів в 3,2 і 3,9 рази при застосуванні стандартної терапії, тоді як застосування АК зменшує ризик подій на 70 % OR 0,31 при 95 % ДІ 0,16-3,18. Не відмічено достовірного впливу АК на фактори ризику в ймовірності розвитку інфаркту міокарда, лише при пороговій потужності <50 Вт на 60 % ($p=0,01$) зменшується ризик ймовірного ІМ.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На підставі тривалого вивчення клініко-гемодинамічних, реологічних, гемокоагуляційних та ліпідних параметрів у хворих на АГ із ІХС виявлені механізми розвитку та прогресування хвороби допоможуть не лише комплексно оцінити стан хворого, перебіг захворювання, а і обґрунтувати диференційований підхід до призначення АК.

2. Застосування АК для покращення ліпідного обміну, зменшення загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ незалежно від віку хворих рекомендовано впродовж тривалого періоду хворим на АГ із ІХС.

3. Перевагу у призначенні АК хворим на АГ із ІХС слід надавати пацієнтам з діастолічними розладами ЛШ, збереженою систолічної функцією ЛШ, з гемореологічними порушеннями, з гіперкоагуляційним синдромом та гіперхолестеринемією незалежно від віку пацієнтів.

4. З огляду на те, що лерканідипін підвищує варіабельність АТ вночі слід диференційовано призначати його пацієнтам на АГ із ІХС із низькою нічною ВАТ, для уникнення ймовірних цереброваскулярних ускладнень. Варіабельність АТ слід враховувати при виборі як лікувальної тактики, так і більш ретельного підбору пацієнтів.

5. У хворих на АГ із ІХС при встановленій гіперкоагуляції 1 етапу згортання крові перевагу слід надавати лерканідипіну, при контактній депресії фібринолізу –амлодипіну.

6. Прийом АК знижує шанс ризику цереброваскулярних подій (ішемічного інсульту) і загалом не впливає на розвиток кардіоваскулярних ускладнень (інфаркт міокарда), за даними багатofакторного аналізу, що слід враховувати при виборі лікувальної тактики у хворих на АГ із ІХС. При пороговій потужності <50 Вт на 60 % ($p=0,01$) зменшується ризик ймовірного ІМ, тоді як АТ>

180 мм рт. ст., ФВ<50 % недостовірно збільшує ризик подій відповідно на 10 % і 20 %.

7. Призначаючи АК слід враховувати, що найкращу антиангінальну активність у хворих на АГ із ІХС справляють леркандипін, амлодипін, фелодипін; гіпотензивну дію – ніфедипін, амлодипін, фелодипін. АК підвищуючи ВРС, і найбільший вагусний вплив здійснює леркандипін, симпатичний – амлодипін. Всі АК покращують реологічні властивості – з найкращим ефектом у фелодипіну, ніфедипіну, амлодипіну.

8. Терапія АК хворих на АГ із ІХС покращує коронарний резерв із значним приростом W, призводить до покращення ДФЛШ, що особливо важливо для прогнозу розвитку серцевої недостатності на ранньому етапі лікування хворих. Довготривалий прийом АК призводить до незначного зменшення фракції викиду, яка скоріше має опосередковану гіпотензивну роль.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азизова О.А., Власова И.И. Влияние липопротеинов, модифицированных перекисным окислением липидов, на агрегацию тромбоцитов // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1993. – № 11. – С.485–487.
2. Амосова Е.Н. Применение дилтиазема в лечении и вторичной профилактики у больных с острыми формами ишемической болезни сердца // Укр. мед. часопис. – 1999. – №2. – С.97–100.
3. Амосова К.М., Яременко О.Б., Ковганіч Т.О. Ефективність та переносність препарату в лікуванні хворих із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією // Укр. кард. журн. – 2004. – №3. – С. 67–74.
4. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.И. Баевский, Г.Г.Иванов, Л.В.Чирейкин и др. // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С.65–86.
5. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. – М.: «Фармединформ», 1995. – 161 с.
6. Антагоністи кальцію: гемореологічні ефекти у хворих серцево-судинною патологією (огляд літератури) / М.В.Бичко, М.М.Кишко, І.І.Когутич, І.А.Яворський, Е.М.Січка, Я.М.Бичко // Науковий вісник УжНУ /серія „Медицина”/ Ужгород. – 2004. – №23. – С.65–71.
7. Антигипертензивная и антиишемическая эффективность ингибитора кальциевых каналов нормодипина в лечении пациентов артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Н.Т.Ватутин, А.М.Гнилолорыбов, Л.И.Кардашевская, Л.С.Страшко // Укр.мед.часопис. – 2003. – №5. – С.131–133.
8. Антигіпертензивна та антихолестеринемічна дія дилтіазему у хворих з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця / М.В.Бичко, І.А.Яворський, М.М.Кишко, Л.Ю.Великокклад, Р.І.Соскида, І.І.Когутич, Г.М.Коста, Е.М.Січка // Матеріали Об'єднаного пленуму правлінь асоціацій кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України. – Київ. – 2006. – С.142–143.
9. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия // Справочное руководство для врачей. – М.: «Ремедиум», 1999. – 402 с.
10. Артуров Г.П. Лечение артериальной гипертензии на рубеже веков. Формирование новых взглядов // Сердце. – 2002. – С.187–192.

11. Афанасьева Г.В., Авдонин П.В. Повышенная активность Ca^{2+} -зависимых K^{+} -каналов в клетках крыс со спонтанной гипертензией // Кардиология. – 1999. – Т. 39, №7. – С.29–33.
12. Багрий А.Э. Применение блокаторов кальциевых каналов при гипертрофии левого желудочка у больных хроническим гломерулонефритом с выраженной почечной недостаточностью // Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 1. – С.37–39.
13. Багрий А.Э. Роль блокаторов кальциевых каналов в лечении пациентов с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 4. – С.15–24.
14. Баевский Р.И., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. – М.: «Медицина», 2000. – 295с.
15. Баркаган З.С., Мамот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза – М.: Ньюдиамед, 2001. – 80с.
16. 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.
17. Беленков Ю.Н., Саидова М.А. Оценка жизнеспособности миокарда: клинические аспекты, методы исследования // Кардиология. – 1999. – Т. 39, №1. – С.6–13.
18. Беловол А.Н., Лысенко М.Э. Антагонист кальция третьего поколения в лечении ИБС и сопутствующей гипертонической болезнью: клинические эффекты, эндотелий зависимая вазодилатация // Врачебная практика. – 2006. – №5. – С.77–81.
19. Белоусов Ю.Б. Гемореологические исследования при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1986. – Т.26, № 6. – С.115–118.
20. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология амлодипина (Норваска) // Клин. фармакол. и терапия. – 1998. – №1. – С.1–3.
21. Бичко М.В. Антагоністи кальцію в кардіологічній практиці. Досягнення і проблеми. – Ужгород: „Ліра”. – 2001. – 219 с.
22. Бичко М.В. Вивчення ефективності тривалого лікування антагоністами кальцію хворих ішемічною хворобою серця // Науковий вісник УжДУ /серія „Медицина”/ Ужгород. – 1999. – №7. – С.92–95.
23. Бичко М.В. Кальцієві антагоністи (огляд літератури) // Науковий вісник УжДУ /серія „Медицина”/ Ужгород. – 2000. – №12. – С.57–62.
24. Бичко М.В. Клініко-гемодинамічні ефекти амлодипіну у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із стенокардією // Лікарська справа. – 2004. – №1. – С.55–59.
25. Бичко М.В. Клініко-гемодинамічні ефекти лерканідипіну у хворих на артеріальну гіпертензію зі стенокардією. // Матеріали Об'єднаного

- пленуму правлінь асоціацій кардіологів, серцевосудинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України. Тези наукових доповідей. – Київ, 2006. – С.141–142.
26. Бичко М.В. Клініко–гемодинамічні ефекти лерканідипіну у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні зі стенокардією. // Науковий вісник УжНУ /серія „Медицина”/ Ужгород. – 2007. – №30. – С.29–33.
 27. Бичко М.В. Клініко–гемодинамічні ефекти тривалого застосування фелодипіну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою асоційованою з стенокардією // Матеріали VII Національного Конгресу кардіологів України. Тези наукових доповідей. – Дніпропетровськ: «Дніпро» – 2004. – С. 67.
 28. Бичко М.В. Клінічна ефективність дилтіазему у хворих артеріальною гіпертензією поєднаною з ішемічною хворобою серця // Укр. кард. журн. –2006. – №4. – С.86–89.
 29. Бичко М.В. Клінічна та гемодинамічна ефективність дилтіазему у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця // Лікарська справа. – 2007. – №1–2. – С.50–55.
 30. Бичко М.В. Результати застосування фелодипіну у хворих на артеріальну гіпертензію зі стенокардією // Науковий вісник УжНУ /серія „Медицина”/ Ужгород. – 2005. – №25. – С.56–60.
 31. Бичко М.В. Стан гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця при тривалому лікуванні антагоністами кальцію // Лікарська справа. – 1999. – №3. – С. 62–65.
 32. Бичко М.В. Функциональное состояние миокарда у больных стенокардией при длительном применении нифедипина // Материалы V Конгресса кардиологов Украины. – Киев, 1997. – С. 137.
 33. Бичко М.В., Кишко М.М., Коста Г.М. Антигіпертензивний та антихолестеринемічний ефекти дилтіазему у хворих артеріальною гіпертензією зі стенокардією. // Науковий вісник УжНУ /серія „Медицина”/ Ужгород. – 2006. – №28. – С.48–52.
 34. Бичко М.В., Коста А.М. Сократительная способность миокарда у больных стенокардией при длительном применении нифедипина // Материалы научно-практической конференции, посвященной 20–летию Ужгородской отделенческой клинической больницы. – Ужгород, 1996. – С.79.
 35. Бичко М.В., Прокоп М.М., Бичко Я.М. Сравнительная оценка эффективности применения нифедипина и амлодипина у пациентов со стенокардией, ассоциированной с гипертонической болезнью// Матеріали об'єднаного пленуму правління українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів „Нові напрями

- профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії”. – Київ, 2001. – С.160.
36. Бичко М.В., Рішко М.В., Кашшай А.А. Функціональний стан міокарду у хворих стенокардією при тривалому прийомі ніфедипіну // Матеріали науково-практичної конференції кардіологів України. – Харків, 1993. – С.13.
 37. Бичко М.В., Рішко М.В., Рудакова С.О. Найближчі і віддалені результати лікування хворих ІХС ніфедипіном і верапамілом // Матеріали ІV з’їзду кардіологів України. Тези наукових доповідей. – Дніпропетровськ, 1995. – С.14.
 38. Бичко М.В., Яворський І.А. Клінічна ефективність амлодипіну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з стенокардією // Матеріали Української науково-практичної конференції „Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні”. Тези наукових доповідей. – Київ, 2004. – С.30
 39. Блокаторы кальциевых каналов: классификация, фармакинетика, тактика применения (методические рекомендации) / В.А.Бобров, И.В.Давыдова, М.Н.Долженко,Н.А.Шлыкова,Е.В.Боброва,С.В.Поташов, Н.А.Перепельченко. – Киев, 2008. – 27с.
 40. Бобров В.О., Коломієць В.В. Вплив блокаторів кальцієвих каналів на стан гормональної регуляції у хворих на гіпертонічну хворобу: можливості підвищення ефективності антигіпертензивного лікування // Укр. кардіол. журн. –1994. – № 5. – С.15–18.
 41. Бобров В.О., Долженко М.М., Шершньов В.Г. Вплив амлодипіна / норваску/ на прогноз виживання хворих із постінфарктною ішемією міокарда // Укр. кардіол. журн. – 2001. – №2. – С.33–36.
 42. Бобров В.О., Жарінов О.Й. Антагоністи кальцію: фармакокінетичні особливості і клінічне застосування // Укр. кардіол. журн. – 1998. –№3. – С. 5–11.
 43. Бобров В.О., Жарінов О.Й. Варіабельність артеріального тиску і податливість до антигіпертензивної терапії і перспективи амлодипіну // Лікування та діагностика. – 1997. – Т. 3, №7. – С.70–71.
 44. Болис Л., Хоффман Д.Ф., Лиф А. Мембраны и болезни. – М.: Мир, 1980. – 408с.
 45. Бондарева З.Г., Хроменков И.И. Метод экспертных оценок в прогностировании инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии // Кардиология.–1986.–Т. 26, № 7. – С.27–31.
 46. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. ПОЛ мембраны и природные антиоксиданты // Успехи мед. химии. – 1985. – № 9. – С.1540–1559.
 47. Вележанина И.А., Шафер Н.Ж. Связь изменения содержания натрий-уретического гормона и активности Na⁺, K⁺-АТФ-азы мемб-

- ран эритроцитов при гипертонической болезни // Биохимия. – 1988. – №1. – С.55
48. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Применение магния в кардиологии // Кардиология. – 1997. – Т. 37, №11. – С. 25–31.
 49. Влияние амлодипина на ишемию миокарда, тканевой транскапиллярный обмен кислорода у больных с многососудистым стенозирующим коронарным атеросклерозом после аортокоронарного шунтирования / А.Т.Тепляков, Э.Ю.Пушникова, В.Д.Аптекарь, А.А.Гарганеева, В.В.Калужин, Т.А.Степачова, Н.И.Тарасов, Е.В.Малахович // Кардиология. – 2001. – №7. – С.55–56.
 50. Влияние амлодипина на массу миокарда левого желудочка и показатели центральной гемодинамики у больных с артериальной гипертонией и атеросклерозом сонных артерий / Е.А.Малышева, М.В.Леонова, А.Ю.Прошин и др. // Клин. фарм. и тер. – 1997. – №6. – С.29–32.
 51. Влияние амлодипина на параметры центральной и периферической гемодинамики при гипертонической болезни у пациентов пожилого возраста / О.В.Коркушко, К.Г.Саркисов, Л.К.Забияка, В.Ю.Лишневецкая, В.П. Чижова // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 6. – С. 32–40.
 52. Влияние амлодипина на состояние центральной и периферической гемодинамики больных с хронической сердечной недостаточностью/ Е.Н.Амосова, А.Л.Белорусец и др. / Укр. кардіол. журн. – 1999. – №2. – С.37–41.
 53. Влияние длительной терапии фозиноприлом и амлодипином на память у пожилых больных с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией / Н.К.Корсакова, О.Д.Остроумова, Н.А.Варако, В.И.Мамаев, М.В.Нестерова, А.И.Мартынова // Кардиология. – 2001. – №8. – С.50–53.
 54. Влияние лекарственных антиагрегационных препаратов на тромбоцитарный и сосудистый гемостаз / Л.Л.Кириченко, В.П.Масенко и др. // Терапевт. архив. – 1986. – № 6. – С.70 – 72.
 55. Влияние нифедипина на выраженность гипертрофии и функциональное состояние левого желудочка у больных с эссенциальной гипертензией/ Е.Г.Купчинская, Е.П.Свищенко и др. // Укр. кардіол. журн. – 1995. – № 5. – С.35–37.
 56. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца / Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И. и др. // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 6. – С. 33–38.
 57. Возможность лечебной коррекции нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и реологии крови у больных ишемической болезнью сердца/ В.С.Задиченко, К.М.Багатырева и др. // Кардиология. – 1996. – Т.36, №5. – С.22–26.

58. Волков В.С., Мазур Е.С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 27–30.
59. Воронков Л.Г. Амлодипин як засіб вибору? // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №3. – С.188–192.
60. Воронков Л. Г. Коринфар и сердечная недостаточность // Укр. кардиол. журн. – 1999. – №10. – С.17–19.
61. Воскобой И.В. Взаимосвязь между уровнем фактора Виллебранда и антитромбогенной активностью стенки сосудов у больных нестабильной стенокардией // Клиническая медицина. – 2001. – № 11. – С.19–21.
62. Гланц С. Медико-биологическая статистика (пер. с англ.) — М.: «Практика». – 1998. – 459 с.
63. Глущенко А., Шуба М. Роль антагоністів кальцію в лікуванні ішемічної хвороби серця // Ліки України. – 2003. – №1. – С.13 – 17.
64. Горчакова Н.А., Близнюк-Ходоровская О. И. Клиническая фармакология дилтиазема // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 11. – С.69–76.
65. Горчакова Н.А., Симорот В.Н. Мифебрадил. Перспективы нового селективного блокатора кальциевых каналов в клинической практике // Фарм. вісник. – 1998. – № 2. – С.42–48.
66. Горчакова Н.А., Симорот В.Н. Применение амлодипина в кардиологической практике: эффективность, безопасность, перспективы // Фармакол. вісн. Спец. вип. – 1998. — С.55–64.
67. Градуальная реперфузия улучшает восстановление насосной функции сердца и его энергетических запасов после ишемии / В.С.Шульженко, О.И.Писаренко и др. // Физиологический журнал. – 1997. – Т.37, № 1. – С.7–12.
68. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия: некоторые вопросы патогенеза и лечения // Кардиология. – 1989. – Т. 29, №10. – С.26–31.
69. Грацианский Н.А., Качалков Д.В., Давыдов С.А. Связь реакции коронарных артерий на внутрикoronарное введение ацетилхолина с факторами риска ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1994. – Т. 12, № 1. – С.21 – 25.
70. Грицок А.И. О коронаротромбозе как основном патогенетическом факторе инфаркта миокарда при атеросклерозе венечных артерий сердца // Кардиология. – 1974. – №2. – С.22–32.
71. Грицок А.И. Перспективы и итоги изучения тромбообразования при ишемической болезни сердца // Врачебное дело. – 1989. – № 5. – С.5–9.
72. Грицок А.И., Амосова Е.Н., Грицок И.А. Практическая гемостазиология. – К.: «Здоров'я», 1994. – 256 с.
73. Дворников В.Э. Сравнительная оценка возможности предупреждения электромеханической диссоциации при острой экспериментальной

- ишемии и фибрилляции желудочков // Сравнительная электрокардиология. Междунар. симп. – Сыктывкар, 1997. – С.103 – 104.
74. Демидова М.М., Тихоненко В.М. Циркадная ритмика показателей вариабельности сердечного ритма у здоровых обследуемых // Вестник аритмологии. – 2001. – № 23. – С.61–66.
 75. Деякі результати 5-річного проспективного спостереження за організованою популяцією / М.В.Рішко, Н.І.Корабельщикова, С.О.Лінчевська, М.М.Кишко, Т.В.Голубка, М.В.Бичко, С.Д.Максимов, І.Є.Манто, Й.І.Пічкач, С.О.Рудакова // Науковий вісник УжДУ /серія «Медицина»/ Ужгород. – 1997.— №4. – С.141–143.
 76. Дзизинский А.А., Смирнова Ю.Ю., Белялов Ф.И. Оценка активности вегетативной нервной системы при приступе ишемии миокарда с помощью исследования вариабельности ритма // Кардиология.–1999.–Т. 39, № 1.– С. 34–37.
 77. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. – Днепропетровск: «Днепр». – 2005. –200 с.
 78. Дзяк Г.В., Ханюков А.А. Опыт использования антагониста кальция пролонгированного действия амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезни сердца //Укр. кард. журн. – 2004. – №6. – С.30–33.
 79. Дзяк Г.В., Ханюков А.А. Опыт использования антагониста кальция фелодипина в лечении больных артериальной гипертензией // Укр. кард. журн. –2006. –№5. – С.64–67.
 80. Диагностическое и прогностическое значение маркера системного воспаления С-реактивного протеина у больных с острыми коронарными синдромами / А.Н.Пархоменко, Я.М.Лутай, Г.В.Пономарева, Ж.В.Брыль // Укр. кардіол.журн. – 2002. – № 1. – С.5–11.
 81. Диагностическое и прогностическое значение определения содержания циклических нуклеотидов при нарушении сердечного ритма / Г.И.Дорофеев, Ю.Н. Шанин и др. // Военно–мед. журн. – 1985. – № 2. – С.59 – 60.
 82. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью при курсовой антигипертензивной терапии / А.А.Каипов, А.Л.Аляви, А.В.Грачев и др. // Кардиология. – 1995. – №6 – С.51–53.
 83. Добровольский А.Б., Панченко Е.П., Карпов Ю.А. Роль компонентов системы фибринолиза в атеротромбогенезе // Кардиология. – 1996. – Т. 36, №5. – С.68–71.
 84. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці (метод. реком.) / В.А.Бобров, В.М.Чубучний, О.Й.Жарінов та співав. – Київ, 1999. – 25 с.

85. Елисеев О.М. Антагонисты кальция – лекарственные препараты широкого спектра применения // *Терапевт. архив.* – 1990. – № 10. – С.128–132.
86. Жарінов О.Й., Децик О.Б., Рогоуцька О.М. Ефективність амлодипіну у зниженні систолічного артеріального тиску: відкрите оглядове дослідження // *Укр. кардіол. журн.* – 2007. – №2. – С.39–44.
87. Жарінов О.Й., Децик О.Б., Рогоуцька О.М. Ефективність застосування амлодипіну в амбулаторному лікуванні есенціальної гіпертензії: відкрите оглядове дослідження // *Укр. кардіол. журн.* – 2005. – №3. – С.83–89.
88. Закиров У.Б., Яфасов К.М., Каипов А.А. Современное состояние проблемы клинического применения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда // *Кардиология.* – 1998. – Т. 38, № 1. – С.50 – 54.
89. Защитный эффект внеклеточного калия в миокарде при нарушении энергообразования / В.И.Капелько, В.Н.Титов и др. // *Кардиология.* – 1983. – Т. 23, №1. – С.14–20.
90. Иванова Л.Н. Амлодипин в терапии больных артериальной гипертензией. // *Укр.мед. альманах.* – 2007. – Т.47, №7. – С.27–28.
91. Иващенко Т.И. Значение нарушений реологических свойств крови и системы гемостаза для прогноза ишемической болезни сердца // *Укр. кардіол. журн.* – 1998. – № 3. – С.26 – 29.
92. Изменение показателей системы антиоксидантной защиты организма у больных ИБС на фоне традиционной терапии / А.Л. Сыркин, В.А.Барсель, И.Г.Аллилуев и др. // *Клин. мед.* – 1996. – №3. – С.24–27.
93. Изменения тромбоцитарно–сосудистого гемостаза и содержания циклических нуклеотидов под влиянием антиаритмической терапии у больных ишемической болезнью сердца / В.А.Люсов, В.А.Дудаев и др. // *Кардиология.* – 1989. – Т. 29, № 1. – С. 9–13.
94. Иткес А.В., Туницкая В.Л., Северин Е.С. Регуляция биологической активности клетки системой вторичных мессенджеров. Успехи биологических наук. – М.: «Наука», 1985. – С.125–152.
95. Кальцієві антагоністи: досягнення і проблеми (огляд літератури) / М.В. Бичко, М.М. Кишко, М.М. Прокоп, Я.М. Бичка // *Науковий вісник УжДУ /серія „Медицина”/ Ужгород.* – 2001. – №15. – С.58–64.
96. Карафолі Э. Роль мембранного транспорта в інформаційній функції кальція // *Перспективи біоорганічної хімії і молекулярної біології.* – М.: «Медицина», 1986. – С.163–165.
97. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса // *Кардиология.* – 2000. – №10. – С.52–55.
98. Карпов Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: новые исследования и перспектива клинического применения антагонистов кальция // *Фарматека.* – 2003. – №12. – С.71–74.

99. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н. Антагонисты кальция – препараты первой линии в современной кардиологии // *Терапевт. архив.* – 1995. – Т. 67, № 6. – С.81–84.
100. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. – М.: «Реафарм», 2003. – 242с.
101. Киричук В.Ф., Шварц Ю.Г. Показатели сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза и ближайший прогноз нестабильной стенокардии // *Кардиология.* – 1998. – Т. 38, № 5. – С.14–17.
102. Кислородные свободнорадикальные процессы в патогенезе ишемической болезни сердца и перспективы применения антиоксиданта коэнзима Q10 (убихинона) для их коррекции / А.Х.Коган, А.Л.Сыркин и др. // *Кардиология.* – 1997. – Т. 37, № 12. – С.67 – 73.
103. Климов А.Н. Атеросклероз. Превентивная кардиология / под ред. Г.И.Косицкого. – 2–е изд., перераб. и доп. – М.: «Медицина», 1987. – С.239–316.
104. Климов А.Н., Никульчиков Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения (руководство для врачей). – СПб: ПитерКом, 1999. – 512с.
105. Клинико–электрокардиографическая характеристика безболевой ишемии миокарда у больных с нестабильной стенокардией / Н.В.Ришко, С.А.Рудакова, М.В.Бичко // *Тезисы докладов симпозиума «Ишемическая болезнь сердца: динамический коронарный стеноз. Безболевая ишемия миокарда».* – Томск, 1992. – С.143
106. Кобалава Ж.Д. Лечение мягкой и умеренной артериальной гипертонии фелодипином: многоцентровое исследование фелодипина ER в России // *Кардиология.* – 1999. – Т.39, №7. – С. 9–12.
107. Кобалава Ж.Д. Лечение мягкой и умеренной гипертонии фелодипином: многоцентровое исследование фелодипина – ER в России // *Клин. фарм. и тер.* – 1998. – Т.7, №3. – С. 43–44.
108. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Вилливальде С.В. Рекомендации по артериальной гипертензии 2007: текст, контекст, и размышления // *Кардиология.* – 2008. –Т.48, № 2. – С.72–87.
109. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Антигипертензивная терапия и ишемическая болезнь сердца: клиническое и практическое значение исследования CAMELOT // *Сердце.* – 2005. –№5(23). – С.287–293.
110. Коваль С.Н. Современные подходы к медикаментозной терапии артериальной гипертензии // *Ліки України.* – 2006. – № 102. – С.36–40.
111. Козлов А.Г. Адренергическая регуляция: молекулярные механизмы. – К.: «Техніка», 1993. – 252 с.
112. Колодин М.И., Толстов А.Н. Юренев А.П. Изменение функции левого желудочка при различных вариантах его гипертрофии под

- влиянием длительного приема нифедипина //Кардиология. – 1995. – Т. 2, № 4. – С. 13–16.
113. Коломиец В. В. Зависит ли эффективность антагонистов кальция от концентрации кальция в плазме крови? //Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 2. – С.76–78.
114. Костюк П.Г. Кальций и клеточная возбудимость. – М.: «Наука», 1986. – 255 с.
115. Коцюмбас Е.М. Агрегация тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от гиперлипопротеидемии // Клин. медицина. – 1986. – Т.64, № 1. – С.72 – 74.
116. Красницкий В.Б. Блокаторы медленных кальциевых каналов и их место в лечении артериальной гипертензии // Медицина неотложных состояний. – 2007. –Т.10, №3. – С.39–44.
117. Кулешова Э.В. Антагонисты кальция в терапии стабильной стенокардии //Сердце. – 2005. – №1(19). – С.23–30.
118. Курский М.Д., Михайленко Е.Т., Федоров А.Н. Транспорт кальция и функция гладких мышц. – К.: «Наукова думка», 1981. – 170 с.
119. Лабораторная диагностика состояния антикоагуляционной функции сосудистой стенки / В.П.Балуда, Е.Н.Соколов, М.В.Балуда и др. // Лаб. дело. – 1988. – №7. – С.32–35.
120. Левицкий Д.О. Кальций и биологические мембраны. – М.:«Высшая школа», 1990. – 124 с.
121. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Возрастные аспекты гипотензивного действия антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией // Кардиология. –1999. – Т. 39, № 11. – С.18– 21.
122. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Сравнительная эффективность основных групп гипотензивных средств у больных артериальной гипертензией // Кардиология. –1999. – Т.39, № 9. – С.23 – 30.
123. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Пасхина О.Е. Новые лекарственные формы антагонистов кальция пролонгированного действия // Фармация.–1995.–Т.4, №1. – С.19–28.
124. Липопротеиды и ишемическая болезнь сердца у больных гипертонической болезнью / В.В.Бритарева, О.И.Афанасьева, А. Б.Добровольский и др. // Кардиология. – 2002. – № 5. – С.4–9.
125. Лопатин Ю.М. Амлодипин как компонент комбинированной антигипертензионной терапии: что определяет выбор препарата? // «Consilium medicum» Экстра спец. выпуск.– 2008. — С.6–11.
126. Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология – М.: «Медицина», 1991. – Т.1. – С.246–248.
127. Лутай М.И., Слободской М.И. Изучение антиангинальной и антигипертензивной активности препарата «Коринфар – ретард» //Укр. кардіол. журн. – 1996. – № 1. – С.17–20.

128. Лутай М.І., Ванджура В.М. Добова антигіпертензивна ефективність амлодипіну та фелодипіну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. журн. – 2000. – №5 (6). – С.30–33.
129. Лутай М.І., Ванджура В.М. Досвід клінічного використання амлодипіну – антагоністу кальцію з унікальними фармакологічними властивостями // Ліки. – 1998. – №2. – С.114–117.
130. Лутай М.І., Лисенко Г.Ф. Ефективність препарату амлодипіну (стамло) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 2. – С.87–99.
131. Мазур Н.А. Артериальная гипертензия и ее лечение // Медицина неотложных состояний. – 2007. – Т.10, № 3. – С.90–97.
132. Маколкин В.И. Антагонисты кальция – препараты выбора при лечении артериальной гипертензии // Внутрішня медицина. – Київ – 2007. – №5. – С.98–100.
133. Маколкин В.И. Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – одно из условий единого подхода к терапии // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т.11, №2. – С.90–94.
134. Марков Х.М. Простациклин–тромбоксановый баланс и факторы риска ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1989. – №9. – С.5–12.
135. Марцевич С.Ю. Особенности лечения нифедипином больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 9. – С. 91
136. Марцевич С.Ю., Семенова Ю.Э., Кутишенко Н.П. Новый препарат нифедипина пролонгированного действия – нифедипин ГИТС. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования больных со стабильной стенокардией напряжения // Кардиология. – 2001. – №4. – С.23–26.
137. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертонией при различных типах геометрии левого желудочка / А.В.Грачев, С.Б.Мостовщиков, А.Л.Аляви, Г.У.Ниязова //Кардиология. – 2000. – №3. – С.31–37.
138. Мацепуро А.Д. Структурирование в электрическом поле и состав электрореологических суспензий. Электрореология: исследование и приложения. –Минск: „Сб.науч.тр.”, 1981. – С.27–51.
139. Медведев В.А. Опыт применения амлодипина (Амлонга) у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением // Ліки України. –2004. –№4. –С.49–50.

140. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Возможности нормодипина в коррекции реологических свойств тромбоцитов у больных гипертензией с метаболическим синдромом // Тер. архив. – 2005. – Т.77, №6. – С.65–68.
141. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М., 1984. – 272 с.
142. Метелица В.И. Фармакотерапия стабильной стенокардии (обоснование для стандартного лечения: введение; разделы I–V) // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 10. – С.72 – 83.
143. Метелица В.И. Фармакотерапия стабильной стенокардии (обоснование для стандартного лечения: разделы VI – XI) // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 11. – С.70–74.
144. Моисеев С.И. Роль гемостаза и реологии крови при стабильной и прогрессирующей стенокардии напряжения // Кардиология. – 1988. – Т. 28, № 11. – С. 67–71.
145. Моисеев С.И., Лопатников В.А., Карцев А.Н. Особенности изменений микроциркуляторного гемостаза у больных со стенокардией напряжения // Терапевт. архив. – 1986. – Т. 58, № 5. – С.30–33.
146. Морозова Т.Е., Захарова В.Л. Место амлодипина в кардиологической практике // Лечащий врач. – 2008. – №2. – С.14–17.
147. Мрочек А.Г. Тромбоциты, липиды и гормоны при атеросклерозе и ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1989. – Т. 29, № 9. – С.102–107.
148. Мясников Г.В., Славушевич А.П. Дигидропиридины в ряду антигипертензивных средств // «Thegaria». – 2007. – №10. – С.50–52.
149. Нестабильная стенокардия: связь данных обследования при поступлении с исходами в период госпитализации. Значение показателей гемостаза /О.В.Аверков, Д.В.Качалков, Н.А.Грацианский и др. // Кардиология. – 1994. – №7. – С.11–21.
150. Нестабильная стенокардия: частота внутрикoronарного тромбоза в зависимости от наличия клинических признаков коронарного спазма / Н.А.Грацианский, Ю.М.Попов, Е.П.Панченко и др. // Кардиология. – 1988. – №8. – С.100–102.
151. Нетяженко В.З. Застосування амлодипіну в лікуванні артеріальної гіпертензії // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С.257–261.
152. Нетяженко В.З., Колодченко Є. В. Блокатори кальцієвих каналів // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С.140–151.
153. Нетяженко В.З., Колодченко Є.В. Нові напрямки в лікуванні гіпертензії блокаторами кальцієвих каналів // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – №2. – С. 236–239.

154. Нетяженко В.З., Барна О.М., Бичко М.В. Дигідропіридинові антагоністи кальцію тривалої дії у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця: місце нормодипіна // Мистецтво лікування.– 2003. – №4. – С. 54–58.
155. Нетяженко В.З., Барна О.М., Бичко М.В. Дигідропіридинові антагоністи кальцію тривалої дії у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця: місце нормодипіну // Новости медицины и фармации.– 2004.– №6.– С.6–7.
156. Нетяженко В.З., Бичко М.В. Клінічна ефективність амлодипіна у хворих артеріальною гіпертензією в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Науковий вісник УжНУ /серія „Медицина”/ Ужгород. – 2003. – №21. – С. 126–130.
157. Нетяженко В.З., Бичко М.В., Барна О.М. Антигіпертензивна та антиішемічна ефективність амлодипіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Український кардіологічний журнал. – 2003. – №6. – С.32–35.
158. Нетяженко В.З., Бичко М.В., Кишко М.М. Клініко-гемодинамічні ефекти дилтіазему у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Науковий вісник УжНУ /серія „Медицина”/ Ужгород. –2004. – №23. – С.85–89
159. 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.
160. Нетяженко В.З., Ташук В.К. Лікування стабільної стенокардії згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Зміни та сучасні положення. – Київ, 2007. – 24с.
161. Об образовании краевой «прооксидантной» зоны и ее роли в усилении ПОЛ в области ишемизированного миокарда / А.Х.Коган, Н.И.Лосев, А.Н.Кудрин и др. //Бюлл. экспер. биол. мед. – 1982. – Т. 150, №2. – С.300–302.
162. Ольбинская Л.И. Антагонисты кальция в кардиологической практике // Кардиология. – 1990. – Т. 30, № 12. – С.100–103.
163. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Хронотерапевтические аспекты применения различных лекарственных форм нифедипина у больных гипертонической болезнью // Кардиология. –2000. – №6. – С.59–62.
164. Орлов С.Н., Постнов Ю.В. Увеличенный $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ –обмен в эритроцитах больных гипертонической болезнью //Бюлл. экспер. биол. и мед.– 1989.–Т.9, № 2. – С.286–289.
165. Орлов С.Н., Покудин Н.И., Постнов Ю.В. Внутриклеточная концентрация свободного кальция в тромбоцитах: особенности, выявляемые

- при артериальной гипертензии // Кардиология. – 1984. – Т. 24, № 10. – С.93–98.
166. Осипов М.А., Бащинский С.Е., Барт Б.Я. Оценка диастолической функции левого желудочка при гипертоническом сердце методом доплер–ЭхоКГ до и после внутривенного введения верапамила // Кардиология.–1991.– №4 – С.12–15.
167. Оценка активности Ca^{2+} – зависимых K^{+} – каналов в эритроцитах при артериальной гипертензии: диагностические возможности метода /Н.В.Максимова, С.Ю.Чижевская и др. // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 5. – С.45–49.
168. Оценка влияния изоптина ретарда на центральную гемодинамику и показатели диастолической функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / М.Н.Глотов, А.И.Пшеницын, Н.А.Мазур и др. // Кардиология. – 1993. – №5 – С.29–32.
169. Патент на корисну модель № 25230. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією фелодипіном А61 В 5/026 /НетяженкоВ.З., БичкоМ.В. – Заявлено: 27.04.2007; Опубл. 25.07.2007. – Офіційний бюлетень «Промислова власність». – 2007. – №1. – К1. – С.5–16.
170. Патент на корисну модель № 25639. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією дилтаземом А61 В 5/026 /НетяженкоВ.З., БичкоМ.В. Заявлено: 27.04.2007; Опубл. 10.08.2007. – Офіційний бюлетень «Промислова власність».–2007. – №12.– К1.– С.5–16.
171. Патент на корисну модель № 27060. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією леркандипіном А61 В 5/02 /НетяженкоВ.З., БичкоМ.В., ВайдаМ.Ф. Заявлено: 25.06.2007; Опубл.10.10.2007. – Офіційний бюлетень «Промислова власність».–2007.–№16.– К1.– С.5–16.
172. 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 / НетяженкоВ.З., БичкоМ.В. Заявлено: 21.11.2007; Опубл.25.02.2008, «Промислова власність».– 2008.– №4.–К1.– С.5–16.
173. Патогенетическая роль изменений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в развитии электрической нестабильности миокарда (клинико-экспериментальное исследование) / В.А.Люсов, В.И.Савчук и др. // Кардиология. – 1991. – Т. 31, № 1. – С.32–34.
174. Погосова Г.В., Жидко Н.И., Гудкова О.А. Нифедипин ГИТС: клиническая эффективность и влияние на качество жизни пожилых больных артериальной гипертензией // Тер. Архив. – 2004. – Т.44, №2. – С.22–26.

175. Подзолков В.И., Косева К.И., Маколкин В.И. Клиническая эффективность антагониста кальция второго поколения – фелодипина – ER – у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1999. – №5. – С.20–23.
176. Поляков А.Е. Липиды, атеросклероз и тромбоз. – Одесса: «АОЗТ ИРЭНТТ», 1997. – 204 с.
177. Послеоперационный спазм маммарно–коронарных шунтов и возможности его коррекции дигидропиридиновыми антагонистами кальция нифедипином и амлодипином / А.Т.Тепляков, Ю.Ю.Вечерский, С.Е.Мамчур, Г.К.Джавадова, Б.М.Немик // Кардиология. – 2002. – №10. – С.9–14.
178. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Покудин Н.И. Нарушение внутриклеточного распределения кальция в жировой ткани при гипертонической болезни // Кардиология. – 1984. – Т.24, № 10. – С.93–98.
179. Преображенский Д.В. Сидоренко Б.А., Шабаетва Е.Н. Амлодипин – антагонист кальция третьего поколения // Кардиология. –1998.– Т. 38, № 2. – С.66–73.
180. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика, возможности обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии (обзор) // Кардиология. –1998.–Т. 38, №5.– С.80–85.
181. Применение амлодипина у пожилых больных с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией / Маргыноров А.И., Остроумова О.Д. Мамаев В.И., Нестерова М.В., Зыкова А.А., Гедгафонова С.Ю. // Кардиология. – 2000. – №5. – С.29–34.
182. Применение антагонистов кальция и изменение состояния NO–системы у больных с артериальной гипертензией/ Е.Н.Митченко, Н.М.Гулая, А.П.Викторов, Т.В.Семикопная, А.В.Кошора, А.М.Бухачевич, Т.В. Беляева// Укр. кардіол. журн. – 2000. – №1 (2). – С.49–55.
183. Применение нифедипина при артериальной гипертензии: что нового 20 лет спустя? / Ю.Н.Сиренко, В.Н.Гранич и др. // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 3. – С.12–17.
184. Пристрій і методика визначення агрегації еритроцитів / М.В.Бичко, М.М.Кишко, І.І.Когутич, М.М.Прокоп, А.М.Коста // Науковий вісник УжДУ /серія „Медицина”/ Ужгород. – 1999. – №7. – С.140–142.
185. Приходько В.Ю., Ена Л.М., Белая И.И. Применение блокатора кальциевых каналов амлодипина /норваска/ в лечении больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 3. – С. 57–60
186. Распространенность ИБС, ее связь с частотой гемореологических нарушений /М.В.Бичко, Н.И.Корабельщикова, М.Ю.Долгош,

- М.И.Кручаница, С.Д.Максимов, Е.С.Иванчо, А.А.Кашшай, С.А.Линчевская, И.Е.Манто// *Врачебное дело.*–1992. – №3. – С.67–69.
187. Результати тривалого застосування ніфедипіну – ретард /корінфару–ретард/ при ренопаріхематозній артеріальній гіпертензії / Ю.М.Сіренко, В.М.Граніч, С.А.Поліщук, Г.Д.Радченко, А.Г.Лобко // *Укр. кардіол. журн.* – 2000. – №1(2). – С.44–48.
188. Результаты лечения больных со стенокардией коринфаром/ Н.И.Корабельщикова, М.В.Бичко, С.Д.Максимов, С.А.Рудакова и др.// *Республиканский межведомственный сборник «Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность».*– К.: «Здоровья», 1989.–№21.– С.14–18.
189. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.– К.: Ін-т кардіології АМН України, 2008.– 32с.
190. Реологические свойства крови у больных гипертонической болезнью / В.А.Люсов, В.А.Дудаев и др. // *Кардиология.* – 1986. – Т. 26, № 8. – С. 70.
191. Рецепторзависимая регуляция ионов Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов больных гипертонической болезнью / И.К.Шхвацабая, А.Н.Кравченко и др.// *Кардиология.* – 1988. – Т. 28, №10. – С. 72–77.
192. Ришко Н.В., Бичко М.В. Сократительная способность миокарда у больных с впервые возникшей стенокардией // *Материалы Всесоюзной конференции «Современные способы лучевой диагностики в кардиологии».* – Томск, 1990.– С.137.
193. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями / В.Б.Сергиенко, Е.В.Саюткина и др. // *Кардиология.* – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 25–30.
194. Руководство по гиперлипидемии / пер. с англ. Г.Р.Томпсон. – Лондон: «Current Science», 1991. – 255 с.
195. Румянцев Д.О. Фармакокинетика верапамила и нифедипина у больных хронической ишемической болезнью сердца: автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 1987. – 23 с.
196. Руюткина Л.А., Диккер В.Е., Галенок В.А. Ранняя диагностика нарушений углеводного обмена у больных гипертонической болезнью // *Клин. мед.* – 1987. – №3. – С. 11–15.
197. Савченкова Л.В., Дзубан Е.М., Лукьянчук В.Д. Возможные механизмы антиоксидантного действия блокаторов кальциевых каналов при гипоксическом синдроме // *Эксперимент., клин. фарм.* – 1996. – Т.59, № 2. –С. 53–55.
198. Свищенко Е.П., Коваленко В.М. Гипертоническая болезнь. – Киев: “Либідь”, 2002. – 503с.

199. Середюк Н.Н., Вакалюк И.П. Гемореологические и микроциркуляторные нарушения у больных стабильной стенокардией // *Врачеб. дело.* – 1985. – №1. – С.21–23.
200. Сидоренко Б.А., Ершова А.Е. Фелодипин при артериальной гипертензии // *Клин. фарм. и тер.* – 1996. – Т.5, №3. – С. 39–40.
201. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция: классификация, препараты второго и третьего поколений // *Харьков. мед. журн.* – 1997. – № 1. – С.65–68.
202. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Место антагонистов кальция в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Круглый стол // Кардиология.* –1999. – Т. 39, №7. – С.84 – 96.
203. Сиренко Ю.Н. Амлодипин – по-прежнему первая позиция в классе антагонистов кальция по критериям доказательной медицины // *Здоровье Украины.* – 2005. – №8 (117) – С.1–4.
204. Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д. Место нифедипина среди антагонистов кальция в практике кардиолога: что нового 30 лет спустя? // *Здоров'я України.* – 2007. – №3 (160). – С.20–21.
205. Сиренко Ю.Н. Рекомендации 2007 г. по лечению артериальной гипертензии // *Новости медицины и фармации.* – № 299. – С.30 – 128.
206. Сиренко Ю.Н., Селюк М.Н. Стратегия профилактики инсультов у пациентов с артериальной гипертензией: ведущая роль блокаторов кальциевых каналов // *Внутрішня медицина.* – 2008. – №1(7). – С.11–14.
207. Смірнова І.П., Свіщенко О.П., Горбась І.М. Проблема артеріальної гіпертензії в Україні: національна програма профілактики і лікування // *Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія.* – 1997. – №2. – С. 70– 90.
208. Состояние гемостаза у больных со стабильной стенокардией и пути влияния на него различных групп антиангинальных средств / Е.И.Жаров, В.А.Асосков и др. // *Кардиология.* – 1996. – Т. 36, № 5. – С.18–21.
209. Сравнение влияния терапии атенололом и амлодипином на качество жизни больных ишемической болезнью сердца / Е.Ю.Пушникова, В.В.Калюжин, А.Т.Тепляков, М.А.Малеева, Р.С.Карпов // *Кардиология.* – 2001. – №7. – С.18–20.
210. Сравнительная оценка антиишемической эффективности и безопасности пролонгированного нифедипина и верапамила при длительном проспективном наблюдении больных, перенесших инфаркт миокарда / Н.А.Бичан, Е.Ф.Быкова, Н.И.Пахтусова, А.Т. Тепляков // *Кардиология.* – 2001. – №5. – С. 61.
211. Сравнительная эффективность амлодипина (норваска) и нифедипина (адалата) у больных со стенокардией / М.Н.Долженко, С.Бейне и др. // *Укр. кардіол. журн.* – 1997. – № 2. – С.14–17.

212. Стрюк Р.И., Длуская И.Г., Толкмачев Ю.К. Функциональное состояние эритроцитов у больных гипертонической болезнью с различной степенью гипертрофии левого желудочка // Кардиология. – 1996.–№7 – С. 42–45.
213. Терехина В.Е., Шабанов В.А., Костров В.А. Изменение реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью // Тер. архив. – 2001. – №10. – С.70–75.
214. Тихонова С.А. 17 конгресс Европейских обществ гипертонии и кардиологов: новые рекомендации по артериальной гипертонии // Здоров'я України. – 2007. – №12 (додатковий). – С.10–12.
215. Токарь А. Приходько В.Ю. Гемодинамическая структура артериального давления у здоровых лиц разного возраста // Укр. кард. журн.–2006. – №3.–С.32–38.
216. Транспорт катионов и индуцированный кальцием гемолиз в эритроцитах больных гипертонической болезнью / С.Н.Орлов, Ю.В.Постнов и др. / Кардиология. –1989. – Т. 29, №7. – С.89 – 95.
217. Устройство для графической регистрации процесса просветления в биологических жидкостях / М.В.Бичко, Н.В.Ришко, С.Д.Максимов, Н.И.Корабельщикова / Материалы Всесоюзной конференции «Проблемы создания технических средств для диагностики и лечения сердечно-сосудистой системы». – Львов, 1990. – Т. 1. – С.8–9.
218. Феоктистов И.А., Вологушев С.А., Карпов Р.С. Влияние липопротеидов высокой плотности на тромбининдуцированную агрегацию тромбоцитов //Бюлл. эксперим. биол и мед. – 1991. – № 5. – С. 485–486.
219. Феррари Р. Дисфункция левого желудочка после инфаркта миокарда: оглушение, гибернация и реконструкция // Медиография.–1997.– №1.– С. 53–57.
220. Функциональное состояние клеточных мембран у больных гипертонической болезнью с гипер- и нормоинсулинемией / Р.И.Стрюк, Ю.К.Толкмачев и др. // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 10. – С. 34 – 37.
221. Функциональное состояние левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией с различными типами гипертрофии левого желудочка в покое и при ручной изометрической нагрузке / Григоричева Е.А., Празднов А.С. и др. // Кардиология. – 1999.– № 7. – С.17–20.
222. Фуркало Н.К., Воронков Л.Г. Антагонисты кальция в лечении стенокардии //Кардиология. – 1988. – Т.28, № 10. – С. 5–9.
223. Чазова И.Е. Современные подходы к компенсированной терапии артериальной гипертонии // Consilium medicum. Экстрв спец. выпуск. – 2008. — С.3–6.

224. Чайло П.П. Нарушение обмена липопротеидов. – Киев: «Здоров'я», 1990. – 184с.
225. Череватов Б.Г., Овчаренко Л.И., Шелест А.Н. Особенности антиангинального эффекта дилтиазема // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 10. – С. 13–16.
226. Черных А.М., Журавлева М.В., Алиева Г.Н. Роль амлодипина в лечении артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т.11, №2. – С.102–105.
227. Чернышев В.А., Ермакович И.И., Ладный А.И. Влияние дислиппротеидемии на тромбоцитарный гемостаз и систему вазоактивных простаноидов у больных с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 2. – С. 5–8.
228. Шхвацабая И.К. Сердце и артериальная гипертензия // Кардиология. – 1982. – №3. – С.5 – 13.
229. 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.
230. Abildskov J.A., Burgess M.J. Urie P.M. The unidentified content of the ECG // Circ. Res. – 1977. – Vol.40. – P. 3–7.
231. A calcium 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.
232. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type–2 diabetes: prospective observational study // BMJ. – 2000. – Vol.321. – P. 412–419.
233. Alarayed N.A., Cooper M.B. et al. In vitro adrenaline and collagen-induced mobilization of platelet calcium and its inhibition by naftopidil, doxazosin and nifedipine // Br. J. Clin. Pharm. – 1997. – Vol.43, № 4. – P.415 – 420.
234. Alderman M.H. New Onset Diabetes During Antihypertensive Therapy // Lancet. – 2008. – Vol.21. – №5 – P.493–499.
235. Alderman M.H., Cohen H. et al. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients // Lancet. – 1997. – Vol. 349, № 9052. – P. 594–598.
236. ALLHAT Collaborate Research Group // JAMA. – 2002. – Vol.288. – P.2981–2997.

237. Amarenco P. Lipid lowering and recurrent stroke: another stroke paradox? // *Eur. Heart J.* –2005. –Vol.26. – P. 1818–1819.
238. Amlodipine reduced transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial) / Deanfield J.E., Derty J.M., Lichtlen P.R., Magnani B., Sellier P., Thaulow E. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol.24. – P.1460–1467.
239. Amlodipine Treatment Reduces Stroke Size in Apolipoprotein E–Deficient Mice / Mogi M., Iwai M., Chen R., Iwanami J. et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol.19, №4. – P.1144–1149.
240. Analysis of the mechanism underlying the changes in left ventricular filling dynamics during oral nisoldipine therapy in patients with anterior myocardial infarction / Pouleur H., Van Eyll C., Gurne O., Rousseau M.F. // *J. Eur. Heart* –1992. – Vol. 13, № 7. – P. 952–959.
241. Andreotti F., Becker F.C. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1855–1863.
242. Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions / Takano M., Inami S., Ishibashi F. et al. // *JACC.* – 2005. – Vol. 45. – P. 652–658.
243. Ares M.P.S., Porn-Ares M.I. et al. Ca²⁺-channel blockers verapamil and nifedipine inhibit apoptosis induced by 25-hydroxycholesterol in human aortic smooth muscle cells // *J. Lipid. Res.* – 1997. –Vol. 38, № 10. – P. 2049–2061.
244. Association between serum fibrinogen concentrations and HDL and LDL subfractions phenotypes in healthy men / Halle M., Berg A., Keul J et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 144–148.
245. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses / Verdecchia P., Porcellati C., Zampi I. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 73. – P. 247–252.
246. Atheromatous plaque formation and thrombogenesis: formation, risk factors and therapeutic approaches / Badimon L., Vilahur G., Sanchez S. et al. // *EHJ.* – 2001. – Vol.1, Suppl. 3. – P. 116–122.
247. Ballantyne C., Arrol B., Shepherd J. Lipids and CVD management: towards a global consensus // *Eur. Heart J.* –2005. – Vol.26. – P.2224–2231.
248. Bannister J.V., Bannister W.H. et al. Enhanced production of hydroxyl radicals by the xanthine – oxydase reaction in the presence of lactoferrin // *Bioch. Biophys. Acta.* – 1982. –Vol. 715, №1. – P. 116–120.
249. Barter P. The role of HDL–cholesterol in preventing atherosclerotic disease // *Eur. Heart J. Supplements.* – 2005. – Vol. 7, Suppl F. – P. 4–8.
250. Bean B.P. Classes of calcium channels in vertebrate cells // *Anm. rev. physiol.* – 1989. – Vol. 51. – P. 367–384.

251. Becker R.C. Thrombosis and the role of the platelet // *Am. J. Cardiol.* –1999. –Vol. 83, Suppl. 9A. – P.3 – 8.
252. Beltman F., Heesen W., Smit A. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients // *Hypertens.* – 1998. – Vol.16, Suppl. 6. – P.15–19.
253. Bertrand Y. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in adult respiratory distress syndrom // *Int. Care Med.* – 1985. – №11. –P. 56–60.
254. Blood Pressure Control and Risk Incident Atrial Fibrillation / Thomas M.C., Dublin S., Kaplan R.C., et al. // *Am. J. Hypertens.* –2008.–Vol.21.– №10.– P.1111– 1116.
255. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial / Weber MA, Julius S, Kyeldsen SE, et al. // *Lancet.* –2004. – Vol. 363 – P.2049–2051.
256. Bogar L. Hemorheology and hypertension: not “chicken or egg” but two chickens from similar eggs // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2002. – Vol. 26. – P.81–83.
257. Bogdanov K.Y., Ziman B.D. et al. L- and T-type calcium currents differ in finch and rat ventricular cardiomyocytes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* –1995.– Vol. 7, № 10. – P. 2581–2593.
258. Bolli R. Mechanism of myocardial “stunning” // *Circulation.* – 1990. – Vol. 82, № 3. – P. 723–738.
259. Bolli R. Myocardial stunning in man // *Circulation.* – 1992. – Vol. 86, № 6. – P.1671 – 1691.
260. Bova S., Cargnelli G et al. Calcium – antagonist effects of norbormide on isolated perfused heart and cardiac myocytes of guinea-pig: a comparison with verapamil // *Br. J. Pharm.* – 1997. – Vol. 120, № 1. – P. 19–24.
261. Braunwald E., Kloner R. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // *Circulation.* – 1982. – Vol. 66, № 6. – P. 1146 –1149.
262. Brown J.H. Pre-transplantant management: cardiovascular disease and bone disease // *Nephrol. Dial. Transplantant.* – 1995. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. 14–19.
263. Bui-Xuan B., Aupetit J.F. et al. Prevention by calcium antagonists of pro-fibrillatory effects of class I antiarrhythmic drugs in acute myocardial ischemia: Study in pig heart in situ // *Pharmacotherapy.* – 1997. – Vol. 17, №4. – P. 737 –745.
264. Cadman P.E., O’Connor D.T. Pharmacogenomics of hypertension // *Current Opin Nephrol Hypertens.* – 2003. – Vol. 12. – P. 61–70.
265. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal result of the European Lacidipine Studi

- on Atherosclerosis (ELSA) a randomized double-blind long-term trial / Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. // *Circulation*. –2002. – Vol. 106. – P. 2422–2427.
266. Calcium antagonists and thiazide diuretics have opposite effects on blood rheology and radial artery compliance in arterial hypertension: a randomized double-blind study / Khder Y., Bray des B.L., el Ghawi R., Meilhac B., Montestruc F., Stoltz J.F., Zannad F. // *Fundam Clin Pharmacol*. – 1998. – Vol. 12. – P.457–462.
267. CAMELOT. Comparison of amlodipine versus enalapril to limit occurrence of thrombosis. – Data on file. New York Pfizer Inc. – 1999.
268. Carallo C. et al. Whole blood viscosity and haematocrit are associated with internal carotid atherosclerosis in men // *Coron. Artery. Dis*. – 1998. – Vol. 9, № 2–3. –P.113–117.
269. Carlson E., Cowley M.J. et al. Acute changes in global and regional rest ventricular function after successful coronary angioplasty: comparative results in stable and unstable angina // *Am. J. Cardiol*. – 1989. – Vol. 13, № 6. – P. 1262– 1269.
270. Carmelet E. Calcium channel antagonists and the cardiovascular system // *Acta Cardiologica*. – 1986. – Vol. 41, № 1. – P. 133–146.
271. Catterall W.A. Structure and function of targe-sensitive ion channels // *Science*. –1988. – Vol. 242, № 4875. – P.50–61.
272. Chang K.C. Cherng W.J. Once-daily nifedipin sustained release (nifelan) on forearm vascular resistance and regression of left ventricular hypertrophy in patients with mild to moderate essential hypertension // *Chang-keng i Hsueh Tsa Chin*. – 1998. – Vol.21, №1. – P.28–36.
273. Chen C., Ma L. et al. Left ventricular remodeling in myocardial hibernation// *Circulation*. –1997. – Vol. 96, Suppl. 9. – P. 46–50.
274. Chest pain at nontransmural infarction: the absence of remediable coronary vasospasm / Eisenberg P.R., Lee D.R., Biello D.R. et al. // *Am. Heart J*. – 1985. – Vol. 110, № 3. – P. 515–521.
275. Chien S. Clinical rheology in cardiovascular disease. // *Bibl Anat*. – 1977. – Vol.16. – P.472–474.
276. Chien S. Rheology of sickle cells and erythrocyte content // *Blood cells*. –1977. –Vol. 3, № 2. – P. 283 –303.
277. Chien S., Usami S. et al. Effects of haematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates // *Appl. Physiol*. –1966. – Vol. 21, № 1. – P. 81–87.
278. Chou T.Z., Lee K.W., Ding Y.A. Effect of felodipine-ER on blood pressure, platelet function, and rheological properties in hypertension // *Can J Cardiol*. – 1993. – Vol. 9. – P.423–427.

279. Chronotherapy With Nifedipine GITS in Hypertensive Patients: Improved Efficacy and Safety With Bedtime Dosing / Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R. // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21., №8 – P. 948–954.
280. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension / Verdecchia P., Schilaci G., Guerrieri M et al. // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81 – P. 528–536.
281. Circadian inter-relationships among levels of plasma fibrinogen, blood platelets, and serum interleukin-6 / Kanabrocki E.L., Sothorn R.B., Messmore H.L. et al. // *Clin. Appl. Thomb. Haemost.* –1999. – Vol.5. – P. 37–42.
282. Circadian patterns of heart rate variability, fibrinolytic activity, and hemostatic factors in type I diabetes mellitus with cardiac autonomic neuropathy / Aronson D., Weinrauch L.A., D’Elia J.A., Tofler G.H., Burger A.J. // *Am J Cardiol.*– 1999. –Vol.84– P. 449–453.
283. Circadian Rhythms in Mouse Blood Coagulation / Bertolucci C., Pmotti M., Colognesi I. et al. // *J. Biol Rhythms.* – 2005. – Vol.20 – P.219–224.
284. Clapham D.E. Calcium signalling // *Cell.* – 1995. – Vol. 80, № 2. – P. 259–268.
285. Clappers N., Brouwer M.A., Freek W.A. Verheugt. How to react high platelet reactivity? // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P.1471.
286. CLIP, a Novel Cycle-like Factor, Regulates the Circadian Oscillation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Expression / Maemura K., de la Monte S. M., Chin M. T. et al. // *J. Biol.Chem.* – 2000. – Vol. 275 – P. 36847–36851.
287. Cohn L.H. et al. Intrinsic plasma volume deficits in coronary artery disease. Effects of revascularization // *Arch Surg.* – 1974. – Vol. 108, № 1. – P. 57 – 60.
288. Colucci W.S., Fifer M.A. et al. Calcium channel blockers in congestive heart failure: theoretic considerations and clinical experience // *Am. J. Med.*– 1985.–Vol. 72, Suppl. 2B. – P. 9–14.
289. Comparative effects of diltiazem and lisinopril on left ventricular structure and filling in mild-to-moderate hypertension /Van Leeuwen J.T.M., Smit A.J., May J.F. et al. // *Cardiovasc Pharmacol.* – 1995. – Vol. 26. – P.983–989.
290. Comparison of effects of dihydropyridine calcium antagonists on left ventricular systolic and diastolic perfomance / Cheng C.P., Noda T., Nordlander M. et al. // *J. Pharm. Exp. Ther.* – 1994. – Vol. 268, № 3. – P. 1232–1241.
291. Constrictor and dilator responses to intra-coronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in oatients with coronary artery disease: endothelial function revisited / Tamimi H., Mansour M. et al. // *Circulation.* – 1994. –Vol. 89, №1. – P. 45–51.

292. Conti C.R., Mehta J.L. Acute myocardial ischemia: role of atherosclerosis, thrombosis, platelet activation, coronary vasospasm and altered arachidonic acid metabolism // *Circulation*. – 1987. – Vol. 75, Suppl. 2. – P. 84–94.
293. Coronary Heart Disease / Junker R., Heinrich J., Ulbrich H., Schulte H., Schönfeld R., Köhler E., Assmann G. // *J Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1998. – Vol. 18. – P.870–875.
294. Correction of hypertensive cardiac remodeling: comparison of different antihypertensive therapies / Almazov V.A., Shlyakhto E.V., Conrady A.O. et al. // *J Hypertens*. – 1999. – Vol. 17, Suppl 3. – P.194.
295. Cruickshank J.M. In: Left ventricular hypertrophy and its regression. Eds. J.M.Cruickshank, F.H. Messerli. – London, 1992. – P. 71–81.
296. Dagher G. The effect of cellular calcium on Na⁺, K⁺- cotransport in human red blood cells // *Biochem Biophys Acta*. – 1987. – Vol. 889, № 2. – P. 313–316.
297. Dahlof B. et al. for the ASCOT investigator // *Lancet*. – 2005. – Vol.366. – P.895–905.
298. Dale J., Landmark K.H., Myhre E. The effects by nifedipine, a calcium antagonist on platelet function // *Am. Heart J.* – 1983. – Vol. 105, №1. – P. 103–105.
299. Daly C., Saravanan P., Fox K. Is calcium the clue? // *Eur. Heart. J.* – 2002. – Vol.23. – P.1562–1565.
300. Das U.N. Prostacyclin as an endogenous antiarrhythmic agent // *Basic. Res. Cardiol.* – 1983. – Vol. 78, № 6. – P. 716–718.
301. Davi G., Nivo S. et al. Effects by nifedipine on thromboxane synthesis in vitro and in vivo // *Thromb. res.* – 1982. – Vol. 28, № 7. – P. 837.
302. Davies M., Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in cardiac ischemic death // *New Engl. J. Med.* –1984. – Vol. 310, №7. – P. 1137–1140.
303. Davies M.J. Thrombosis and coronary atherosclerosis / In: Julian D.G., Kubler W., Morris R.M., Swan H.J., Collon D., Verstraete M. // *Thrombolysis in cardiovascular disease*. – New York, 1989. – P.35–43.
304. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failing human hearts / Bristow M.R., Ginsburg R., Minobe W. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307, № 4. – P. 205–211.
305. Dekker J. M. Fibrinogen, viscosity and ischemic heart disease risk // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 1780–1781.
306. Desboeuf K. et al. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists // *Br. J. Clin. Pharm.* – 1998. – Vol. 46, № 1. – P. 88–89.
307. Determinans of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in patients on dual antiplatelet therapy: involvement of factors

- other than platelet aggregability in Virchows triad / Yano Y., Ohmori T., Hoshide S., Madoiwa S., Yamamoto K., Katsuki T., Mitsuhashi T., Mimuro J., Shimada K., Kario K. and Sakata Y. // *Eur. Heart J.* –2008. –Vol.29. – №14. – P.1729–1738.
308. Diagnosing and managing unstable angina / Braunwald E., Jones R.N., Mark D.b. et al. // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90, №1. – P. 613–622.
309. Doggrel S.A. Has the controversy over the use of calcium channel blockers in coronary artery disease been resolved? // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 6, № 5. – P. 831–834.
310. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? / Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R., et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2006. –Vol. 144. – P. 884–893.
311. Dzau V.J. Cardiac renin-angiotensin system // *Am. J. Med.* – 1988. – Vol. 84, №1. – P. 22–27.
312. Dzau V.J. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease // *J. Hypertension.* – 1994. –Vol. 12, Suppl. 4. – P. 3 – 10.
313. Echizen H., Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem // *Clin. Pharmacokinet.* – 1986. – Vol. 11, № 3. – P.425–449.
314. Effect of amlodipine on left ventricular mass in the Amlodipine Cardiovascular Community Trial / Kloner R.A., Sowers J.R., DiBona G.F. et al. // *Cardiovasc Pharmacol.* – 1995. – Vol. 26. – P.471–476.
315. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure / Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. // *New. Engl. J. Med.* –1996.–Vol. 335. –P. 1107–1111.
316. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators / Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 102. – P. 1503–1510.
317. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial / Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.A. et al. // *Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 641–648.
318. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial / Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 849–857.
319. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension / Gottdiener J.S., Reda D.J., Masie B.M. et al. // *Circulation.* –1997. – Vol. 95, № 8. – P. 2007–2014.
320. Effects of “Newer” and “Older” Antihypertensive Drugs on Hemorrhological, Platelet, and Endothelial Factors / Spenser C.G.C., Felmeden

- D.C., Blann A.D., Lip G.Y.H. // *Am. J. of Hypertens.* –2007. –Vol. 20., №1. – P. 699–704.
321. Effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in previously untreated patients with mild to moderate diastolic hypertension / Beltman F.W., Heesen W.F., Smit A.J. et al. // *Blood Pressure.* – 1998. – №7. – P. 109–117.
322. Effects of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients / Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1379–1386.
323. Effects of chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension / Binggeli Ch., Corti R., Sudano I. et al. // *Hypertension.* – 2002. –Vol. 39 – P. 892.
324. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial / Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O., Skopal J., Chumakova G., Kuch J., Wang W., Skettino S.L., Wolff A.A. // *JAMA.* – 2004. – Vol.291. – P.309–316.
325. Efficacy and tolerability of amlodipine in patients with stable angina pectoris. Results of a multicentre study / Perna G.P., De Luca G., Stanislao M. et al. // *Clin. Drug Invest.* – 1997. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 149–155.
326. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study / Allemann Y., Farile B., Lamberg M. et al. // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2008. – Vol. 10(3). – P. 185–194.
327. Egashira K., Inou T. et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerosis lesions // *J. Clin. Invest.* – 1993. –Vol. 91, № 1. – P. 29–37.
328. Ehring T., Heusch G. Dihydropyridine calcium antagonists: beneficial or adverse effects in the setting of myocardial ischemia/reperfusion // *Cardiology.* –1997.–Vol. 88, Suppl. 1. – P. 3–14.
329. Eisenberg P.R., Ghigliotti G. Platelet-dependent and procoagulant mechanisms in arterial thrombosis // *Int. J. Card.* – 1999. – Vol. 68. – P. 3–10.
330. Eitzman D., Alaguar Z. et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography // *Am. J. Cardiol.* –1992. – Vol. 20, № 3. – P. 559 – 566.
331. Elliot H.J. Calcium channel blockers // In book.: *Handbook of hypertension.* –Vol. 25. – 2008. – P. 219–243.
332. Elliot W.J, Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: network meta-analysis // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369 – P. 201–207.

333. Elliott W.J. Secondary hypertension: renovascular hypertension // Blak H. & Elliott W.G. Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease. – Saunders Elsevier. – 2007. – P. 93–105.
334. Emery A.C. et al. "Stress" polycythemia and hypertension // JAMA. – 1974. – Vol. 229, №2. – P. 159–162.
335. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation Myocardial Infarction / Antman E.M., Morrow D.A., McGabe C. et al. // N. Engl J. Med. – 2006. – Vol. 354. – www.nejm.org.
336. Epstein M. Role of third generation calcium antagonist in management of hypertension. // Drugs. – 1999. – Vol. 57, Suppl. 2. – P.11–100.
337. Epstein M. The calcium antagonist controversy: the emerging importance of drug formulation as determinant of risk // Am. J. Cardiology. – 1997. – Vol. 79, №10. – P.9–19.
338. Ernster L., Forsmarc-Andrec P. Ubiquinol: an endogenous antioxydant in aerobic organisms // Clin. Invest. – 1993. – Vol. 71, № 8. – P. 60–65.
339. Escobales N. Canessa M. Ca⁺ – activated Na⁺ fluxes in human red blood cells // J. Biol. Chem. – 1985. – Vol. 260, № 22. – P. 11915–11923.
340. Fabiato A. Calcium induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum // Am. J. Physiol. – 1983. – Vol. 245, № 1. – P. 1–14.
341. Fay W. P., Murphy J. G., Owen W. G. High Concentrations of Active Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Porcine Coronary Artery Thrombi // Arterioscler Thromb. Vase Biol. – 1996. – Vol. 16. – P. 1277–1284.
342. Ferrari R., Agnoletti L. et al. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19, Suppl. 8. – P. 2–11.
343. Ferrari R., Cucchini F. et al. How do calcium antagonists differ in clinical practice? // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1994. – Vol. 8, № 3. – P. 565–575.
344. Fibrinogen, factor VII clotting activity, and coronary artery disease severity / Broadhurst P., Kelleher C., Hughes L. et al. // Atherosclerosis. – 1990. – Vol. 85. – P.169–73.
345. Fibrinolytic activity, clotting factors and long term incidence of ischemic heart disease in the Northwich Park Heart Study / Meade T.W., Ruddock V., Stirling Y. et al. // Lancet. – 1993. – Vol. 342 – P. 1076–1079.
346. Fitzgerald A.G., Jennings L.K., Patrono C. Platelet-dependent vascular occlusion. – New York: New York Academy of Sciences. – 1994. – 328 p.
347. Fleckenstein A. et al. A new group of competitive Ca²⁺- antagonist (Iproveratril, D 600, Prenilamine) with highly potent inhibitory effect of excitation-contraction coupling in mammalian myocardium // Pflug. Arch. Gen. Physiol. – 1969. – Vol. 307, № 2. – P. 25–37.
348. Fleckenstein A., Frey M., Fleckenstein G. Antihypertensive and anticalcitonic effects of calcium antagonists // Am. J. Cardiol. – 1986. – Vol. 57, №5. – P. 1–10.

349. Fogari R., Zoppi A. Antihypertensive Drugs and Fibrinolytic Function // *Am. J. Hypertens.* –2006. –Vol.19. – P.1293–1299.
350. For the ALLHAT study: Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / Davies B.R., Cutler J.A., Gordon D.J. et al. // *Am. J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 9. – P. 342–360.
351. For the Strong Heart Study Investigators: Association of Blood Pressure With Blood Viscosity in American Indians / de Simone G., Devereux R.B., Chinali M., Best L.G., Lee L.T., Welty T.K. // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 625–630.
352. Froom P. Blood viscosity and the risk of death from coronary heart disease. // *Eur. Heart J.* –2000. –Vol.21. –P.513–514.
353. Fujinishi A. et al. Effects of nisoldipine on cytosolic calcium, platelet, aggregation, and coagulation/fibrinolysis in patients with coronary artery disease // *Angiology.* – 1997. – Vol. 48, № 6. – P. 515–521.
354. Furberg C.D., Pahor M., Psaty B.M. The unnecessary controversy // *Europ. Heart J.* – 1996. – Vol. 17, № 7. – P. 1142–1147.
355. Furberg C.D., Psaty B.M. Calcium antagonists: not appropriate as first line antihypertensive agents // *Am J Hypertens.* – 1996. – Vol.9. – P. 122–125.
356. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease // *Circul.* – 1995. – Vol. 92, № 5. –P.1326–1331.
357. Gambelli G., Ameci E., Selvanetti A. Effects of nifedipine on left ventricular diastolic function in hypertension, Echo Doppler study // *Cardiovasc Drugs.* – 1990. – Vol. 4, Suppl. 5. – P.951–955.
358. Gil for the NOTA study group efficacy and safety of amlodipine a comparative care centres / Valcarcel Y.R., Jimenez V., Hernandez R., Aristegui A. // *Clin. Drug. Invest.* – 2006. – Vol. 36, №3. – P.125–133.
359. Gioia G., Milan E. et al. Prognostic value of tomographic redistribution thallium 201 imaging in medically treated patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction // *J. Nucl. Cardiol.* – 1996. – Vol. 3, № 1. – P. 150–156.
360. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 21. – P.1011–1053.
361. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society 2004 – BHS–IV / Williams B., Poulter N., Brown M. et al. // *J. Human. Hypertens.* –2004. –Vol.18. –P.139–185.
362. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // *European Heart Journal.* – 2006. – Vol. 27. – P.1341–1381.

363. Guyton A.C. Arterial pressure and hypertension. – Philadelphia, 1980.– P.10–29.
364. Habib G. Reappraisal of the importance of heart rate as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality //Clin. Ther.–1997.–Vol.9, Suppl. A.– P.39–52.
365. Hagiwara N., Irisawa H., Kameiama M. Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells //J. Physiol. – 1988. –Vol. 395, №1. – P. 233–253.
366. Haller H. Effective management of hypertension with dihydropyridine calcium channel blocker-based combination therapy in patients at high cardiovascular risk // Int.J.Clin. Pract. – 2008. – №5. – P.781–790.
367. Hampton J.W. et al. Plasma fibrinogen patterns in patients with coronary atherosclerosis //Circulation. – 1966. – Vol.34, № 6. – P. 1098.
368. Han P., Boatwright C., Ardlie N. Effect of the calcium entry blocking agent nifedipine on activation of human platelets and comparison with verapamil //Thromb. Haemost. – 1983. – Vol. 50, № 3. – P. 513–517.
369. Hansson L. Treatment of hypertension in the elderly //J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1994. – Vol. 23, Suppl. 5. – P. 59–61.
370. Hansson L., Zanchetti A. HOT Study Group: The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: Patient characteristics: randomization, risk profiles, and early blood pressure results //Blood Pressure. – 1994. – Vol.3. – P.322–327.
371. Harkness J. The viscosity of human blood plasma: its measurement in health and disease //Biorheology. – 1971. – Vol. 8, № 2. – P. 171–174.
372. Hasdai D., Gibbons R.J. et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 10. – P. 3390–3395.
373. Heagerty A.M. Angiotensin II: vasoconstrictor or growth factor? //J. Cardiovasc. Pharm. – 1991. –Vol. 18, Suppl. 2. – P. 14–19.
374. Heagerty A.M. Cardiovascular hypertrophy and remodeling.–London, 1996.–58 p.
375. Heagerty A.M. Intra- and extracellular calcium and hypertension //Proc. Nutr. Sc. – 1990. – Vol. 49, № 1. – P. 83–90.
376. Hematocrit is associated with carotid atherosclerosis in men but not in women / Irace C., Ciamei M., Crivaro A., Fiaschi E., Madia A., Cortese C., Gnasso A. // Coronary Artery Disease. – 2003, June. – Vol.14, №4. – P.279–284.
377. Henry P.D. Atherogenesis, calcium and calcium antagonists //Am.J.Cardiol. –1990.–Vol.66. – P.31–61.
378. Henry P.D. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem //Am. J. Cardiol. – 1980. – Vol. 46, № 6.– P. 1047–1058.

379. Hermida R.C., Cavlo C., Ayala D.E. Seasonal variation of fibrinogen in dipper and non-dipper Hypertensive Patients // *Circulation*. – 2003 – Vol. 108(9) – P. 1101–1106.
380. Heusch G. Myocardial stunning: a role for calcium antagonists during ischemia? // *Cardiovasc Res*. – 1992. – Vol. 26, №1. – P. 14–19.
381. Hewlett S.E. et al. Contribution of a voltage-sensitive calcium release mechanism to contraction in cardiac ventricular myocytes // *Am. J. Physiol*. – 1998. – Vol. 274, №1, Part.2. – P. 155–170.
382. Hjemdahl P., Wallen N.H. Calcium antagonists treatment, sympathetic activity and platelet function. // *Eur Heart J*. – 1997. – Vol.18, Suppl.A. – P. 36–50.
383. Hussain J.F., Sage S.O., Mahaut–Smith M.P. Reversible and irreversible Ca²⁺ spiking in single human platelets // *J. Physiol. Proc*. – 1998. – Vol. 506, №1. – P. 71.
384. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study / Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M., O’Grady M.J., Lee E.T., Welty T.K., Fabsitz R.R., Robbins D., Rhoades E.R., Howard B.V. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P.2271–2276.
385. Improvement in left ventricular Hypertrophy and left ventricular diastolic function following verapamil therapy in mild to moderate hypertension / Granier P., Douste–Blazy M., Tredez P. et al. // *Eur. J. Clin Pharmacol*. – 1990. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. 45–46.
386. Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: indicators of an unfavourable clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. / Neumann F.J., Katus H.A., Hoberg E., Roebruck P., Braun M., Haupt H.M., Tillmanns H., Kübler W. // *Br. Heart J*. – 1991, December. – Vol. 66, №6. – P. 425–430.
387. Increased QTc dispersion is related to blunted circadian blood pressure variation in normoalbuminuric type 1 diabetic patients / Poulsen P.L., Ebbehøj E., Arildsen H. et al. // *Diabetes* – 2001. – Vol. 50. – P. 837–842.
388. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study / Gillman M.W., Kannel W.B., Belanger A., D’Agostino R.B. // *Am. Heart J*. – 1993. – Vol. 125, № 4. – P. 1148–1154.
389. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatient with atherotrombosis / Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – P.180–189.
390. Is moderate drinking as effective as cholesterol lowering in reducing mortality in high – risk coronary patients? / De Lorgeril M., Salen P., Corcos T., Defaye P., Juneau M., Pavy B., Saoudi N. // *Eur. Heart J*. – 2008. – Vol. 29. – P.4–6.

391. Janis R.A. et al. Review of nifedipine binding studies Nisoldipine //Ed. Hugenholtz J.M. – 1987. – P. 27–35.
392. 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.
393. Julius S. et al. for the VALUE trial group //Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 2022–2031.
394. Junker R. et al. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. –Vol. 18, № 6. – P. 870–875.
395. Kannel W.B. Framingham study. 30 year follow up: current status of cardiovascular risk factor / Epidemiol. Atheroscler. Int. Symp. Atherosclerosis. – Satel. Meet., Porto Cervo, Roma, 1988. – P. 27–31.
396. Kannel W.B. Importance of hypertension as a major risk factor in cardiovascular disease //Hypertension: Physiopathology and Treatment Eds. J. Genest., E. Koiv., O.Kuchel – N.Y.: McGraw Hill. – 1997. – P. 380–910.
397. Kannel W.B. Status of risk factors and their consideration in antihypertensive therapy //Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol. 59, № 29. – P. 80– 90.
398. Katz A.M. Cardiac ion channels //N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328, № 17. – P. 1244–1251.
399. Katz A.M. Protein families that mediate Ca²⁺ signalling in the cardiovascular system //Am. J. Cardiol. –1996. – Vol. 76., Suppl. 9. – P. 2–6.
400. Kelly J.G., O'Mally K. Clinical pharmacokinetics of calcium antagonists; an update //Clin. Pharmacokinet. – 1992. – Vol. 22, № 6. – P. 416–433.
401. Kesmarsky G., Marton Z., Toth K. Haemorheological variables as risk factors of ischaemic heart diseases. // Eur. Heart J. – 2005.– Vol.26. – P.624–625.
402. Kiowski W., Bertel O. et al. Haemodynamic and reflex mechanisms of acute and chronic antihypertensive therapy with a calcium channel blocker nifedipine // Hypertension. – 1983. –Vol. 5, Suppl. 1. – P. 170–174.
403. Kleinbloesem C.H. et al. Pharmacokinetic and hemodynamic – effects of long-term nifedipine treatment in hypertensive patients // J. Cardiovasc. Pharm. – 1987. – Vol. 92, №2. – P. 202–208.
404. Kleinbloesem C.H., van Brummeien P. et al. Nifedipine: influence of renal function on pharmacokinetics / hemodynamic relationship // Clin. Pharmacol. Ther. –1985. – Vol. 37, № 5. – P. 563–574.
405. Kloner R.A., Vetrovec G. Long-acting calcium chanel blockers nifedipine – GITS and amlodipine in hypertension. Rate of myocardial infarction (abstact) //J. Am. Cardiol. – 1996. – Vol. 27, Suppl.1. – P. 177.

406. Kobrin I., Froehlich E.D. et al. Stable red cell mass despite contracted plasma volume in men with essential hypertension // *J. Lab. Clin. Med.* – 1984. – Vol. 104, № 1. – P. 11–14.
407. Kribbs S.B., Merritt W.M. et al. Amlodipine monotherapy, angiotensin-converting enzyme inhibition, and combination therapy with pace-induced heart failure // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 31, № 3. – P. 755–765.
408. Kurokawa J., Adachi-Akahane S., Nagao T. 1,5-benzothiazepine binding domain is located on the extracellular side of the cardiac L-type Ca^{2+} -channel // *Mol. Pharm.* – 1997. – Vol. 51, № 2. – P. 262–268.
409. Kusuoka H., Koretsune Y. et al. Excitation – contraction coupling in post-ischemic myocardium. Does failure of activator Ca^{2+} transients underlie stunning? // *Circ. Res.* – 1990. – Vol. 66, № 5. – P. 1268–1276.
410. Laaksonen D.E., Niskanen L., Nyysönen K., Lakka T.A., Laukanen J.A., Salonen J.T. Dislipidemia as a predictor of hypertension in middle-aged men // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2561–2568.
411. Lacourciere Y., Poirier L., Cleroux J. Physical performance is preserved after regression of left ventricular hypertrophy // *Cardiovasc Pharmacol.* – 1997. – Vol. 30, Suppl. 3. – P. 383–391.
412. Latta G., Verheggen R., Rucker W. Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane formation by calcium antagonists // *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharm.* – 1983. – Vol. 324, Suppl. 1. – P. 49.
413. Lee A.J. The role of rheological and haemostatic factors in the hypertension // *J. Hum. Hypertension*. – 1997. – Vol. 11, № 12. – P. 767–776.
414. Leenen F.H., Holliwell D.L. Antihypertensive effect of felodipine associated with persistent sympathetic activation and minimal regression of left ventricular hypertrophy // *Am J Cardiol.* – 1992. – Vol. 69. – P. 639–645.
415. Left ventricular diastolic filling improvement obtained by intravenous verapamil in mild to moderate hypertension: A complex effect // *Fronchi F., Fabbri G., Monopoli A. et al. // Cardiology.* – 1989. – Vol. 6. – P. 32–41.
416. Lerman A., Zeiher A. Endothelial Function: Cardiac Events // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 363–368.
417. Lesion severity and hypercholesterolemia determine long-term prognosis of vasospastic angina treated with calcium channel antagonists // *Yamagishi M., Ito K., Tsutsui H., Miyazaki S., Goto Y., Nagaya N., Sumiyoshi T., Fukami K., Haze K., Kitakaze M., Nonogi H., Tomoike H. // Circ. J.* – 2003. – Vol. 67. – P. 1029–1035.
418. Lesnik P., Datchet C. et al. Impact of a combination of a calcium antagonist and a blocker on cell- and copper-mediated oxidation of LDL // *Atherosclerosis. Thrombosis, and Vase. Biol.* – 1997. – Vol. 17, № 5. – P. 979–988.
419. Levine C.B. et al. Effect of amlodipine on systolic blood pressure // *Clin. Ther.* – 2003. – Vol. 25. – P. 35–57.

420. Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.C. Molecular mechanism of human hypertension // *Cell*. – 2001. – Vol. 104. – P. 545 – 556.
421. Linas M.T., Gonzalez J.D. et al. Renal changes induced by nitric oxide and prostaglandin synthesis reduction. Effects of trandolapril and verapamil // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 31, №2. – P. 657–664.
422. Lindholm L. H., Carlberg Bo., Samuelsson Ola. Should B blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension A meta-analysis // *Lancet*. – 2005. –Vol. 336, №10. –P.1545–1553.
423. Liu P.P., Mak S., Stewart D.J. Potential role of the microcirculation in progression of heart failure // *Am. J. Card.* – 1999. – Vol. 84, Suppl. 4. – P.23 –26.
424. Liu Tsun-Bin, Lin Han-Chieh et al. Portal hypertensive effects of tetrandrine and verapamil in portal hypertensive rats // *J. Pharm. and Pharmacol.* – 1997.–Vol. 49, № 1. – P. 85–88.
425. Ljung B. Vascular selectivity of felodipine // *Drugs*. – 1985. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 46–58.
426. Loew G.D. Epidemiological study of plasma and serum viscosity–relationship to lipids, coagulation and fibrinolysis // *Thromb. Haemostat.* – 1985. – Vol.54, №2. – P.307–310.
427. Loewe G.D. Nature and clinical importance of blood rheology // *Clin. Blood rheology*. Ed. Loewe G.D. – London, 1988. – Vol. 1. – P. 1–10.
428. Loewe G.D., Barbenal J.C. Plasma and blood viscosity // *Clin. Blood rheology*. Ed. Loewe G.D.– London, 1988.–Vol. I.–P. 11–44.
429. Loewe G.D., Forbes C.D. Rheology and cardiovascular disease // *Clin. Blood rheology*. Ed. Loewe G.D.– London, 1988.–Vol. II. – P. 113–140.
430. Loewe G.D.O. et al. Epidemiological study of plasma and serum viscosity –relationship to lipids, coagulation and fibrinolysis // *Thromb. Haemostas.* – 1985. –Vol. 54, №2. – P. 307–310.
431. Lombardi F., Ruscone T.G. et al. Premature ventricular contractions and reflex sympathetic activations in cats // *Casrdiovasc. Res.*–1989.–Vol. 23, №3.– P. 205–212.
432. London G.M., Pannier B., Guerin A.P. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end–stage renal disease. Comparative effects on ACE inhibition and calcium blockade // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 2786–2796.
433. Long–term adherence to evidence–based secondary prevention therapies in coronary artery disease / Newby L.K., LaPointe N.M., Chen A.Y. et al. / *Circulation*. – 2000. – Vol. 113. – P. 203–212.
434. Low hematocrit per blood viscosity ratio as a mortality risk factor in coronary heart disease / Kenyeres P., Juricskay I., Tarsoly P., Kesmarsky G., Mühl D., Toth K., Bogar L. // *Clin. Hemorheology and Microcirculation*. – 2008. – Vol. 38, № 1. – P. 51–56.

435. Lowe G.D. Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis // Recent advances in blood coagulation. Ed. Poller L., Ludlam C.A.— Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997. — P. 69–96.
436. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / Liao D., Carnethon M., Evans G.W., Cascio W.E., Heiss G. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51 — P. 3524–3531.
437. Mahmud A., Fely J. Choice of First Antihypertensive: Simple as ABCD? // Am. J. Hypertens. — 2007. — Vol. 20. —P. 923–927.
438. Major circadian variations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke / Andreotti F., Davies G., Hacket D, Khan M. et al. // Am. J. Cardiol. — 1988. — Vol. 62. — P. 635–637.
439. Mancia G. The TALENT Study European Cardiology / Touch Briefings, Reprint Citation. — London, 2008. — P.1–4.
440. Mancia G., Grassi G., Zauche T.T. New onset diabetes and antihypertensive drugs// J. Hypertens. — 2006. — Vol. 24. — P. 3–10.
441. Mann J., Julius S. the VALUE randomized trial // Lancet. — 2004. — Vol. 363. —P.2022–2031.
442. Marcovitz J.N., Matthews K.A. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiological mechanisms // Psychosom Med. —1991.—Vol. 53, №5.—P. 643–668.
443. Martinez M. et al. The effect of long-term treatment with hypotensive drugs on blood viscosity and erythrocyte deformability in patients with essential arterial hypertension //Clin. Hemorheol. Microcirc. — 1997. — Vol. 17, № 3. — P. 193–198.
444. Matlib M.A. A new Na⁺, Ca²⁺ exchange system exists in cell membrane of vascular smooth muscle // Calcium antagonist in hypertension. — Basel, 1988. —P.2–3.
445. Matsuzaki M., Gallagher K.P. et al. Sustained regional dysfunction produced by prolonged coronary stenosis: gradual recovery after reperfusion // Circulation. — 1983. — Vol. 68, №1. — P. 170– 182.
446. Mayer G.A. Blood viscosity and subjects and patients with coronary heart disease //Can. Med. Assoc. J. — 1964. —Vol. 91, № 7. — P. 951–959.
447. Mayer G.A. Hematocrit and coronary heart disease //Can. Med. Assoc. 1965, Vol. 93. — №22. —P. 1151.
448. Mayer G.A. Relation of viscosity of plasma and whole blood //Am. J. Clin. Pathol. — 1966. — Vol. 45, № 3. — P. 273–275.
449. Mc. Allister R.G. Clinical pharmacokinetics of calcium channel antagonists //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1982. — Vol. 4, № 3. — P. 340–345.

450. Mc. Carron D.A. Is calcium more important than sodium in the pathogenesis of essential hypertension? //Hypertension. – 1985. – Vol. 7, № 4. – P. 607–627.
451. McIntyre N., Harry D.S. Lipids and lipoproteins in clinical practice. – London: Wolfe Publ. Ltd. – 1992. –160 p.
452. Meade T.W. Fibrinogen in ischaemic heart disease //Europ.Heart J. –1995. –Vol. 16, Suppl. A. – P. 31–35.
453. Meade T.W., Mellows S. et al. Haemostatic function and ischemic heart disease // Lancet. – 1986. – Vol. 2, № 8506. – P. 533 –537.
454. Mechanisms of high–density lipoprotein cholesterol effects on the endothelial function in hyperlipemia / Lupatteli G., Marchesi S., Lombardini R et al. // Metabolism. – 2003. – Vol 52. – P. 1191–1195.
455. Mehta J. Platelets and prostaglandins in coronary artery disease // JAMA. –1993. – Vol. 249, № 20. – P. 2818 – 2823.
456. Mehta J., Lopez L.M. A double–blind evaluation of amlodipine in patients with chronic, stable angina: Sustained efficacy and lack o “withdrawal phenomenon” upon abrupt discontinuation //Clin. Cardiol. – 1994. – Vol. 17, Suppl. III, № 9. – P. 17–22.
457. Mehta J., Mehta P. Role of blood-platelets and prostaglandins in coronary-artery disease // Am. J. Cardiol. – 1981. –Vol. 48, № 2. – P. 366–373.
458. Mehta S.R., Yusuf S. Short– and long–term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention // JACC.–2003.– Vol. 41. – P. 79–88.
459. Meldrum D.R., Cleveland J.C.Jr. et al. Differential effects of adenosine preconditioning on the postischemic rat myocardium //J.Surg. Res. – 1996. –Vol. 65, №1. – P. 159–164.
460. Melin J.A., Becker L.C., Hutchins J.M. Protective effect of early and late treatment with nifedipine during myocardial infarction in the conscious dog //Circulation. – 1984. – Vol. 69, № 1. – P. 131–138.
461. Messerli F.H. Safety of calcium antagonists: dissecting the evidence // Amer. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 78, Suppl. 9. – P. 19–23.
462. Messerli F.H. The Role of Dihydropyridine Calcium Channel Blockers in the Treatment of Hypertension and Cardiovascular Disease – An Update // European Cardiovascular Disease. – 2006. – P. 16–20.
463. Messerli F.H., Williams B., Ritz E. Essential hypertention // Lancet. –2007. – Vol. 370. – P. 591–603.
464. Michelson A.D., Frelinger A.L., Furman M.I. Resistance to antiplatelet drugs // Eur.Heart J. – 2006. – Vol. 8. – P. 53–58.
465. Mizuno Y., Jacob R.F., Mason R.P. Effect of calcium channel and rennin–angiotensin system blockade on intravascular and neurohormonal mecha-

- nisms of hypertensive vascular disease // Amer. J. of Hypertension. – 2008. – Vol.21, №10. – P.1076 – 1085.
466. Montagnani M. et al. Effects of a calcium blocking agent (nifedipine) on red blood cell deformability in essential hypertension // Clin. Hemorheol. – 1985. – Vol. 5, №5. – P. 713–718.
 467. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international Nifedipine GETS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) / Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 366–372.
 468. Morning increase in platelets. agregability. Association with assumption of the upright posture / Brezinski D.A., Tofler G.H., Muller J.E. et al. // Circulation. – 1988. – Vol. 78 – P. 35–40.
 469. Moser M., Hebert P.R. Prevention of disease progression left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 27, № 7. – P.1214–1218.
 470. Motz W.H., Strauer B.E. Differential therapy of hypertensive heart diseased // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 65, № 14. – P.60–64.
 471. Naguera M.A., Chulia S. et al. Effect of divalent cations on the contractile response of rat aorta to depolarization before and after nifedipine treatment // Pharmacology. – 1996. – Vol. 53, № 2. – P. 98–108.
 472. Nayler W.G. Amlodipine. An overview // Clin. Drug Invest.–1997.–Vol. 13, Suppl. 1. – P. 1–11.
 473. Nayler W.G. The antiatherogenic effects of amlodipine // J. Cardiovasc. Pharmacol. –1992. –Vol.20. –Suppl. A–P. 51–53.
 474. Nayler W.G. The binding of amlodipine to its receptor // J. Cardiovasc. Pharmacology. – 1992. – Vol. 20, Suppl. A. – P. 14–16.
 475. Nifedipine therapy for patients with treated and myocardial infarction: a randomized, double-blind placebo-controlled comparison / Muller J.E., Morrison J., Stone P.M. et al. / Circulation. – 1984. – Vol. 69, № 4. – P. 740–747.
 476. Nissen S.E., Tuzcu E.M. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol.292. – P. 2217–226.
 477. Noguchi K., Takahashi K. et al. Vasodilatation profile of CD-832, a novel dihydropyridine derivative in rabbit aorta // Gen. Pharmacol. – 1997. – Vol. 29, № 3. – P. 361–366.
 478. Noguchi K., Takahashi K., Higuchi S. In vitro negative chronotropic and inotropic effects of a novel dihydropyridine derivate, CD-832, in guinea-

- pig: comparison with calcium-channel antagonists // *J. Pharm. and Pharmacol.* – 1998. – Vol. 50, № 3. – P. 329–334.
479. Nordlander M., Abrahamsson T. et al. Vascular versus myocardial selectivity of dihydropyridine calcium antihypertensives as studied in vivo and in vitro // *Pharmacol. Toxicol.* – 1995. – Vol. 75, №1. – P. 56–62.
480. One-year antihypertensive treatment with amlodipine: Effects on 24-hour blood pressure and ventricular anatomy and function / Bignotti M., Grandi A.M., Gaudio G. et al. // *Acta Cardiol.* – 1995. – Vol. 50. – P.135–142.
481. Ongtengcol I. et al. Persistence of the antihypertensive efficacy of amlodipine and nifedipine GITS after two “missed doses”: a randomised, double-blind comparative trial in Asian patients // *J. Human Hypertension.* – 2000. – Vol.16. – P. 805–813.
482. Ono H., Kimura M. Effect of Ca^{2+} – antagonistic vasodilators, diltiazem, nifedipine, and verapamil on platelet aggregation in vitro // *Arzheim. Forsch.* –1981. – Vol. 31–2, №7. – P. 1131–1134.
483. Opie L.H. Calcium channel antagonists: Part VI: Clinical pharmacokinetics of first and second generation agents // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 1989. – Vol. 3, № 3. – P. 482–497.
484. Opie L.H. Pharmacological differences between calcium antagonists // *Europ. Heart J.* – 1997. – Vol. 18, Suppl. A. – P. 71–79.
485. Opie L.H., Messerli F.M. Nifedipine and mortality. Grave defects in the dossier // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92, № 5. – P. 1068–1073.
486. Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends. Data from Goteborg population / Rosengen A., Dotevall A., Eriksson H., Wilhelmsen L. // *Eur. Heart J.* – 2001.–Vol.22. –P.136–144.
487. Orito K., Satoh K., Taira N. Cardiovascular profile of Ro 40–5967, a new nondihydropyridine calcium antagonist, delineated in isolated, blood perfused dog hearts // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* –1993. – Vol. 22, № 2. – P. 293–299.
488. 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.
489. Pagani M., Lombardi F. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog // *Circ. Res.* – 1986. – Vol. 59, № 2. – P. 178–193.
490. Pahor M., Guralnik J.M. et al. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons // *J. Amer. Geriatr. Sc.* – 1995. – Vol. 43, № 7. – P. 1191–1197.
491. Palma-Gamiz J.L. High blood pressure and calcium antagonism // *Cardiology.* – 1997. – Vol. 88, Suppl. 1. – P. 39–46.

492. Patel V.B., Why H. et al. Regression of chronic hypertrophy following treatment with amlodipine // *Clin. Sci.* – 1995. – Vol.89, № 1. – P. 20.
493. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension / Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 12. – P.1550–1558.
494. Perret G. et al. Lack of effect of nifedipine on erythrocyte filterability and on membrane lipids in healthy volunteers // *Clin Hemorrh.* –1984. –Vol. 4, № 4. – P. 401–405.
495. Persistence of antihypertensive effect after “missed doses” of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life / Leenen F.N., Fournay A., Notman G., Tanner J. // *Brit J.clin. Pharmacology.* –1996. –Vol. 41, № 1. – P.83–88.
496. Pitt B. Low-density lipoprotein cholesterol in patients with stable coronary heart disease: is it time to shift our goals? // *N. Engl J. Med.* – 2005. – Vol.352. – P.1483–1484.
497. Plasma levels of fibrinogen and C-reactive protein are related to interleukin-6 gene-572C >G polymorphism in subjects with and without hypertension / Wong L.Y.F., Leung R.Y.H., Ong K.L., Cheung B.M.Y. / *Journal of Human Hypertension.* –2007.–Vol.21, №5. –P.875–882.
498. Plasma Viscosity in Isolated Systolic Hypertension: The Role of Pulse Pressure / Ciuffetti G., Schillaci G., Lombardini R. et al. / *Am. J. Hypertens.* –2005. –Vol.18. –№1. –P.1005–1008.
499. Pomeranz B., Macaulay R.J.B. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // *Am. J. Physiol.* – 1985. –Vol. 248, № 12.–P. 151–153.
500. Possible role of increased blood viscosity in the hemodynamics of systemic hypertension / Devereux R.B., Case D.B., Alderman M.H, Pickering T.G., Chien S., Laragh J.H. // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol.85. – P.1265–1268.
501. Postnov Y.V., Orlov S.N. Cell membrane alteration as a source of primary hypertension // *J. Hypertension.* – 1984. – Vol. 2, №1. – P. 1–6.
502. Prados P., Santa T. et al. Comparison of the sympathetic nervous system activity between spontaneously hypertensive and wistar-kyoto rats to respond to blood pressure reduction // *Biol. Pharm. Bull.* – 1997. – Vol. 20, № 4. – P. 341–344.
503. Prakash C. Anti-ischemic effects of amlodipine in patients with stable angina pectoris and myocardial ischemia during daily life // *Am. J. Cardiol.* – 1999. –Vol. 83, №7. – P. 1117–1119.
504. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes

- Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
505. Problems in echocardiographic volume determination / Teichholtz L.E., Kruelen T., Herman M.V., Gorlin R. // *Am. J. Cardiol.* – 1976. – Vol. 37. – P.17–21.
506. Psaty B.M., Heckbert S.R. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies // *JAMA*. – 1995. – Vol.274, № 8. – P. 620–625.
507. Purcel H., Fox K. Diltiazem comes in from the cold // *Eur. Heart J.* –2001. –Vol.22. – P.185–187.
508. Rahimtoola S.H. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina // *Circulation*. – 1985. – Vol. 72, № 6. – P. 123–135.
509. Rahimtoola S.H. From coronary artery disease to heart failure: role of the hibernating myocardium // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75, № 1. – P. 16–22.
510. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // *Am. Heart. J.* – 1989. – Vol. 117, № 1. – P. 211–221.
511. Rahimtoola S.H. Unstable angina: current status // *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* – 1985. –Vol. 54, №1. – P. 19.
512. Rahl K.N., van Bortel L.M., Mooy J.M. The use of calcium antagonists in patients with renal failure // *J. Hypertens.* –1987. – Vol. 4, № 6. – P.67–69.
513. Rand P.W., Barker N. et al. Effects of plasma viscosity and aggregation on whole–blood viscosity // *Am. J. Physiol.* –1970. –Vol. 218, № 3. – P. 681–684.
514. Randomised double–blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension / Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350, № 9080. – P. 757–764.
515. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study / Hansson L., Hedner T., Lund–Johansen P. et al. // *Lancet*. – 2000. –Vol. 356. – P. 359–365.
516. Rees A. Familial hypercholesterolaemia: underdiagnosed and undertreated // *Eur. Heart J.* –2008. –Vol.29. – P.2583–2584.
517. Regression of left ventricular hypertrophy with long-term treatment of nifedipine in systemic hypertension / Yamakado T., Teramura S., Oohishi T. et al. // *Clin Cardiol.* – 1994. – Vol.17. – P.615–618.
518. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. / de Simone G., Devereux R.B., Chien S., Alderman M.H., Atlas S.A., Laragh J.H. // *Circulation*. –1990. –Vol.81. – P.107–117.

519. Relationship between homocysteine, factor VIIa and thrombin generation in acute coronary syndromes / Al-Obaidi M. K., Philippou H., Stubbs P.J. et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P.372–377.
520. Reneland R., Andern B., Lind L. Circulation angiotensin converting enzyme levels are increased in concentric, but not eccentric, left ventricular hypertrophy in edlerly men // *J. of hypertension*. – 1997. – Vol.15. – P.885 – 890.
521. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension / Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L. et al. // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P.943–948.
522. Roe P.F., Harkness J. Plasma viscosity in the elderly // *Geront. Clin*. – 1975. – Vol. 17, №3. – P. 168–172.
523. Romanova T.A., Dzumadulova A.S., Mirrakhimov M.M. Evaluation of the therapeutic efficiency of amlodipine in patients with essential hypertension // *Hypertens*. – 1997. – Vol.15, Suppl 4. – P.182.
524. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease // *N.Engl.Med*. – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
525. Rubba P., Mancini M. Hypercholesterolemia, blood rheology and hemodynamics // *Curr. Opin. Lipidology*. – 1990. – Vol. 1, № 2. – P. 341–345.
526. Saitch C., Momose K. et al. Pharmacological profile of nicardipine hydrochloride in anesthetized dogs with acute heart failure. Part I. Hemodynamics effects in normal dogs and dogs with acute heart failure // *Arzneim – Forsch*. – 1998. – Vol. 48, № 2. – P. 125–132.
527. andhagen B. Red cell fluidity in hypertension // *Clin Hemorheol Microcirc*. – 1999. – Vol.21. – P.179–181.
528. Sehna E., Slany J. Fibrinogen – the key to familial CHD or just another shadow in Plato’s Allegory? // *Eur. Heart J*. – 2002. – Vol.23. – P.1229–1231.
529. Seiler C., Hess O.M. et al. Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88, № 5. – P. 2139–2148.
530. Sekiya M., Okayama H. et al. Acetylcholine-induced myocardial ischemia without epicardial coronary artery spasm: a possible vasospasm of sail coronary arteries – a case report // *Angiology*. – 1993. – Vol. 44, № 10. – P. 811–815.
531. Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies / Godfraind T., Salomone S., Dessy C. et al. // *J. cardiovasc. Pharmacology*. – 1992. – Vol. 20, Suppl. 5. – P. 34–41.
532. Semplisini A., Snalvins A.J. Kinetics and stoichiometry of the human red cell Na⁺/H⁺ exchanger // *J. Membr. Bio*. – 1989. – Vol. 107, № 3. – P. 219–228.
533. Serruys P., Brower R et al. Effects hemodinamiques de la nifedipine apres injection intavenouse au intracoronarienne // *Arch. Malad. Couer et Vasseaux*. – 1981. – Vol. 74, №1. – P. 73–85.

534. Sever P.S., Mackay J.A. The hypertension trials // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14, Suppl. 2. – P. 29–34.
535. Sirtory C.R., Colly S. Influence of lipid-modifying agents on hemostatic // *Cardiovasc. Drugs and Therap.* – 1993. – Vol. 7, № 5. – P. 817–824.
536. Somberg J.C., Sandra M.A. et al. Studies on central cardiac arrhythmogenesis // *J. Neurol.* – 1985. – Vol. 232, № 3. – P. 194.
537. Spedding M., Mir A. Direct activation of Ca²⁺ channels by palmytoyl carnitine, a putative endogenous ligand // *Br. J. Pharm.* – 1987. – Vol. 92, № 2. – P. 457–468.
538. Steenbergen C., Felix T.D., Murphy E. Role of cytosolic free calcium concentration in myocardial ischemic injury // *Basic Res. Cardiol.* – 1993. – Vol. 88, № 5. – P. 456–470.
539. STOP-Hypertension 2: A prospective intervention trial of “newer” versus “older” treatment alternatives in old patients with hypertension / Dahlöf B., Hansson L., Lindholm L.H. et al. // *Blood Pressure.* – 1993. – Vol. 2. – P. 136–144.
540. Strozzi C., Spisani P. The viable myocardium: metabolic, diagnostic and therapeutic aspects // *Minevra Cardioangiol.* – 1993. – Vol. 41, № 2. – P. 279–286.
541. Stuart J. Erythrocyte deformability // *Clin. Blood rheology.* Ed. Loewe G.D.O. – 1988. – Vol. 11. — P. 65–85.
542. Suissa S. et al. Antihypertensive drugs and the risk of gastrointestinal bleeding // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 105, №3. –P. 230–235.
543. Sun J. J., Triggle D.J. Calcium channel antagonists; cardiovascular selectivity of action // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 74, № 2. – P. 419–426.
544. Synegestric antihypertensive effects of nifedipine in endothelium / Brovkovich V., Kalinowski L., Muller-Peddinghaus R. et al. // *Hypertension.* – 2001.–Vol. 37.–P. 34–39.
545. Takahara K. et al. Effects of nifedipine on platelet function // *Amer. Heart. J.* – 1985. – Vol. 109, № 1. – P.4–8.
546. Theorell T. Job stress and fibrinogen // *Eur. Heart J.*–2002.–Vol.23.–P.1799–1801.
547. Takeda Y. Fibrinogen metabolism in patients with hypertension // *Feder. Proc.* – 1966. –Vol. 25, № 2. – P. 455–457.
548. Tarazi R. Hemodynamic role of extracellular fluid in hypertension // *Circul res.* – 1976. – Vol. 38, № 6. – P. 73–83.
549. Taylor S.H. Usefulness of amlodipine for angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* –1994. – Vol. 94, Suppl. A. –P. 28–33.
550. The 4G5G polymorphism in the gene for PAI-1 and the circadian oscillation of plasma PAI-1 / Van der Born J. G., Bots M. L., Haverkate F., Kluft C., Grobbee D. E. // *Blood.* – 2003. – Vol. 101 – P. 1841–1844.

551. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288 (23). – P. 2981–299.
552. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction / Nikfardjam M., Mullner M., Schreiber W. et al. // *J. Intern. Medic.* – 2000. – № 24. – P. 341–345.
553. The Effect of Acute Ingestion of a Large Dose of Alcohol on the Hemostatic System and Its Circadian Variation / Numminen H., Syrjala M., Benthin G. et al. // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1269–1273.
554. The effect of amlodipine on structure and function of the heart and exercise in patients with hypertension / Witkowska M., Spring A., Kosmala W. et al. // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. – 1997. – Vol. 40. – P. 333–342.
555. The effect of long-term treatment with hypotensive drugs on blood viscosity and erythrocyte deformability in patients with essential arterial hypertension / Martínez M., Vayá A., Labios M., Gabriel F., Guiral V., Aznar J. // *J. Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 1997. – Vol. 17, №3. – P. 193–198.
556. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorheology in habitual smokers / Belch J.J., Mc Ardle B.M., Burns P. et al. // *Thromb Haemost.* – 1984. – Vol. 51. – P. 6–8.
557. The efficacy of felodipine ER on regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary hypertension / Nalbantgy I., Onder R., Killiccioglu B. et al. // *Blood Pressure*. – 1996. – Vol. 5. – P. 285–291.
558. The European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of arterial hypertension. // *Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
559. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients / Liu L., Zhang Y., Liu G., Li W., Zhang X., Zanchetti A., FEVER Study Grup. // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2157–2172.
560. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–2572.
561. Tibblin G., Bergentz S.E. et al. Hematocrit, plasma protein, plasma volume, and viscosity in early disease // *Am. Heart. J.* – 1966. – Vol. 72, № 2. – P. 165–166.

562. Tijssen J.G.P., Hugenholtz P.G. Critical appraisal of recent studies of nifedipine and other calcium channel blockers in coronary artery disease and hypertension // *Europ. Heart J.* – 1996. – Vol. 17, №7. – P. 1152–1157.
563. Timour Q., Aupetit J.F. et al. Possible prevention by amlodipine of ventricular fibrillation related to brief ischemia episodes // *Can. J. Physiol. Pharm.* – 1996. – Vol. 74, № 12. – P. 1308–1314.
564. Torok J., Tkachenko B.I. Effect of calcium antagonists on contractile responses in mesenteric artery and vein // *Scr. Med.* – 1997. – Vol. 1997, № 2–3.
565. Towart R. Modulation of calcium channel function by drugs // *Life Sci.* – 1985. – Vol. 37. – P. 1843–1860.
566. Toyo-Oka T., Nayler W.G. Third generation calcium entry blockers // *Blood Pressure.* – 1996. – Vol. 1, Suppl.1. – P. 206–208.
567. Trautwein W., Cavalie A., Flockezzi V. Modulation of calcium channel function by phosphorylation in guinea pig ventricular cells and phospholipid bilayer membranes // *Circ. res.* – 1987. – Vol. 61, Suppl. 1. – P. 117–123.
568. Treatment of mild hypertension study / Neaton J.D., Grimm R.N.Jr., Prineas R.J. et al. // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270, № 6. – P. 713–724.
569. Triggle D.J. Pharmacologic and therapeutic differences among calcium channel antagonists: profile of mibefradil, a new calcium antagonists // *Am.J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78, № 1. – P. 7–12.
570. Triggle D.J. Structure–function correlation of 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonists and activators // In: *Molecular and Cellular Mechanisms of Antiarrhythmic Agents.* Ed. Honderhem L.M.– N.Y.: «Futura», 1989. – P. 269–291.
571. Tsien R.W., Tsien R.Y. Calcium channels, stores and oscillations // *Am. Rev. Cell. Biol.* – 1990. – Vol. 6. – P. 715–716.
572. Tsuda Y. et al. Chronic hemorheological effects of the calcium antagonist nifedipine in essential hypertension // *Arzneim. Forschung.* – 1997. – Vol. 47, № 8. – P. 900–909.
573. Turitto V.T. Platelet rheology // *Clin. Blood rheology.* Ed. Loewe G.D.O. – Vol. 1. – 1988. – P. 111–128.
574. Turitto V.T., Baumgartner H.R. Platelet interaction with subendothelium in a perfused system: physical role of red blood cells // *Microvasc. Res.* – 1975. – Vol. 9, № 3. – P. 335–344.
575. Vaghy P., Williams J., Schawartz A. Receptor pharmacology of calcium entry blocking agents // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 59, № 2. – P. 9–17.
576. Van Giezen J.J. Optimizing platelet inhibition // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol.28 – P.1925.
577. Van Gilst W.H., Lie K.I. Calcium antagonism in perspective: new data on diltiazem in unstable angina // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17 – P. 485–486.

578. Van Zweiten P.A. Amlodipine: An overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties // *Clin. Cardiol.* – 1994. – Vol. 17, Suppl. III. – P. 3–6.
579. Vanoverschelde J.L., Wijns W. et al. Mechanisms of chronic regional post-ischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87, № 5. – P. 1513–1523.
580. Velasco A., Huerta I., Marin B. Plasma corticosterone, motor activity and metabolic circadian patterns in streptozotocin induced diabetic rats // *Chronobiol Int.* – 1988. – Vol. 5. – P. 127–135.
581. Verhaar M.C., Honing M.H.L. et al. Nifedipine improves endothelial function in hypercholesterolemia, independently of an effect on blood pressure or plasma lipids // *Cardiovascul. Res.* – 1999. – Vol. 42, № 3. – P. 752–760.
582. Vetovec G.W. Hemodynamic and electrophysiologic effects of first- and second generation calcium antagonists // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 73, Suppl. 3. – P.34–38.
583. Volger E., Kershback R. Effect of the rheology of blood of acute hypoxia in healthy men and of chronic hypoxia in patients // *Int. J. Microcircul.* – 1984. – Vol. 3, № 3–4. – P. 396.
584. Waller D.G., Nicolson H.P., Roath O.S. The acute effects of nifedipine on red cell-deformability in angina pectoris // *Br. J. Clin. Pharm.* – 1984. – Vol. 17, № 2. – P.133–138.
585. Waller P.C., Inman W.H.W. Diltiazem and heart block // *Lancet.* – 1989. – Vol. 1, № 8638. – P. 617.
586. Weaver J.P.A., Evans A., Walder D.N. The effect of increased fibrinogen content on the viscosity of blood // *Clin Sci.* – 1966. – Vol. 31, № 1. – P. 87–91.
587. Wiczorek I., Ludlam C.A., Fox K.A. Tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities as predictors of adverse events in unstable angina // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – №74, № 5. – P. 424–429.
588. Wilhelmssen L. et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 311, № 8. – P. 501–505.
589. Willebrand factor and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis / Whipcup P.H., Danesh J., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby., Rumley A., Lowe G.D.O. // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol.23. – P.1764–1770.
590. Yamamoto M., Honjo H. et al. Effects of nifedipine on the extracellular potentials recorded from the sinoatrial node in rabbit hearts // *Environ. Med.* – 1997. – Vol. 41, №2. – P.123–126.
591. Yamanaga K., Shinyama H. et al. AE 0047 – mediated calcium channel blocking in vascular smooth muscle // *Gen. Pharm.* – 1997. – Vol. 29, № 3. – P. 337– 343.

592. Yarnell J.W.G., Sweetnam P.M. et al. Haemostatic factors and ischaemic heart disease //Br. Heart J. – 1985. – Vol. 53, № 5. – P. 483–487.
593. Yeung A.C., Vekshtein V.I. et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress //N. Engl. J. Med. – 1991. –Vol. 325, № 12. – P. 1515–1556.
594. Zaliunas R.Z. et al. Effects of amlodipine and lacidipine on heart rate variability in hypertensive patients with stable angina pectoris and asilated left lantricular diastolic dysfunction // International J. Cardiology. – 2005. – Vol. 101. – P. 347–353.
595. Zanchetti A. Role of calcium antagonists in systemic hypertension //Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol.59, № 3. – P. 130 – 136.
596. Zeng B., Dai G.Z. Effect of tetrandrine and verapamil on left ventricular diastolic and systolic function in essential hypertension // Chung Hua Nei, Ko Chih. – 1991. – Vol.30, Suppl 3. – P.134–136.
597. Zhang J.F., Randall A.D. et al. Distinctive pharmacology and kinetics of cloned neuronal Ca^{2+} channels and their possible counterparts in mammalian CNS neurons //Neuropharmacology. – 1993. – Vol. 32, № 11. – P. 1075–1088.
598. Zhou Z., Lipsius S.L. T–type calcium current in latent pacemaker cells isolated from cat right atrium //J. Mol. Cell. Cardiol.– 1994. – Vol. 26, № 10. –P. 1211–1219.

Додаток А: 4.1.1

Таблиця 4.1.1

Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалого лікування ніфедипіном (M±m)

Етапи дослідження	ЧСС, уд./хв.	АТ, мм рт. ст.	ПД, умов. од.	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	Vcf, с-1
1. До лікування n=100	68,5±2,1	158,0±2,7	108,0±2,9	145,1±3,2	60,1±3,9	58,4±1,7	1,06±0,35
2. В кінці 10-тижневого лікування n=98	75,6±2,9	124,1±2,6	93,8±1,7	145,3±4,8	58,5±2,8	60,0±3,1	1,27±0,39
3. В кінці 6-місячного лікування n=91	73,1±2,6	129,0±4,0	94,2±2,3	140,0±3,3	63,5±2,8	54,9±3,3	1,25±0,28
4. В кінці 1,5-річного лікування n=90	71,2±3,0	128,0±2,5	91,1±2,9	140,5±3,1	67,6±2,6	51,3±2,1	1,18±0,31
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P1-3	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P2-3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
P1-4	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
P2-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
P3-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Додаток А: 4.1.2

Таблиця 4.1.2

Зміна показників центральної та інтракардіальної гемодинаміки під впливом лікування ніфедипіном у хворих на АГ із ІХС в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ (M±m)

Показники інтракардіальної і центральної гемодинаміки	Хворі на АГ із ІХС					
	без гіпертрофії ЛШ, n=11			з гіпертрофією ЛШ n=89		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
ЧСС, уд./хв.	68,7±2,1	74,6±3,2	<0,05	68,5±2,9	75,9±2,7	<0,05
АГ, мм рт.ст.	158,1±2,5	139,0±2,0	<0,05	161,2±4,8	125,1±2,1	<0,05
ПД, умов.од.	108,2±4,0	96,2±3,4	<0,05	110,4±5,1	94,9±3,8	<0,05
КДО, мл	144,1±4,0	146,0±2,2	>0,05	145,8±3,1	144,2±1,7	>0,05
КСО, мл	60,3±1,9	58,3±2,1	>0,05	58,5±2,4	58,6±1,1	>0,05
ФВ, %	58,2±1,7	60,9±1,3	>0,05	59,7±2,0	59,1±2,6	>0,05
Vcf с-1	1,06±0,34	1,28±0,25	<0,05	1,02±0,27	1,26±0,30	<0,05

Додаток А: 4.1.3

Таблиця 4.1.3

Показники доплер ЕхокГ у хворих на АГ із ІХС під впливом 10-тижневого курсу лікування ніфедипіном

Група		Показники (М±m)									
		ЧСС уд./хв.	ЛП, см	КДР, см	IVRT, мс	Е, см/с	DT, мс	А, см/с	Е/А умов.од.		
І тип ДДЛШ (n=57)	До лікування	68,5±2,1	4,10±0,07	5,21±0,40	81,0±1,4	60,1±1,5	171,2±6,7	63,7±1,7	0,91±0,03		
	Після лікування	75,6±2,9	4,01±0,06	5,10±0,37	75,1±1,5	67,2±1,6	155,0±7,2	56,0±1,5	1,19±0,04		
	Р	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		
Псевдо- нормальний тип ДДЛШ (n=43)	До лікування	74,0±1,9	4,26±0,09	5,61±0,27	65,1±2,0	78,6±1,2	78,6±1,2	50,3±1,6	1,52±0,07		
	Після лікування	79,0±3,2	4,20±0,07	5,50±0,24	62,0±1,9	84,2±1,6	84,2±1,6	54,0±1,2	1,65±0,03		
	Р	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05		

Додаток А: 4.1.4

Таблиця 4.1.4

Ступінь зміни структурно-функціональних показників ЛШ у хворих на АГ із ІХС при лікуванні ніфедипіном в залежності від типу гіпертрофії ЛШ

Показник (M±m)									
ΔЛП, см	ΔМШП, см	ΔЗСЛШ, см	ΔКДО, мл	ΔФВ, %	ΔММЛШ, г	ΔММЛШ, г/м ²	ΔВТС, у.о.		
Група 1 – Хворі на АГ із ІХС з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=59									
-0,12±0,02	-0,086±0,011	-0,104±0,014	-1,09±0,031	-1,20±0,002	-35,02±4,05	-21,23±1,17	-0,011±0,003		
Група 2 – Хворі на АГ із ІХС з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=30									
-0,13±0,03	-0,052±0,004	0,041±0,006	-1,62±0,034	-0,60±0,019	-26,2±3,81	-15,56±1,09	-0,10±0,004		
P1 – 2									
>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Додаток А: 4.2.1

Таблиця 4.2.1

Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалого лікування лерканіпіном (M±m)

Етапи Дослідження	ЧСС, уд./хв.	АТ, мм рт.ст.	ПД, умов. од.	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	Vcf, с-1
1. До лікування	71,0±2,5	159,0±2,8	112,0±2,3	146,0±3,4	60,2±2,3	59,0±1,8	1,14±0,42
2. В кінці 10-тижневого лікування	72,1±3,1	126,1±2,0	90,9±3,1	144,5±3,0	60,0±1,5	58,4±2,1	1,21±0,37
3. В кінці 6-місячного лікування	72,4±2,6	124,3±3,1	90,2±3,7	144,1±2,7	62,3±1,3	56,0±2,0	1,19±0,35
4. В кінці 1,5-річного лікування	71,0±2,9	130,1±2,5	92,0±2,1	145,2±2,9	65,8±2,1	54,0±1,9	1,13±0,41
P1-2	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P1-3	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P2-3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1-4	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
P2-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P3-4	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Додаток А: 4.2.2

Таблиця 4.2.2

**Зміна показників гемодинаміки під впливом лікування
леркандипіном у хворих на АГ із ІХС в залежності
від типу гіпертрофії ЛШ (M±m)**

Показники внутрішньосерцевої і центральної гемодинаміки	Хворі АГ з ІХС						Р між групами
	з концентричним типом ГЛШ, n=59			з ексцентричним типом ГЛШ, n=27			
	До лікування	Після лікування	Р	До лікування	Після лікування	Р	
ЧСС, уд./хв.	70,8±2,0	72,3±2,5	>0,05	72,4±2,1	73,0±2,9	>0,05	>0,05
АГ, мм рт.ст.	156,1±2,1	125,5±3,1	<0,05	157,0±1,1	130,0±4,5	<0,05	>0,05
ПД, умов.од.	110,2±3,0	94,3±2,7	<0,05	113,0±3,2	97,0±2,9	<0,05	>0,05
КСО, мл	59,1±2,3	60,2±2,2	>0,05	61,2±2,8	59,8±2,3	>0,05	>0,05
КДО, мл	144,8±3,0	145,0±2,6	>0,05	147±3,3	144,2±3,2	>0,05	>0,05
ФВ,%	59,0±1,7	58,7±2,0	>0,05	58,9±2,4	58,2±3,0	>0,05	>0,05
Vcf, с-1	1,06±0,23	1,25±0,30	>0,05	1,05±0,31	1,24±0,44	>0,05	>0,05

Додаток А: 4.2.3

Таблиця 4.2.3

Динаміка показників доплер-ЕхоКГ у хворих на АГ із ІХС під впливом 10-тижневого курсу лікування леркандипіном

Група		Показники (M±m)									
		ЧСС, уд./хв.	ЛП, см	КДР, см	IVRT, мс	Е, см/с	DT, мс	А, см/с	Е/А, умов.од.		
І тип ДДЛШ n=60	До лікування	70,4±2,0	4,09±0,09	5,35±0,47	82,1±1,6	59,7±1,3	173,1±6,8	64,1±1,8	0,93±0,02		
	Після лікування	71,2±1,9	4,07±0,06	5,21±0,51	74,5±1,5	68,0±1,5	156,4±6,0	57,2±1,7	1,18±0,04		
	Р	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		
„Псевдо- нормальний” тип ДДЛШ n=40	До лікування	73,1±1,8	4,12±0,07	5,65±0,33	67,9±1,7	77,3±1,4	188,0±7,3	52,2±1,4	1,44±0,04		
	Після лікування	73,8±1,5	4,09±0,06	5,49±0,51	61,0±1,6	85,2±1,6	170,9±5,1	56,0±1,1	1,54±0,02		
	Р	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		

Додаток А: 4.2.4

Таблиця 4.2.4

Ступінь зміни структурно-функціональних показників лівого шлуночку у хворих після лікування леркандініном в залежності від типу гіпертрофії ЛШ

Показник (M±m)									
ΔЛП, см	ΔМШП, см	ΔЗСЛШ, см	ΔКДО, мл.	ΔФВ, %	ΔММЛШ, г	ΔММЛШ, г/м ²	ΔВТС, у.о.		
Група 1. Хворі з концентричним типом ГЛШ, n=59									
-0,020±0,003	-0,210±0,010	-0,150±0,008	0,20±0,001	-0,30±0,001	-39,0±4,92	-17,92±1,19	-0,220±0,002		
Група 2. Хворі з ексцентричним типом ГЛШ, n=27									
-0,12±0,004	0,082±0,007	0,031±0,006	-0,40±0,001	0,70±0,001	-30,5±3,71	-13,80±1,8	0,011±0,003		
P									
>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05		

Додаток А: 4.3.1

Таблиця 4.3.1

Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалої терапії дилітаземом, (M±m)

Етапи Дослідження	ЧСС, уд./хв.	АТ, мм рт. ст.	ПД, умов. од.	КСО, мл	КДО, мл	ФВ, %	Vcf с-1
1. До лікування	72,1±2,6	164,0±3,1	118,3±2,1	59,6±3,1	145,7±3,8	59,1±2,0	1,01±0,05
2. В кінці 10-тижнево- го лікування	71,8±3,0	126,1±4,0	90,5±2,4	60,0±2,4	146,5±4,1	59,4±1,7	1,07±0,04
3. В кінці 6-місячного лікування	72,0±2,7	125,5±3,3	90,3±2,0	65,7±2,8	143,3±5,1	53,0±2,1	1,01±0,03
4. В кінці 1,5-річного лікування	71,6±2,4	127,3±2,1	90,9±2,3	67,1±3,3	144,5±4,0	53,6±1,8	0,98±0,05
P1-2	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1-3	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P2-3	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P1-4	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P2-4	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P3-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Додаток А: 4.3.2

Таблиця 4.3.2

Показники гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС під впливом терапії дилтіаземом в залежності від типу гіпертрофії ЛШ (M±m)

Показники внутрішньосерцевої і центральної гемодинаміки	Хворі на АГ із ІХС								Р між групами
	з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=51				з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=25				
	До лікування	Після лікування	Р		До лікування	Після лікування	Р		
ЧСС, уд./хв.	72,8±2,9	71,4±3,0	>0,05		73,0±2,6	71,6±2,5	>0,05		>0,05
АГ, мм рт.ст.	165,4±3,1	123,5±2,2	<0,05		164,9±2,8	129,1±3,0	<0,05		>0,05
ПД, умов.од.	120,2±4,0	87,5±3,2	<0,05		121,0±4,3	92,2±2,8	<0,05		>0,05
КСО, мл	59,5±2,0	59,3±2,1	>0,05		59,9±3,0	60,8±2,7	>0,05		>0,05
КДО, мл	145,5±5,0	145,8±4,2	>0,05		145,8±5,2	147,4±4,1	>0,05		>0,05
ФВ, %	59,7±3,0	59,8±4,2	>0,05		58,7±2,9	58,9±4,7	>0,05		>0,05
Vcf, с-1	1,02±0,04	1,04±0,05	>0,05		1,00±0,05	0,99±0,06	>0,05		>0,05

Додаток А: 4.3.3

Таблиця 4.3.3

Динаміка показників доплер ЕхоКГ у хворих на АГ із ІХС під впливом 10-тижневого курсу лікування дилтіаземом

Група		Показники (M±m)									
		ЧСС уд./хв.	ЛП, см	КДР, см	IVRT, мс	E, см/с	DT, мс	A, см/с	E/A, умов.од.		
І тип ДДЛШ n=46	До лікування	71,9±1,8	4,13±0,06	5,31±0,21	82,0±1,6	60,5±1,2	174,0±5,9	65,0±1,9	0,92±0,03		
	Після лікування	72,5±1,7	4,11±0,04	5,24±0,28	75,1±1,4	67,4±1,6	157,1±4,4	57,7±1,6	1,17±0,04		
	P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
„Псевдо- нормаль- ний” тип ДДЛШ n=39	До лікування	73,2±1,2	4,17±0,07	5,50±0,19	70,1±1,9	76,7±1,5	187,4±6,0	53,2±1,4	1,43±0,05		
	Після лікування	72,8±1,4	4,18±0,08	5,45±0,18	66,0±1,7	84,3±1,8	172,3±5,9	57,0±1,5	1,47±0,08		
	P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	

Додаток А: 4.3.4

Таблиця 4.3.4

Ступінь зміни структурно-функціональних показників лівого шлуночка у хворих на АГ із ІХС після лікування ділтіаземом в залежності від типу гіпертрофії ЛШ

Показник (M±m)							
ΔЛП, см	ΔМШП, см	ΔЗСЛШ, см	ΔҚДО, мл	ΔФВ, %	ΔММЛШ, г	ΔММЛШ, г/м ²	ΔВТС, у.о.
Група 1. Хворі з концентричним типом ГЛШ, n=51							
-0,15±0,02	-0,040±0,012	-0,052±0,009	-0,30±0,001	-0,10±0,009	-27,1±5,17	-17,25±2,18	-0,010±0,004
Група 2. Хворі з ексцентричним типом ГЛШ, n=25							
-0,13±0,03	-0,031±0,005	-0,045±0,008	-1,60±0,002	-0,21±0,008	-20,1±4,93	-13,92±1,91	-0,010±0,003
P							
>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Додаток А: 4.4.1

Таблиця 4.4.1

Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалої терапії амлодіпіном (M±m)

Етапи дослідження	ЧСС, уд./хв.	АТ, мм рт. ст.	ПД, умов. од.	КСО, мл	КДО, мл	ФВ, %	Vcf, с-1
1. До лікування	71,7±2,5	158,0±3,1	113,1±6,2	62,2±2,7	134,1±3,7	59,2±2,4	1,21±0,01
2. В кінці 10-тижневого лікування	72,0±3,0	126,1±2,5	90,7±2,9	60,4±2,2	132,8±2,6	58,6±3,7	1,20±0,03
3. В кінці 6-місячного лікування	71,9±2,7	129,6±2,7	93,4±3,5	60,8±2,5	132,0±2,4	55,0±2,7	1,19±0,05
4. В кінці 1,5-річного лікування	73,1±2,2	130,0±4,0	95,5±2,0	59,7±2,6	131,7±2,5	53,2±1,9	1,10±0,04
P1-2	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1-3	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P2-3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1-4	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P2-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Додаток А: 4.4.2

Таблиця 4.4.2

Показники гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС під впливом лікування амлодіпіном в залежності від типу гіпертрофії ЛШ, (M±m)

Показники інтракардіальної і центральної гемодинаміки	Хворі АГ з ІХС								P1-2 між групами
	1. з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=31				2. з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=27				
	До лікування	Після лікування	P1	До лікування	Після лікування	P2			
ЧСС, уд./хв.	71,5±2,2	72,3±2,0	>0,05	72,0±3,1	71,8±2,6	>0,05	>0,05	>0,05	
АГ, мм рт.ст.	169,0±3,3	126,1±2,8	<0,05	167,7±2,0	126,7±2,4	<0,05	<0,05	>0,05	
ПД, умов.од.	120,0±2,1	91,1±1,5	<0,05	120,7±2,2	90,7±1,5	<0,05	<0,05	>0,05	
КСО, мл	61,5±1,9	61,0±1,8	>0,05	62,6±2,5	60,8±1,9	>0,05	>0,05	>0,05	
КДО, мл	134,0±2,7	132,9±2,5	>0,05	133,9±3,0	132,8±4,0	>0,05	>0,05	>0,05	
ФВ, %	59,0±2,0	58,8±1,8	>0,05	58,9±1,5	58,7±1,9	>0,05	>0,05	>0,05	
Vcf, с-1	1,22±0,04	1,20±0,03	>0,05	1,19±0,05	1,18±0,02	>0,05	>0,05	>0,05	

Додаток А: 4.4.3

Таблиця 4.4.3

Динаміка показників доплер ЕхоКГ у хворих на АГ із ІХС під впливом 10-тижневого курсу лікування амлодіпіном

Група		Показники (М±m)									
		ЧСС уд./хв.	ЛП, см	КДР, см	IVRT, мс	Е, мс	DT, мс	А, см/с	Е/А, умов.од.		
Гіпертро- фічний тип ДДЛШ n=33	До лікування	72,1±2,1	4,18±0,04	5,09±0,25	81,7±1,1	56,8±1,0	185,5±7,2	63,8±1,6	0,88±0,05		
	Після лікування	71,8±2,3	4,11±0,05	5,03±0,28	69,0±1,4	70,4±1,5	167,0±6,2	57,1±1,5	1,22±0,06		
	Р	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
„Псевдо- нормаль- ний” тип ДДЛШ n=32	До лікування	74,0±1,9	4,37±0,03	5,57±0,23	63,0±1,6	75,5±1,4	169,1±6,6	52,5±1,4	1,44±0,05		
	Після лікування	73,9±1,8	4,33±0,08	5,40±0,26	82,3±1,9	67,0±1,6	180,3±7,9	56,7±1,3	1,20±0,04		
	Р	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	

Додаток А: 4.4.4

Таблиця 4.4.4

Ступінь зміни структурно-функціональних показників ЛШ у хворих на АГ із ІХС під впливом терапії амлодіпіном в залежності від типу гіпертрофії ЛШ

Показник (M±m)							
ΔЛП, см	ΔМШП, см	ΔЗСЛШ, см	ΔҚДО, мл	ΔФВ, %	ΔММЛШ, г	ΔІММЛШ, г/м ²	ΔВТС, у.о.
Група 1. Хворі з концентричним типом ГЛШ, n=31							
-0,14±0,03	-0,080±0,015	-0,078±0,028	1,10±0,01	0,60±0,02	-35,72±5,08	-20,08±1,16	-0,11±0,004
Група 2. Хворі з ексцентричним типом ГЛШ, n=27							
-0,19±0,01	-0,052±0,012	-0,045±0,009	1,00±0,02	0,60±0,07	-41,20±3,13	-21,26±1,15	-0,11±0,003
P							
>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Додаток А: 4.5.1

Таблиця 4.5.1

Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалої терапії фелодипіном (M±m)

Етапи дослідження	ЧСС, уд./хв.	АТ, мм рт.ст.	ПД, умов.од.	КСО, мл	КДО, мл	ФВ, %	Vcf, с-1
1. До лікування	71,8±2,2	169,0±3,1	121,3±5,9	60,2±2,5	147,0±3,4	59,0±2,1	1,12±0,03
2. В кінці 10-тижневого лікування	74,1±3,1	128,1±3,4	94,9±4,2	60,4±2,6	145,1±2,5	58,3±1,9	1,10±0,04
3. В кінці 6-місячного лікування	74,6±2,9	130,4±2,5	97,2±3,0	66,5±1,7	146,4±3,5	54,8±1,8	1,07±0,05
4. В кінці 1,5-річного лікування	73,6±2,7	131,9±3,0	97,0±2,2	68,4±2,5	145,0±5,2	53,0±1,7	1,00±0,03
P1-2	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1-3	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P2-3	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1-4	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P2-4	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P3-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Додаток А: 4.5.2

Таблиця 4.5.2

Показники гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС в залежності від типу гіпертрофії ЛШ під впливом лікування фелодипіном (M±m)

Гемодинамічні детермінанти	Хворі на АГ із ІХС								Р1-2 між групами після лікування
	з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=29				з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=24				
	До лікування	Після лікування	Р	До Лікування	Після лікування	Р			
ЧСС, уд./хв.	72,0±2,0	73,1±1,9	>0,05	71,8±1,8	76,1±3,2	<0,05	<0,05	>0,05	
АГ, мм рт.ст.	160,5±2,9	125,0±1,8	<0,05	168,0±2,1	127,3±2,4	<0,05	<0,05	>0,05	
ПД, умов.од.	115,3±0,8	91,3±1,1	<0,05	121,6±1,4	94,8±1,9	<0,05	<0,05	>0,05	
КСО, мл	60,2±1,9	60,4±1,7	>0,05	60,5±1,8	60,1±1,8	>0,05	>0,05	>0,05	
КДО, мл	147,5±2,3	145,5±2,5	>0,05	146,8±2,0	144,8±1,2	>0,05	>0,05	>0,05	
ФВ, %	59,1±1,1	58,4±1,0	>0,05	58,8±1,5	58,3±1,7	>0,05	>0,05	>0,05	
Vcf, с-1	1,11±0,05	1,09±0,04	>0,05	1,09±0,04	1,08±0,03	>0,05	>0,05	>0,05	

Додаток А: 4.5.3

Таблиця 4.5.3

Динаміка показників доплер ЕхоКГ у хворих на АГ із ІХС під впливом 10-тижневого курсу лікування фелодипіном

Група		Показник (M±m)									
		ЧСС уд./хв.	ЛП, см	КДР, см	IVRT, мс	E, см/с	DT, мс	A, см/с	E/A, умов.од.		
Гіпертрофічний тип ДДЛШ n=32	До лікування	71,0±2,0	4,20±0,06	5,22±0,21	81,0±1,0	59,7±0,8	191,1±9,7	63,1±1,7	0,92±0,06		
	Після лікування	72,1±2,8	4,14±0,05	5,15±0,19	72,1±1,3	65,0±1,1	174,0±8,8	60,1±1,9	1,07±0,08		
	P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
„Псевдонормальний” тип ДДЛШ n=28	До лікування	72,8±2,1	4,33±0,09	5,60±0,20	62,1±2,1	77,4±0,9	185,2±7,6	50,1±1,2	1,54±0,06		
	Після лікування	75,2±2,7	4,24±0,08	5,41±0,19	60,9±2,5	83,0±1,0	181,0±6,2	56,0±1,3	1,48±0,07		
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	

Додаток А: 4.5.4

Таблиця 4.5.4

Порівняння зміни структурно-функціональних показників лівого шлуночку у хворих на АГ із ІХС під впливом терапії фелодипіном в залежності від типу ГЛШ

Показник (M±m)								
ΔЛШ, см	ΔМШП, см	ΔЗСЛШ, см	ΔКДО, мл	ΔФВ, %	ΔММЛШ, г	ΔІММЛШ, г/м ²	ΔВТС, у.о.	
Група 1. Хворі з концентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=29								
-0,14±0,04	-0,091±0,12	-0,081±0,025	-2,00±0,52	-0,70±0,15	-37,50±4,76	-22,50±1,41	-0,020±0,002	
Група 2. Хворі з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=25								
-0,12±0,03	-0,060±0,013	-0,031±0,006	-2,10±0,26	-0,50±0,14	-31,90±3,37	-16,98±1,18	-0,010±0,02	
P								
>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	

Додаток А: 4.6.1

Таблиця 4.6.1

Показники центральної та інтракардіальної гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС на різних етапах дослідження, (М±m)

Етапи дослідження	ЧСС, уд./хв.	АТ, мм рт.ст.	ПД, умов.од.	КСО, мл	КДО, мл	ФВ, %	Vcf, с-1
1. До лікування	72,2±1,9	160,0±2,5	115,7±3,3	59,8±2,1	146,0±5,2	59,0±1,8	1,22±0,03
2. В кінці 10-тижневого лікування	72,6±1,7	138,2±3,1	100,3±3,7	60,2±2,7	145,6±3,8	58,6±2,1	1,20±0,04
3. В кінці 6-місячного лікування	72,3±1,8	139,1±2,0	100,5±2,9	61,2±2,2	144,4±2,5	56,7±1,9	1,18±0,03
4. В кінці 1,5-річного лікування	73,9±2,2	138,5±2,3	102,8±3,1	63,9±2,0	146,5±2,1	54,3±1	1,07±0,05
P1-2	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1-3	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P2-3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1-4	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P2-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P3-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Додаток А: 4.6.2

Таблиця 4.6.2

Еволюція показників гемодинаміки у хворих на АГ із ІХС в залежності від типу гіпертрофії ЛШ при довготривалому спостереженні (M±m)

Показники гемодинаміки	Хворі на АГ із ІХС							
	1. з concentричним типом гіпертрофії ЛШ, n=89				2. з ексцентричним типом гіпертрофії ЛШ, n=67			
	До лікування	Після лікування	P1	До лікування	Після лікування	P2	P1-2 між групами	
ЧСС, уд./хв.	71,9±2,1	72,8±1,8	>0,05	74,1±1,9	74,2±2,0	>0,05	>0,05	
АТ, мм рт.ст.	161,0±4,1	135,6±3,9	<0,05	159,3±2,7	140,0±3,0	<0,05	>0,05	
ПДс, умов.од.	115,1±2,7	98,7±2,0	<0,05	118,6±2,2	104,1±3,1	<0,05	>0,05	
КДО, мл	146,9±3,8	144,2±2,5	>0,05	145,4±4,0	146,3±3,8	>0,05	>0,05	
КСО, мл	60,1±2,5	60,4±1,9	>0,05	59,7±2,4	60,2±2,8	>0,05	>0,05	
ФВ, %	59,1±2,1	58,1±1,8	>0,05	58,9±3,0	58,8±2,0	>0,05	>0,05	
Vcf, с-1	1,20±0,04	1,11±0,03	>0,05	1,26±0,05	1,32±0,04	>0,05	<0,05	

Додаток А: 4.6.3

Таблиця 4.6.3

Динаміка показників доплер ЕхоКГ у хворих на АГ з ІХС під впливом 10-тижневого курсу стандартного лікування

Група		Показник (М±m)									
		ЧСС уд./хв.	ЛП, см	КДР, см	IVRT, мс	Е, см/с	DT, мс	А, см/с	Е/А, умов.од.		
Гіпертро- фічний тип ДДЛШ n=93	До лікування	70,0±1,9	4,17±0,07	5,20±0,23	82,7±1,3	60,4±1,3	190,0±9,1	64,2±1,8	0,93±0,05		
	Після лікування	71,8±1,8	4,10±0,06	5,15±0,26	75,1±1,4	66,0±1,2	168,9±8,1	62,2±1,7	1,06±0,04		
	P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05		
„Псевдо- нормаль- ний” тип ДДЛШ n=63	До лікування	73,1±2,0	4,41±0,08	5,61±0,21	63,3±2,5	76,3±0,9	186,0±7,7	52,7±1,3	1,45±0,07		
	Після лікування	73,8±2,1	4,30±0,07	5,44±0,25	61,6±2,0	84,1±1,2	179,1±8,2	57,1±1,4	1,47±0,06		
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05		

Додаток А: 4.6.4

Таблиця 4.6.4

**Порівняння зміни структурно-функціональних показників
лівого шлуночку у хворих на АГ з ІХС під впливом стандартного
лікування в залежності від типу гіпертрофії ЛШ**

Показник (M±m)									
ΔЛП, см	ΔМШП, см	ΔЗСЛШ, см	ΔКДО, мл	ΔФВ, %	ΔММЛШ, г	ΔІММЛШ, г/м ²	ΔВТС, у.о.		
Група 1. Хворі з концентричним типом ГЛШ, n=89									
-0,11±0,02	-0,05±0,09	-0,07±0,021	-2,60±0,12	1,00±0,15	-17,32±2,32	-9,27±0,97	-0,010±0,004		
Група 2. Хворі з ексцентричним типом ГЛШ, n=67									
-0,13±0,03	-0,06±0,01	-0,50±0,017	0,9±0,13	-0,10±0,06	-19,26±3,07	-12,33±1,26	-0,011±0,003		
P									
>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		

Додаток Б: 6.1.1.

Таблиця 6.1.1.

Показники реологічних властивостей крові і тромбоеластографії у хворих на АГ асоційовану із ІХС (M±m)

Показники Групи обстежених	Густина крові (сПз) при				Гема- токрит, %	Швидкість агрегації еритроцит- тів, екст/хв	Показники ТЕГ			
	3,5 дин/см ²	1,4 дин/см ²	0,62 дин/см ²	0,3 дин/см ²			г хв.	та мм	Т хв	К Хв.
1. Хворі на АГ із стенокардією n=400	6,33	8,0	10,7	24,0	43,5	1,33	5,64	55,9	26,0	7,0
	0,48	0,25	0,83	0,87	1,07	0,02	0,37	1,7	1,01	0,23
2. Здорові, n=30 P1-2	5,7	6,2	8,6	17,0	42,8	1,16	6,93	48,7	29,4	7,1
	0,50	0,56	0,97	0,91	0,85	0,03	0,69	1,13	1,75	0,34
	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Додаток Б : 6.1.2.

Таблиця 6.1.2.

Показники реологічних властивостей крові і тромбобластографії у хворих на АГ з ІХС в залежності від ФК (M±m)

Показники	Групи хворих		Стенокардія напруження, ФК			Статистичний показник різниці (P) між групами									
	II, n=207	III, n=193	Здорові, n=30	1	2	3	1	2	3						
Густина крові, сПз	Напруга зсуву (дин/см ²)	3,5 1,4 0,62 0,3	6,1±0,57 7,9±0,60 10,6±0,92 23,5±1,30	6,7±0,51 8,2±0,70 12,7±1,02 25,9±1,07	5,7±0,50 6,2±0,56 8,6±0,97 17,0±0,91	3	>0,05 <0,05 <0,01 <0,01	>0,05 <0,05 <0,01 <0,01	<0,05 <0,05 <0,01 <0,01						
										Показник гематокрита, %	42,9±0,92	44,0±0,85	42,8±0,85	>0,05	<0,05
										Швидкість агрегації еритроцитів, екст/хв.	1,29±0,04	1,40±0,03	1,16±0,03	<0,05	<0,05
										Показники ТЕГ	Г, хв та, мм Т, хв К, хв	5,82±0,42 52,4±1,2 28,8±2,0 7,2±0,30	5,41±0,35 57,0±1,3 24,0±1,2 6,9±0,50	6,93±0,69 48,7±1,13 29,4±1,75 7,1±0,43	3

Додаток Б: 6.2.1.

Таблиця 6.2.1.

Динаміка показників реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалого лікування ніфедипіном (M±m)

Клінічні групи	Показники		Густина крові, (сПз) при т:				Показник гематокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів (екст/хв)
	До лікування	Після лікування	3,5 дин/см ²	1,4 Дин/см ²	0,62 Дин/см ²	0,3 дин/см ²		
1. Хворі АГ з ІХС, яким проводили лікування ніфедипіном	До лікування	8,1±0,31	6,27±0,42	8,1±0,31	10,6±0,81	24,1±0,90	43,6±1,02	1,32±0,03
	Після лікування	7,7±0,39	6,02±0,35	7,7±0,39	9,2±0,70	20,5±0,61	43,0±0,92	1,16±0,02
	P	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,02
2. Хворі АГ з ІХС, яким проводили лікування ІАПФ	До лікування	8,0±0,62	6,30±0,57	8,0±0,62	10,9±0,81	23,8±0,80	42,8±0,95	1,30±0,04
	Після лікування	7,8±0,60	6,21±0,40	7,8±0,60	1,9±0,74	21,7±0,42	42,5±0,81	1,27±0,06
	P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Р1-2 між результатами лікування		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Додаток Б : 6.2.2.

Таблиця 6.2.2.

Динаміка показників реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС під впливом лікування ніфедипіном (М±m)

Хворі ІХС	Показники реології	Густина крові, (сПз) при:				Показник гематокрита %	Швидкість агрегації еритроцитів КС/хв	Показники ТЕГ			
		3,5 дин/см ²	1,4 дин/см ²	0,62 дин/см ²	0,3 дин/см ²			г, хв	та, мм	Т, хв	К, хв
Стерокардія ІІ ФК, n=42	До лікування	6,19	8,12	10,1	23,0	43,0	1,31	5,80	53,9	27,5	7,3
	Після лікування	0,37	0,31	0,72	1,12	1,10	0,27	0,44	0,90	1,30	0,32
	Р	5,90	7,62	9,1	19,5	42,8	1,15	5,97	51,0	28,2	7,5
		0,28	0,54	0,60	1,10	0,92	0,19	0,35	1,10	1,44	0,40
		>0,05	>0,05	<0,05	<0,02	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Стерокардія ІІІ ФК, n=53	До лікування	6,50	8,39	11,3	25,7	43,9	1,39	5,42	56,4	25,0	7,0
	Після лікування	0,42	0,50	0,82	1,23	1,20	0,22	0,33	1,15	1,25	0,36
	Р	6,09	7,70	9,4	21,8	43,1	1,17	6,02	52,6	27,7	7,2
		0,38	0,44	0,77	1,11	0,90	0,15	0,50	0,92	1,10	0,34
		>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05	<0,02	<0,05	>0,05

Додаток Б: 6.2.3

Таблиця 6.2.3

Динаміка деяких гемореологічних показників у хворих на АГ із ІХС при тривалому лікуванні ніфедипіном (M±m)

Хворі: ІХС	Показники реології	Густина крові (сПз) при:				Показник гематокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів, екс/хв.	Показники ТЕГ			
		3,5 дин/см ²	1,4 дин/см ²	0,62 дин/см ²	0,3 дин/см ²			Г, хв	та, мм	Т, хв	К, хв
Стеноскардію ІІ ФК, n=42	До лікування	6,19	8,12	10,1	23,0	43,0	1,31	5,80	53,9	27,5	7,3
	Після лікування	0,37	0,31	0,72	1,12	1,1	0,27	0,44	0,90	1,30	0,32
	Р	5,94	7,75	9,2	20,3	42,9	1,20	6,00	52,8	27,9	7,4
	Р	0,31	0,45	0,51	1,05	1,30	0,30	0,52	1,10	1,25	0,27
Стеноскардію ІІІ ФК, n=53	До лікування	>0,05	>0,05	<0,05	<0,02	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Після лікування	6,50	8,39	11,3	25,7	43,9	1,39	5,42	56,4	25,0	7,0
	Р	0,42	0,50	0,82	1,23	1,2	0,22	0,33	1,15	1,25	0,36
	Р	6,35	7,90	9,80	22,0	43,7	1,20	6,30	53,1	27,1	7,1
Стеноскардію ІІІ ФК, n=53	Р	0,47	0,66	0,94	1,5	1,10	0,04	0,45	1,05	1,10	0,37
	Р	>0,05	>0,05	<0,02	<0,01	>0,05	<0,02	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Додаток Б : 6.3.1

Таблиця 6.3.1

Показники реологічних властивостей
крові і тромбоеластографії у хворих АГ з ІХС (M±m)

Показники Групи пацієнтів	Густина крові, (сПз) при τ :				Гема-токрит, %	Швидкість агрегації еритроцитів, екст/хв	Показники ТЕГ			
	3,5 дин/см2	1,4 дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2			Г хв.	та мм	Т хв	К хв
1. Хворі АГ з ІХС, n=100	6,31 0,29	8,2 0,51	11,0 0,83	23,5 1,02	43,4 1,10	1,32 0,02	5,68 0,29	55,8 1,4	26,0 1,00	6,8 0,33
2. Здорові, n=30	5,7 0,50	6,2 0,56	8,6 0,97	17,0 0,91	42,8 0,85	1,16 0,03	6,93 0,69	48,7 1,13	29,4 1,75	7,1 0,34
P	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,02	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Додаток Б : 6.3.2

Таблиця 6.3.2

Характеристика реологічних властивостей крові і тромбоеластографії у хворих на АГ з ІХС в залежності від важкості хвороби (M±m)

Гемореологічні показники		Стенокардія напруження, ФК				Статистичний показник різниці (P) між групами			
		П, n=59		Ш, n=41				Здорові, n=30	
		1		2				3	
Густина крові, сПз	Напругта зсвчу (дин/см ²)	3,5	6,0±0,28	7,0±0,52	5,7±0,50	>0,05	<0,05		
		1,4	7,9±0,30	8,5±0,61	6,2±0,56	<0,05	<0,05		
		0,62	10,4±0,95	12,3±1,07	8,6±0,97	<0,05	<0,05		
		0,3	21,6±1,30	25,5±1,42	17,0±0,91	<0,05	<0,01		
Показник гематокрита, %		43,1±1,19	43,9±1,15	42,8±0,85	>0,05	>0,05			
Швидкість агрегації еритроцитів, ект/хв.		1,27±0,03	1,36±0,02	1,16±0,03	<0,05	<0,05			
Показники ТЕГ	Г, хв та, мм Т, хв К, хв	6,1±0,40	5,2±0,33	6,93±0,69	>0,05	<0,05			
		50,1±1,2	60,2±1,8	48,7±1,13	>0,05	<0,05			
		29,0±1,60	23,1±1,41	29,4±1,75	>0,05	<0,05			
		7,5±0,27	6,2±0,35	7,1±0,34	>0,05	<0,05			

Додаток Б : 6.3.3

Таблиця 6.3.3

Динаміка показників реологічних властивостей крові у хворих на АГ з ІХС під впливом тривалого лікування леркандипіном (M±m)

Клінічні групи	Показники				Густина крові, (сПз) при т:				Показник гемокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів (екст/хв)
	3,5 дин/см2	1,4 Дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2	6,29±0,37	8,2±0,40	11,0±0,92	24,4±1,0		
1. Хворі АГ з ІХС, яким проводили лікування леркандипіном, N = 87	До лікування	6,29±0,37	8,2±0,40	11,0±0,92	24,4±1,0	43,0±1,20	1,33±0,04			
	Після лікування	6,00±0,33 >0,05	7,6±0,31 <0,05	9,1±0,80 <0,02	21,0±0,90 <0,02	43,4±0,95 >0,05	1,15±0,03 <0,05			
2. Хворі АГ з ІХС, яким проводили стандартне лікування, N = 160	До лікування	6,30±0,57	8,0±0,62	10,9±0,81	23,8±0,80	42,8±0,95	1,30±0,04			
	Після лікування	6,21±0,40 >0,05	7,8±0,60 >0,05	9,1±0,74 >0,05	21,7±0,42 <0,05	42,5±0,81 >0,05	1,27±0,06 >0,05			
P1-2 між результатами лікування		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05			

Додаток Б : 6.3.4

Таблиця 6.3.4

Динаміка показників реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС під впливом лікування леркандипіном (M±m)

Хворі: ІХС	Показники	Густина крові, (сПз) при т:				Показник гематокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів екс/хв	Показники ТЕГ			
		3,5 дин/см2	1,4 дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2			г, хв	та, мм	Т, хв	К, хв
Хворі: ІХС Стенокардію ПФК, n=59	До лікування	М 6,23	М 8,30	М 10,5	М 11,9	43,1	1,30	5,77	52,7	27,7	7,4
	Після лікування	м 0,44	м 0,60	м 0,81	м 1,10	0,77	0,17	0,35	0,80	1,20	0,30
	До лікування	М 5,97	М 7,80	М 9,0	М 19,3	42,8	1,16	5,81	50,1	28,0	7,6
	Після лікування	м 0,55	м 0,56	м 0,50	м 1,22	0,55	0,18	0,41	0,90	1,40	0,33
	Р	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Хворі: ІХС Стенокардію ПФК, n=41	До лікування	М 6,70	М 8,50	М 11,6	М 25,9	43,7	1,34	5,34	57,0	26,0	7,1
	Після лікування	м 0,36	м 0,61	м 0,90	м 1,10	0,95	0,22	0,41	0,60	1,10	0,33
	До лікування	М 6,52	М 7,75	М 9,5	М 21,0	43,2	1,17	6,02	52,1	28,8	7,3
	Після лікування	м 0,44	м 0,52	м 0,74	м 0,97	1,10	0,04	0,33	0,50	0,50	0,40
	Р	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02	<0,05

Додаток Б : 6.3.5

Таблиця 6.3.5

Динаміка деяких показників реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС при довготривалому лікуванні леркандипіном (M±m)

Хворі ІХС	Показники	Густина крові, (сПз) при г:				Показник гематокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів, екс/хв	Показники ТЕГ				
		3,5 дин/см2	1,4 дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2			Г, хв	та, мм	Т, хв	К, хв	
Стенокардія ІІ ФК, n=59	До лікування	М	6,23	8,30	10,5	22,9	43,1	1,30	5,77	52,7	27,7	7,4
		м	0,44	0,60	0,81	1,10	0,77	0,17	0,35	0,80	1,20	0,30
	Після лікування	М	6,05	8,00	9,1	19,5	43,0	1,19	5,80	50,0	28,1	7,5
		м	0,35	0,75	0,70	1,15	0,81	0,12	0,42	0,80	1,30	0,40
Р	>0,05	0,05	0,05	0,05	0,02	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Стенокардія ІІІ ФК, n=41	До лікування	М	6,70	8,50	11,6	25,9	43,7	1,34	5,34	57,0	26,0	7,1
		м	0,36	0,61	0,90	1,10	0,95	0,22	0,41	0,60	1,10	0,33
	Після лікування	М	6,52	7,89	9,7	22,0	43,2	1,20	6,10	53,1	28,1	7,2
		м	0,40	0,54	0,60	0,77	1,20	0,07	0,38	0,90	1,30	0,30
Р	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,02	<0,05	<0,05	>0,05

Додаток Б : 6.4.1

Таблиця 6.4.1

Показники реологічних властивостей крові і громболастографії у хворих на АГ із ІХС до лікування диліаземом, (M±m)

Показники Групи пацієнтів	Густина крові, (сПз) при τ:				Гемато-крит, %	Швидкість агрегації еритроцитів, екст/хв	Показники ТЕГ			
	3,5 дин/см ²	1,4 дин/см ²	0,62 дин/см ²	0,3 дин/см ²			г хв.	та мм	Т хв	К хв
1. Хворі АГ з ІХС n=85	6,25	8,1	10,8	24,0	43,0	1,33	54,1	25,7	6,7	
	0,31	0,57	0,75	0,98	1,40	0,04	1,14	0,90	0,40	
2. Здорові, n=30	5,7	6,2	8,6	17,0	42,8	1,16	48,7	29,4	7,1	
	0,50	0,56	0,97	0,91	0,85	0,03	1,13	1,75	0,34	
P	>0,05	<0,05	<0,02	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	

Додаток Б : 6.4.2

Таблиця 6.4.2

Характеристика реологічних властивостей крові і тромбобластографії у хворих на АГ із ІХС в залежності від важкості хвороби (M±m)

Показники	Хворі на АГ із стенокардією напруження			Статистичний показник різниці (Р) між групами					
	III ФК, n=40		Здорові, n=30						
	1	2							
Гемореології	II ФК, n=45	2	3	1 : 3					
Густина крові, сПз	Напружта зсуву (дин/см ²)	Показники	із стенокардією напруження	2 : 3					
					3,5	5,9±0,26	6,8±0,30	5,7±0,50	>0,05
					1,4	7,8±0,41	8,7±0,55	6,2±0,56	<0,05
					0,62	10,0±0,76	12,1±0,64	8,6±0,97	<0,02
0,3	21,1±0,82	26,0±1,10	17,0±0,91	<0,02					
Показник гематокрита, %					>0,05				
Швидкість агрегації еритроцитів, екст/хв.					<0,05				
Показники ТЕГ	Г, хв та, мм Г, хв К, хв	Швидкість агрегації еритроцитів, екст/хв.	із стенокардією напруження	2 : 3					
					6,0±0,40	5,5±0,37	6,93±0,69	>0,05	
					49,2±0,80	58,8±0,42	48,7±1,13	>0,05	
					28,8±1,20	22,0±1,30	29,4±1,75	>0,05	
6,5±0,35	5,6±0,24	7,1±0,34	>0,05	<0,05					

Додаток Б : 6.4.3

Таблиця 6.4.3

Зміна показників реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалого лікування дилтіаземом (M±m)

Показники Клінічні групи	Густина крові, (сПз) при т.:				Показник гемокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів (екст/хв)
	3,5 дин/см ²	1,4 Дин/см ²	0,62 дин/см ²	0,3 дин/см ²		
1. Хворі АГ з ІХС, яким проводили лікування дилтіаземом, n = 85	До лікування	8,1±0,37	10,8±0,75	24,0±0,98	43,0±1,40	1,33±0,04
	Після лікування	5,9±0,29 >0,05	7,5±0,40 <0,05	9,0±0,50 <0,05	20,5±0,70 <0,02	43,1±0,90 >0,05
2. Хворі АГ з ІХС, яким проводили стандартне лікування, n = 160	До лікування	6,30±0,57	8,0±0,62	10,9±0,81	23,8±0,80	1,30±0,04
	Після лікування	6,21±0,40 >0,05	7,8±0,60 >0,05	9,1±0,74 >0,05	21,7±0,42 <0,05	42,5±0,81 >0,05
Р1-2 між результатами лікування	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Додаток Б : 6.4.5

Таблиця 6.4.5

Зміна показників реологічних властивостей крові і тромбоеластографії у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалої терапії ділітіаземом (M±m)

Хворі: ІХС	Показники	Густина крові (сПз) при т:				Показник гематокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів, екс/хв	Показники ТЕГ				
		3,5 дин/см ²	1,4 дин/см ²	0,62 дин/см ²	0,3 дин/см ²			Г, хв	ma, мм	Т, хв	К, хв	
Стенокардія ІІ ФК, n=45	До лікування Після лікування	М	5,9	7,8	10,0	21,1	42,7	1,28	6,0	49,2	28,8	6,5
		м	0,26	0,41	0,76	0,82	0,92	0,04	0,40	0,80	1,20	0,35
		М	5,6	7,0	8,3	18,0	42,1	1,17	6,4	47,5	29,1	7,1
		м	0,21	0,38	0,60	0,64	0,70	0,03	0,35	0,90	1,30	0,27
		Р	>0,05	<0,05	<0,05	<0,02	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Стенокардія ІІІ ФК, n=40	До лікування Після лікування	М	6,8	8,7	12,1	26,0	43,6	1,37	5,5	58,8	22,0	5,6
		м	0,30	0,55	0,64	1,10	0,86	0,03	0,37	0,42	1,30	0,24
		М	6,0	7,9	9,9	21,8	44,0	1,18	6,2	49,9	25,0	7,0
		м	0,35	0,44	0,52	0,82	1,12	0,04	0,33	1,10	1,21	0,32
		Р	<0,05	<0,05	<0,02	<0,01	>0,05	>0,05	<0,02	>0,05	<0,05	<0,05

Додаток Б : 6.4.6

Таблиця 6.4.6

Динаміка показників реологічних властивостей крові і тромбоеластографії у хворих на АГ із ІХС під впливом довготривалої терапії ділітаземом ($M \pm m$)

Хворі. ІХС	Показники	Густина крові (сПз) при г:				Показник гематокрита %	Швидкість агрегації еритроцитів, екс/хв	Показники ТЕГ				
		3,5 дин/см2	1,4 дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2			Г, хв	та, мм	Т, хв	К, хв	
Хворі. ІХС Стенокардія II ФК	До лікування, n = 45	М	5,9	7,8	10,0	21,1	42,7	1,28	6,0	49,2	28,8	6,5
		м	0,26	0,41	0,76	0,82	0,92	0,04	0,40	0,80	1,20	0,35
	Після лікування, n = 37	М	5,8	7,2	8,6	18,7	43,1	1,21	6,2	48,1	29,0	6,9
		м	0,31	0,40	0,39	0,94	1,10	0,03	0,52	0,90	1,55	0,30
	Р	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Хворі. ІХС Стенокардія III ФК, n=40	До лікування, n = 40	М	6,8	8,7	12,1	26,0	43,6	1,37	5,5	58,8	22,0	5,6
		м	0,30	0,55	0,64	1,10	0,86	0,03	0,37	0,42	1,30	0,24
	Після лікування, n = 34	М	5,9	7,8	10,0	23,1	43,0	1,19	6,3	51,3	26,3	6,6
		м	0,43	0,45	0,77	1,27	1,06	0,02	0,30	1,30	1,25	0,32
	Р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Додаток Б : 6.5.1

Таблиця 6.5.1

Загальна характеристика реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС до лікування амлодініном (M±m)

Показники	Густина крові, (сПз) при т:				Гемато-крит, %	Швидкість агрегації еритроцитів, екст/хв	Показники ТЕГ						
	3,5 дин/см2	1,4 дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2			г хв.	ma мм	Т хв	К хв			
Група Хворих	3,5 дин/см2	1,4 дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2									
1. Хворі АГ асоційовані з ІХС, n=65	6,24 0,29	8,2 0,61	10,7 0,89	24,1 0,94	43,2 1,37	1,34 0,05	55,0 1,22	25,6 0,93	6,6 0,41				
2. Здорові, n=30	5,7 0,50	6,2 0,56	8,6 0,97	17,0 0,91	42,8 0,85	1,16 0,03	48,7 1,13	29,4 1,75	7,1 0,34				
Статистична різниця, Р	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05			

Додаток Б : 6.5.2

Таблиця 6.5.2

Реологічні властивості крові у хворих на АГ із ІХС
в залежності від важкості хвороби (M±m)

Показники реологічних властивостей крові	Хворі АГ з стенокардією напруження			Статистичний показник різниці (P) між групами		
	І ФК, n=30		ІІ ФК, n=35		ІІІ ФК, n=30	
	1	2	3	1 : 3	2 : 3	
Густина крові, (сПз) Напруга зсуву (дин/см ²)	3,5	5,8±0,27	6,9±0,31	5,7±0,50	>0,05	<0,05
	1,4	7,9±0,45	8,8±0,50	6,2±0,56	<0,05	<0,05
	0,62	10,1±0,75	12,2±0,66	8,6±0,97	<0,05	<0,02
	0,3	22,0±1,15	26,3±1,16	17,0±0,91	<0,02	<0,01
Показник гематокрита, %		43,1±0,90	43,5±1,12	42,8±0,85	>0,05	>0,05
Швидкість агрегації еритроцитів (екст/хв)		1,27±0,04	1,38±0,03	1,16±0,03	<0,05	<0,02
Показники ТЕГ	Г, хв	5,9±0,54	5,4±0,46	6,93±0,69	>0,05	<0,05
	та, мм	49,1±0,90	57,9±0,61	48,7±1,13	>0,05	<0,05
	Т, хв	28,1±1,15	22,7±1,22	29,4±1,75	>0,05	<0,05
	К, хв	6,6±0,42	5,7±0,29	7,1±0,34	>0,05	<0,05

Додаток Б : 6.5.3

Таблиця 6.5.3

Зміна показників реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалого лікування амлодіпіном (M±m)

Показники Клінічні групи	Густина крові, (сПз) при т:				Показник гематокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів (екст/хв)
	3,5 дин/см2	1,4 Дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2		
Хворі АГ з ІХС, яким проводили лікування амлодіпіном, n = 65	До лікування	8,2±0,61	10,7±0,89	24,1±0,94	43,2±1,37	1,34±0,05
	Після лікування Р	7,1±0,35	8,9±0,75	19,1±0,83	42,9±1,25	1,20±0,02
2.Хворі АГ з ІХС, яким проводили стандартне лікування, n = 160	До лікування	6,30±0,57	8,0±0,62	10,9±0,81	42,8±0,95	1,30±0,04
	Після лікування Р	6,21±0,40	7,8±0,60	9,1±0,74	42,5±0,81	1,27±0,06
Статистична різниця між результатами лікування, Р	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Додаток Б : 6.5.4

Таблиця 6.5.4

Динаміка показників реологічних властивостей крові і тромбоеластографії у хворих на АГ із ІХС під впливом тривалої терапії амлодіпіном ($M \pm m$)

Хворі. ІХС	Показники	Густина крові, (сПз) при т:				Показник гематокрита %	Швидкість агрегації еритроцитів, екс/хв	Показники ТЕГ			
		3,5 дин/см2	1,4 дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2			Г, хв	та, мм	Т, хв	К, хв
Хворі ІХС Стенокардія ІІ ФК, n=30	До лікування	5,8	7,7	9,9	21,5	42,9	1,27	5,9	49,0	29,1	6,4
	Після лікування	0,31	0,39	0,64	0,91	1,07	0,03	0,44	0,81	1,15	0,42
	Р	5,5	6,9	8,2	18,6	42,2	1,17	6,5	47,6	29,5	7,0
	Р	0,26	0,30	0,36	0,55	1,22	0,02	0,39	0,85	1,23	0,38
		>0,05	<0,05	<0,05	<0,02	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Хворі ІХС Стенокардія ІІІ ФК, n=35	До лікування	6,9	8,9	12,4	26,2	43,5	1,38	5,4	59,0	22,8	5,5
	Після лікування	0,34	0,51	0,71	0,87	0,94	0,04	0,33	0,97	0,90	0,25
	Р	5,9	7,8	10,0	21,9	43,8	1,19	6,4	50,1	26,1	7,1
	Р	0,40	0,38	0,66	0,95	1,18	0,03	0,31	0,62	1,12	0,32
		<0,05	<0,05	<0,02	<0,01	>0,05	<0,02	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02

Додаток Б : 6.5.5

Таблиця 6.5.5

Динаміка показників реологічних властивостей крові і тромбоеластографії у хворих на АГ із ІХС під впливом довготривалої терапії амлодініном (M±m)

Хворі ІХС	Показники	Густина крові, (сПз) при т:				Показник гематокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів, екс/хв	Показники ТЕГ			
		3,5 дин/см2	1,4 дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2			г, хв	та, мм	Т, хв	К, хв
Хворі ІХС II ФК Стеноскардією	До лікування, n = 30	5,8	7,7	9,9	21,5	42,9	1,27	5,9	49,0	29,1	6,4
	Після лікування, n = 30	0,31	0,39	0,64	0,91	1,07	0,03	0,44	0,81	1,15	0,42
Хворі ІХС III ФК Стеноскардією	До лікування, n = 35	5,6	7,0	8,4	19,3	42,7	1,18	6,2	48,8	29,0	6,9
	Після лікування, n = 35	0,29	0,62	0,45	0,71	0,95	0,02	0,56	0,90	1,20	0,45
		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
		6,9	8,9	12,4	26,2	43,5	1,38	5,4	59,0	22,8	5,5
		0,34	0,51	0,71	0,87	0,94	0,04	0,33	0,97	0,90	0,25
		6,3	7,9	10,4	22,4	43,8	1,22	6,2	51,6	26,6	6,9
		0,27	0,33	0,83	0,96	1,10	0,03	0,25	0,77	1,17	0,31
		>0,05	<0,05	<0,05	<0,02	>0,05	<0,02	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Додаток Б : 6.6.1

Таблиця 6.6.1

Загальна характеристика реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС до лікування фелодипіном (M±m)

Показники Група Хворих	Густина крові, (сПз) при т:				Гемато- крит, %	Швидкість агрегації еритроцитів, екст/хв.	Показники ТЕГ			
	3,5 дин/см ²	1,4 дин/см ²	0,62 дин/см ²	0,3 дин/см ²			Г хв.	та мм	Т хв	К хв
1. Хворі на АГ асоційовану із ІХС, n=60	6,23	8,0	10,7	24,3	43,1	1,34	54,4	25,5	6,8	
2.Здорові, n=30	0,35	0,49	0,66	1,20	1,25	0,05	1,10	0,95	0,42	
Р	5,7	6,2	8,6	17,0	42,8	1,16	48,7	29,4	7,1	
	0,50	0,56	0,97	0,91	0,85	0,03	1,13	1,75	0,34	
	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	

Додаток Б : 6.6.2

Таблиця 6.6.2

Деякі показники реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС в залежності від важкості хвороби (M±m)

Показники реологічних властивостей крові	Хворі АГ з стенокардією напруження				Статистичний показник різниці (P) між групами		
	II ФК, n=28		III ФК, n=32		Здорові, n=30		
	1	2	3		1 : 3	1 : 2	2 : 3
Густина крові, (сПз) Напрягта зсуву (дин/см2)	3,5	6,8±0,45	5,7±0,50		>0,05	<0,05	<0,05
	1,4	8,6±0,59	6,2±0,56		<0,05	>0,05	<0,05
	0,62	12,6±0,95	8,6±0,97		<0,05	<0,02	<0,01
	0,3	26,7±1,10	17,0±0,91		<0,02	<0,02	<0,01
Показник гематокрита, %	43,0±1,20	43,6±1,28	42,8±0,85		>0,05	>0,05	>0,05
Швидкість агрегації еритроцитів (екст/хв)	1,28±0,03	1,40±0,04	1,16±0,03		<0,05	<0,05	<0,01
Показники ТЕГ	Г, хв	6,0±0,47	6,93±0,69		>0,05	>0,05	<0,02
	та, мм	50,9±1,05	48,7±1,13		>0,05	<0,05	<0,02
	Т, хв	27,6±0,94	29,4±1,75		>0,05	<0,02	<0,02
	К, хв	6,9±0,37	7,1±0,34		>0,05	<0,02	<0,01

Додаток Б : 6.6.3

Таблиця 6.6.3

Зміна показників реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС під впливом 10-тижневого лікування фелодипіном (M±m)

Показники		Густина крові, (сПз) при τ:				Показник гематокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів (екст/хв)
		3,5 дин/см2	1,4 Дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2		
Клінічні групи	До лікування	6,23±0,35	8,0±0,49	10,7±0,66	24,3±1,20	43,1±1,25	1,34±0,05
	Після лікування Р	5,7±0,27 >0,05	7,0±0,31 <0,05	8,7±0,73 <0,02	19,7±0,80 <0,05	42,8±1,20 >0,05	1,21±0,03 <0,02
1.Хворі АГ з ІХС, яким проводили лікування фелодипіном, n = 60	До лікування	6,30±0,57	8,0±0,62	10,9±0,81	23,8±0,80	42,8±0,95	1,30±0,04
	Після лікування Р	6,21±0,40 >0,05	7,8±0,60 >0,05	9,1±0,74 >0,05	21,7±0,42 <0,05	42,5±0,81 >0,05	1,27±0,06 >0,05
Статистична різниця між результатами лікування Р		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Додаток Б : 6.6.4

Таблиця 6.6.4

Зміна показників реологічних властивостей крові і тромбоеластографії у хворих на АГ із ІХС під впливом лікування фелодипіном в залежності від важкості протікання хвороби (M±m)

Хворі: ІХС	Показники	Густина крові, (сПз) при τ:				Показник гематокрита %	Швидкість агрегації еритроцитів екс/хв.	Показники ТЕГ			
		3,5 дин/см2	1,4 дин/см2	0,62 дин/см2	0,3 дин/см2			τ, хв	та, мм	Т, хв	К, хв
Хворі: ІХС Стенокардія II ФК, n=28	До лікування	5,7	7,8	10,0	21,9	43,0	1,28	6,0	50,9	27,6	6,9
	Після лікування	0,32	0,41	0,63	0,85	1,20	0,03	0,47	1,05	0,94	0,37
Хворі: ІХС Стенокардія III ФК, n=32	До лікування	5,4	6,8	8,1	19,1	42,1	1,18	6,6	48,2	28,1	7,2
	Після лікування	0,26	0,33	0,40	0,77	1,20	0,02	0,34	0,90	1,15	0,36
		>0,05	<0,05	<0,02	<0,02	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Хворі: ІХС Стенокардія III ФК, n=32	До лікування	6,8	8,6	12,6	26,7	43,6	1,40	5,3	58,7	23,1	5,5
	Після лікування	0,45	0,59	0,95	1,10	1,28	0,04	0,33	1,15	0,80	0,31
Хворі: ІХС Стенокардія III ФК, n=32	До лікування	5,7	7,7	10,2	22,0	43,1	1,26	6,3	51,5	26,5	6,9
	Після лікування	0,31	0,31	0,56	0,99	1,16	0,03	0,37	0,72	0,90	0,25
		<0,05	<0,05	<0,02	<0,02	>0,05	<0,02	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Додаток Б : 6.6.5

Таблиця 6.6.5

Зміна показників реологічних властивостей крові у хворих на АГ із ІХС під впливом довготривалої терапії фелодипіном (M±m)

Хворі: ІХС	Показники	Густина крові, (сПз) при т:				Показник гематокрита, %	Швидкість агрегації еритроцитів, екс/хв.	Показники ТЕГ			
		3,5 дин/см ²	1,4 дин/см ²	0,62 дин/см ²	0,3 дин/см ²			τ, хв	та, мм	Т, хв	К, хв
Стеноскардія ІІ ФК, n=28	До лікування	5,7	7,8	10,0	21,9	43,0	1,28	6,0	50,9	27,6	6,9
	Після лікування	0,32	0,41	0,63	0,85	1,20	0,03	0,47	1,05	0,94	0,37
	До лікування	5,5	6,8	8,2	19,5	42,4	1,10	6,4	49,0	28,5	7,1
	Після лікування	0,22	0,35	0,55	0,61	1,17	0,04	0,28	0,82	1,03	0,50
	Р	>0,05	<0,05	<0,02	<0,02	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Стеноскардія ІІІ ФК, n=32	До лікування	6,8	8,6	12,6	26,7	43,6	1,40	5,3	58,7	23,1	5,5
	Після лікування	0,45	0,59	0,95	1,10	1,28	0,04	0,33	1,15	0,80	0,31
	До лікування	5,8	7,6	10,5	22,5	43,3	1,25	6,4	52,5	25,7	6,8
	Після лікування	0,36	0,30	0,61	0,97	1,10	0,03	0,22	0,88	0,92	0,23
	Р	<0,05	<0,05	<0,02	<0,02	>0,05	<0,02	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Додаток В: 7.1.1

Таблиця 7.1.1

Показники ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС в залежності від важкості перебігу хвороби (M±m)

№ п/п	ХВОРІ АГ з ІХС	Р	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНЩ ммоль/л	ІА умов.од	ЗХС ХСЛПВГ
1	Здорові, n=30		3,08±0,11	1,40±0,21	1,48±0,11	2,70±0,08	0,60±0,02	1,9±0,10	2,17±0,21
2	II ФК, n=261	P1-2	6,1±0,15 <0,05	1,98±0,12 <0,05	1,51±0,08 >	3,41±0,09 <0,05	0,87±0,04 <0,05	3,31±0,08 <0,05	3,99±0,17 <0,05
3	III ФК, n=309	P1-3 P2-3	7,18±0,20 <0,01 <0,05	2,09±0,11 <0,05 >	1,52±0,08 > >	3,91±0,06 <0,05 <0,05	1,05±0,02 <0,05 <0,05	3,22±0,10 <0,01 >	4,31±0,16 <0,01 <0,05

Додаток В : 7.1.2

Таблиця 7.1.2

Показники стану ліпідного обміну у хворих АГ з ІХС до лікування АК в залежності від типу кровообігу ($M \pm m$)

№ п/п	Типи кровообігу у хворих	Р	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНГ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВГ
1	з гіперкінетичним типом, n=150 40,6%		6,25±0,15	2,0±0,09	1,47±0,06	3,44±0,11	0,95±0,03	3,20±0,06	3,8±0,14
2	з еукінетичним типом, n=140 34,1%	P1-2	6,20±0,14 >0,05	2,1±0,07 >0,05	1,46±0,05 >0,05	3,50±0,10 >0,05	0,89±0,04 >0,05	3,30±0,07 >0,05	3,7±0,09 >0,05
3	з гіпокінетичним типом, n=120 29,3%	P1-3 P2-3	6,37±0,14 >0,05 >0,05	2,20±0,08 >0,05 >0,05	1,51±0,08 >0,05 >0,05	3,59±0,09 >0,05 >0,05	0,92±0,06 >0,05 >0,05	3,38±0,09 >0,05 >0,05	3,9±0,08 >0,05 >0,05

Додаток В : 7.2.1

Таблиця 7.2.1

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС під впливом 10-тижневої терапії ніфедипіном ($M \pm m$)

№ п/п	Хворі АГ з ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНЩ ммоль/л	ІА умов. од.	ЗХС ХСЛПВГ
1	до лікування, n=70	6,41±0,13	2,01±0,09	1,54±0,07	3,60±0,08	0,90±0,03	3,45±0,07	4,02±0,15
2	після лікування, n=70	6,10±0,09 <0,05	1,65±0,05 <0,05	1,49±0,04 >0,05	3,40±0,07 <0,05	0,70±0,04 <0,05	3,20±0,05 <0,05	3,61±0,10 <0,05
3	Здорові n=30	3,08±0,11	1,40±0,21	1,48±0,11	2,70±0,08	0,60±0,02	1,9±0,10	2,17±0,21
	Р1-3 Р2-3	<0,05 <0,05	<0,05 <0,05	>0,05 >0,05	<0,05 <0,05	<0,05 <0,05	<0,05 <0,01	<0,01 <0,01

Додаток В : 7.2.2

Таблиця 7.2.2

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС під впливом лікування ніфедипіном в залежності від важкості хвороби (M±m)

№ п/п	Хворі АГ з ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	II ФК, n=30	6,0±0,13	1,97±0,18	1,49±0,06	3,35±0,08	0,89±0,04	3,25±0,09	3,97±0,11
		5,1±0,09	1,50±0,04	1,47±0,05	2,97±0,09	0,57±0,04	2,94±0,05	3,48±0,09
		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
2	III ФК, n=40	7,2±0,15	2,11±0,04	1,53±0,04	4,01±0,05	1,10±0,03	3,30±0,09	4,27±0,09
		5,9±0,10	1,76±0,05	1,51±0,05	3,0±0,04	0,80±0,04	3,10±0,02	3,59±0,10
		<0,01	<0,01	>0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05

Додаток В : 7.2.3

Таблиця 7.2.3

Показники ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС
в кінці 6-місячного терміну лікування ніфедипіном (M±m)

№ п/п	Хворі на АГ з ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЦ ммоль/л	ХСЛПНЦ ммоль/л	ХСЛДНЦ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЦ
1	до лікування, n=70	6,41±0,13	2,01±0,09	1,54±0,07	3,60±0,08	0,90±0,03	3,45±0,07	4,02±0,15
2	В кінці 6-міс. терміну ліку- вання, n=67	6,13±0,09	1,70±0,08	1,50±0,08	3,37±0,06	0,72±0,04	3,22±0,06	4,00±0,10
	P1-2	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Додаток В : 7.2.4

Таблиця 7.2.4

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС під впливом 6-місячного терміну лікування в залежності від важкості хвороби (M±m)

№ п/п	Хворі на АГ з ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	до лікування, n=30	6,0±0,13	1,97±0,18	1,49±0,06	3,35±0,08	0,89±0,04	3,25±0,09	3,97±0,10
	після лікування, n=27 Р	5,3±0,07 <0,05	1,60±0,08 <0,05	1,45±0,09 >0,05	3,00±0,10 <0,05	0,76±0,03 <0,05	3,20±0,06 >0,05	3,60±0,08 <0,05
2	до лікування, n=40	7,2±0,15	2,11±0,04	1,53±0,04	4,01±0,05	1,10±0,03	3,30±0,09	4,27±0,09
	після лікування, n=33 Р	6,2±0,09 <0,05	1,79±0,05 <0,05	1,50±0,08 >0,05	3,70±0,06 <0,05	0,81±0,05 <0,05	3,17±0,04 >0,05	4,13±0,07 <0,05

Додаток В : 7.2.5

Таблиця 7.2.5

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих АГ з ІХС під впливом тривалого лікування ніфедипіном в залежності від важкості хвороби (M±m)

№ п/п	Хворі АГ з ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	II ФК	6,0±0,13	1,97±0,18	1,49±0,06	3,35±0,08	0,89±0,04	3,25±0,09	3,97±0,10
	III ФК	5,4±0,06 <0,05	1,69±0,14 <0,05	1,52±0,08 >0,05	3,10±0,06 <0,05	0,79±0,08 >0,05	3,17±0,08 >0,05	3,70±0,08 <0,05
2	II ФК	7,2±0,15	2,11±0,04	1,53±0,04	4,01±0,05	1,10±0,03	3,30±0,09	4,27±0,09
	III ФК	6,4±0,08 <0,05	1,81±0,04 <0,05	1,52±0,07 >0,05	3,77±0,09 <0,05	0,85±0,07 <0,05	3,25±0,08 >0,05	4,16±0,08 >0,05

Додаток В : 7.3.1

Таблиця 7.3.1

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС під впливом 10-тижневого терміну лікування лерканідипіном (M±m)

№ п/п	Хворі на АГ із ІХС	Р	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	До лікування, n=73		6,50±0,14	2,21±0,08	1,53±0,06	3,67±0,06	0,95±0,04	3,53±0,04	4,17±0,14
2	Після лікування, n=72		6,23±0,08	1,67±0,04	1,51±0,05	3,42±0,05	0,74±0,05	3,31±0,05	3,69±0,11
3	Здорові, n=30	P1-2 P2-3 P1-3	3,08±0,11 <0,05 <0,02 <0,001	1,40±0,21 <0,01 <0,05 <0,02	1,48±0,11 >0,05 >0,05 >0,05	2,70±0,08 <0,05 <0,02 <0,02	0,60±0,02 <0,02 <0,05 <0,02	1,9±0,10 <0,05 <0,001 <0,02	2,17±0,21 <0,05 <0,001 <0,001

Додаток В : 7.3.2

Таблиця 7.3.2

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС під впливом терапії лерканідипіном в залежності від важкості перебігу хвороби (M±m)

№ п/п	Хворі АГ з ІХС	ЗХС	ТГ	ХСЛПВЩ	ХСЛПНЩ	ХСЛПДНЩ	ІА	ЗХС
		ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	умов. од.	ХСЛПВГ
1	До лікування	6,2±0,10	1,92±0,14	1,49±0,07	3,45±0,06	0,90±0,05	3,01±0,06	4,00±0,07
	після лікування Р	5,4±0,09 <0,05	1,50±0,05 <0,05	1,47±0,03 >0,05	3,10±0,08 <0,05	0,65±0,04 <0,02	3,02±0,05 <0,05	3,56±0,06 <0,05
2	До лікування	7,1±0,13	2,5±0,13	1,57±0,09	4,02±0,09	1,08±0,07	4,01±0,04	4,51±0,09
	після лікування Р	6,6±0,11 <0,05	1,74±0,09 <0,05	1,55±0,06 >0,05	3,70±0,07 <0,05	0,79±0,06 <0,02	3,54±0,03 <0,05	3,80±0,08 <0,05

Додаток В: 7.3.3

Таблиця 7.3.3

Показники ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС в кінці 6-місячного терміну лікування леркандипіном (M±m)

№ п/п	Хворі на АГ із ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНЩ ммоль/л	ІА умов. од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	До лікування, n=73	6,50±0,14	2,21±0,08	1,53±0,06	3,67±0,06	0,95±0,04	3,53±0,04	4,17±0,14
2	В кінці 6-міс. терміну лікування, n=65 P	6,28±0,06 <0,05	1,75±0,03 <0,02	1,48±0,05 >0,05	3,47±0,04 <0,05	0,73±0,04 <0,05	3,35±0,04 <0,05	3,77±0,10 <0,01

Додаток В: 7.4.1

Таблиця 7.4.1

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС під впливом 10-тижневого курсу лікування ділтіаземом (M±m)

№ п/п	Хворі на АГ із ІХС	Р	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	До лікування, n=74		6,60±0,16	2,31±0,09	1,55±0,07	3,81±0,09	0,98±0,05	3,67±0,05	4,22±0,08
2	після лікування, n=71		6,20±0,09	1,74±0,05	1,50±0,07	3,47±0,06	0,77±0,03	3,39±0,06	3,71±0,13
3	Здорові, n=30	P1-2 P2-3 P1-3	3,08±0,11 <0,02 <0,001 <0,002	1,40±0,21 <0,02 <0,02 <0,02	1,48±0,11 >0,05 >0,05 >0,05	2,70±0,08 <0,05 <0,02 <0,01	0,60±0,02 <0,05 <0,05 <0,05	1,9±0,10 <0,03 <0,02 <0,01	2,17±0,21 <0,02 <0,02 <0,01

Додаток В: 7.4.2

Таблиця 7.4.2

Зміна показників ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС під впливом терапії дилтіаземом в залежності від важкості перебігу хвороби (M±m)

№ п/п	Хворі на АГ із ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЦ ммоль/л	ХСЛПНЦ ммоль/л	ХСЛДНЦ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЦ
1	І ФК, n=38	6,10±0,11	2,10±0,09	1,48±0,05	3,51±0,07	0,80±0,04	3,30±0,05	3,98±0,08
	ІІ ФК, n=36	5,61±0,09	1,65±0,08	1,46±0,04	3,20±0,05	0,68±0,05	2,99±0,07	3,50±0,10
	ІІІ ФК, n=36	<0,02	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
2	до лікування	7,05±0,13	2,55±0,07	1,59±0,09	4,13±0,08	1,10±0,05	4,11±0,09	4,60±0,11
	після лікування	6,70±0,15	1,84±0,06	1,57±0,08	3,77±0,05	0,71±0,06	3,60±0,05	3,87±0,10
	Р	<0,01	<0,02	>0,05	<0,05	<0,05	<0,02	<0,02
3	Здорові, n=30	3,08±0,11	1,40±0,21	1,48±0,11	2,70±0,08	0,60±0,02	1,9±0,10	2,17±0,21

Додаток В: 7.4.3

Таблиця 7.4.3

Показники ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС в кінці 6-місячного та 1,5 річного терміну лікування дилтіаземом, (M±m)

№ п/п	Хворі АГ з ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	до лікування, n=74	6,60±0,16	2,31±0,09	1,55±0,07	3,81±0,09	0,98±0,05	3,67±0,05	4,22±0,08
2	В кінці 6-міс. терміну лікування, n=63	6,15±0,10 <0,05	1,80±0,07 <0,05	1,51±0,06 >0,05	3,50±0,08 <0,05	0,75±0,04 <0,05	3,40±0,07 <0,05	3,77±0,09 <0,01
3	В кінці тривалого лікування, n=66	6,24±0,07 <0,05	1,87±0,05 <0,05	1,54±0,10 >0,05	3,58±0,04 <0,05	0,85±0,10 >0,05	3,33±0,09 <0,05	3,80±0,12 <0,05

Додаток В: 7.5.1

Таблиця 7.5.1

Динаміка показників ліпідного обміну хворих на АГ із ІХС під впливом 10-тижневої терапії амлодіпіном (M±m)

№ п/п	Хворі на АГ із ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	до лікування, n=65	6,50±0,14	2,17±0,08	1,50±0,05	3,75±0,15	0,99±0,08	3,53±0,09	4,22±0,16
2	Після лікування, n=65	6,17±0,10 <0,02	1,72±0,06 <0,02	1,46±0,10 >0,05	3,35±0,09 <0,02	0,72±0,08 <0,05	3,22±0,06 <0,05	3,70±0,11 <0,02
3	Здорові, n=30 P1-3 P2-3	3,08±0,11 <0,01 <0,02	1,40±0,21 <0,02 <0,05	1,48±0,11 >0,05 >0,05	2,70±0,08 <0,05 <0,05	0,60±0,02 <0,05 <0,05	1,9±0,10 <0,001 <0,02	2,17±0,21 <0,001 <0,02

Додаток В: 7.5.2

Таблиця 7.5.2

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих АГ з ІХС під впливом лікування амлодіпіном в залежності від важкості хвороби (M±m)

№ п/п	Хворі ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	до лікування, n=30	6,10±0,11	1,89±0,06	1,46±0,07	3,30±0,08	0,82±0,04	3,20±0,09	3,89±0,10
	після лікування, n=30 Р	5,2±0,07 <0,05	1,61±0,05 <0,05	1,44±0,05 >0,05	3,02±0,05 <0,05	0,59±0,03 <0,05	2,81±0,07 <0,05	
2	до лікування, n=35	7,05±0,12	2,30±0,09	1,57±0,06	4,11±0,09	1,07±0,05	3,70±0,06	4,40±0,12
	після лікування, n=35 Р	6,3±0,09 <0,05	1,80±0,10 <0,05	1,52±0,08 <0,05	3,74±0,10 <0,02	0,80±0,02 <0,05	3,41±0,04 <0,05	

Додаток В: 7.5.3

Таблиця 7.5.3

Показники ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС в кінці 6-місячного та 1,5 річного термінів лікування амлодіпіном (M±m)

№ п/п	Хворі на АГ із ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	до лікування, n=65	6,50±0,14	2,17±0,08	1,50±0,05	3,75± 0,15	0,99±0,08	3,53±0,09	4,22±0,16
2	В кінці 6-міс. лікування, n=63	6,15±0,11 <0,05	1,70±0,05 <0,05	1,49±0,10 >0,05	3,40±0,08 <0,05	0,70±0,11 <0,05	3,17±0,08 <0,05	3,80±0,10 <0,05
3	В кінці тривалого лікування, n=57	6,05±0,17 <0,05	1,75±0,04 <0,05	1,48±0,08 >0,05	3,42±0,07 <0,05	0,71±0,08 <0,05	3,14±0,06 <0,05	3,77±0,11 <0,05

Додаток В: 7.6.1

Таблиця 7.6.1

**Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС
під впливом 10-тижневої терапії фелодипіном ($M \pm m$)**

№ п/п	Хворі на АГ із ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	До лікування, n=60	6,49±0,08	2,13±0,07	1,51±0,04	3,74±0,13	1,05±0,08	3,61±0,09	4,20±0,15
2	після лікування, n=57 P	6,11±0,09 <0,05	1,74±0,05 <0,05	1,49±0,05 >0,05	3,25±0,09 <0,05	0,70±0,07 <0,05	3,20±0,06 <0,05	3,65±0,09 <0,05

Додаток В: 7.6.2

Таблиця 7.6.2

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС під впливом лікування фелодипіном в залежності від важкості хвороби (M±m)

№ п/п	Хворі ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	До лікування	6,07±0,12	1,91±0,07	1,46±0,05	3,31±0,07	0,84±0,03	3,17±0,10	3,90±0,08
	Після лікування Р	5,30±0,06 <0,05	1,60±0,04 <0,05	1,50±0,04 >0,05	2,99±0,02 <0,05	0,06±0,04 <0,05	2,80±0,03 <0,05	3,51±0,07 <0,05
2	До лікування	7,10±0,09	2,31±0,08	1,51±0,06	4,15±0,08	1,10±0,04	3,90±0,05	4,51±0,11
	Після лікування Р	6,50±0,08 <0,05	1,77±0,06 <0,05	1,48±0,04 <0,05	3,61±0,09 <0,05	0,81±0,03 <0,05	3,41±0,03 <0,05	3,75±0,09 <0,05

Додаток В: 7.6.3

Таблиця 7.6.3

Показники ліпідного обміну у хворих на АГ із ІХС в кінці 6-місячного та 1,5 річного термінів лікування фелодипіном (M±m)

№ п/п	Хворі на АГ із ІХС	ЗХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВЩ ммоль/л	ХСЛПНЩ ммоль/л	ХСЛПДНЩ ммоль/л	ІА умов.од.	ЗХС ХСЛПВЩ
1	до лікування, n=60	6,49±0,08	2,13±0,07	1,51±0,04	3,74±0,13	1,05±0,08	3,61±0,09	4,20±0,15
2	Після 6-міс. лікування, n=51 Р	6,10±0,08 <0,05	1,75±0,04 <0,05	1,49±0,05 >0,05	3,20±0,08 <0,05	0,71±0,09 <0,05	3,15±0,06 <0,05	3,18±0,12 <0,05
3	Після 1,5-річного лікування, n=47 Р	6,10±0,08 <0,05	1,70±0,06 <0,05	1,50±0,06 >0,05	3,24±0,08 <0,05	0,72±0,05 <0,05	3,16±0,05 <0,05	3,70±0,06 <0,05

Наукове видання

Бичко Михайло Васильович

**АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЮ
В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ, АСОЦІЙОВАНУ
ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

Монографія

Коректура – *авторська*

Верстка – *Полянська Наталія*

Дизайн обкладинки – *Шек Вікторія*

Оригінал-макет виготовлено
у *“Поліграфцентрі “Ліра”*

Підписано до друку 3.09.2019. Формат 64x90/16.
Папір офс. Гарнітура Times New Roman. Ум.друк.арк. 25,15
Тираж 300 прим. Замов. № 3360.

Віддруковано у поліграфцентрі “ЛІРА”:
88000, м. Ужгород, вул. Митрака, 25.
Серія ЗТ № 24 від 7 листопада 2005 року.