

Реферат

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ КИНЕТИКИ МИТРАЛЬНОГО КОЛЬЦА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РАЗНЫХ ПАТТЕРНАХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Михалев К.А.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, митральное кольцо, эритроцит, паттерн ремоделирования, левый желудочек

В работе приведены результаты обследования 64 больных АГ и ИБС. Были проведены общеклиническое, антропометрическое, эхокардиографическое исследования, определение показателей функционального состояния эритроцитов (деформабельность, коэффициент относительной вязкости). Стратификация пациентов на 3 паттерна ремоделирования ЛЖ была проведена на основании средних значений ранних диастолических скоростей септальных и латерального отделов МК и факта повышения КДДН. Установлено, что континуум паттернов ремоделирования ЛЖ в условиях повышения КДДН характеризуется прогрессированием его дилатации, гипертрофии, ДД и нарушенный кинетических параметров МК, которые ассоциируются с ухудшением показателей функционального состояния эритроцитов.

Summary

INTERRELATIONS OF SOME PARAMETERS OF MITRAL ANNULAR KINETICS AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES IN ARTERIAL HYPERTENSION, CORONARY HEART DISEASE AND DIFFERENT LEFT VENTRICULAR REMODELING PATTERNS

Mikhailiev K.O.

Key words: hypertension, coronary heart disease, mitral annulus, erythrocyte, remodeling pattern, left ventricle.

This research involved 64 patients with hypertension and coronary heart disease who had been carried out general clinical, anthropometric, echocardiographic examinations. There were measured such parameters of functional properties of erythrocytes as their deformability and relative viscosity index. Patients were stratified into 3 patterns of LV remodeling according to average values of early diastolic rate of septal and lateral mitral annulus and increasing of LV end-diastolic filling pressure (EDFP). It was observed that the continuum of patterns of LV remodeling was characterized by increasing of LV EDFP, LV dilatation, hypertrophy, diastolic dysfunction and disturbances of the kinetic parameters of mitral annulus. These changes were associated with deterioration of functional profile in red blood cells.

УДК 616.12-008.331.1 – 085.225.2]: 577.1

**Петринич О.А.**

**ЗАСТОСУВАННЯ S-АМЛОДИПІНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ЛІЗИНОПРИЛОМ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ: ВПЛИВ НА ГЕМОДИНАМІКУ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ**

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна

*Мета дослідження. Вивчити вплив S-амлодипіну та його комбінації з лізиноприлом на гемодинаміку та метаболічні показники у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ). Матеріали і методи. Обстежено 44 хворих на ГХ I-II стадій, у яких вивчали показники артеріального тиску (АТ), інсулінорезистентності (ІР), вуглеводного та ліпідного обміну, вміст фактора некрозу пухлин-α (TNF-α), пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантний захист (АОЗ), рівень кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (NO), систему гемостазу та протеолітичну активність крові в динаміці лікування. Контрольну групу склали 24 практично здорові особи, репрезентативні за віком і статтю. Одержані результати. Встановлено, що монотерапія S-амлодипіном дозволяє знизити систолічний та діастолічний АТ до цільового рівня у 54,17 % та 45,83 % хворих на ГХ відповідно, а під впливом комбінованого антигіпертензивного лікування цільові рівні АТ досягаються у 90 % хворих. Монотерапія S-амлодипіном та комбіноване лікування не впливали на показники ІР, вуглеводного та ліпідного обміну, вміст TNF-α, кінцевих метаболітів NO, однак знижували ПОЛ, підвищували АОЗ. Лікування S-амлодипіном покращувало фібриноліз, а комбінована терапія додатково зменшувала рівень фібриногену, підвищувала активність антитромбіну III, знижувала лізис низькомолекулярних білків у хворих на ГХ. Висновки. S-амлодипін та його комбінації з лізиноприлом позитивно впливають на гемодинаміку та метаболічні показники у хворих ГХ без випадків поганої переносимості лікування.*

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, лікування, S-амлодипін, лізиноприл, фактор некрозу пухлин-α.

**Вступ**

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) є одні-

єю з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології, що пов'язано з високою поширеністю

АГ в Україні та значною кількістю її ускладнень [1, 2, 3]. В якості антигіпертензивних препаратів першої лінії широко використовуються антагоністи кальцію (АК) тривалої дії дигідропіридинового ряду, у ролі класичного представника яких в сучасних багатоцентрових дослідженнях найбільш часто використовується амлодипін, до недоліків якого належить поява периферичних набряків. Вплинути на вказану проблему дозволяє зміна структури амлодипіну, оскільки у суміші ізомерів амлодипіну саме S(-) ізомер має кальційблокуючі властивості, а R(+) ізомер є або неактивним, або тим, що відповідає за появу небажаних ефектів. Існує також альтернативна думка, що саме завдяки наявності двох ізомерів можливі всі ті терапевтичні властивості амлодипіну, які на даний час вивели цей препарат на лідируючі позиції у лікуванні АГ та профілактиці серцево-судинних катастроф [9], оскільки R-енантіомер амлодипіну не є фармакологічно інертним, а діє через кінін-залежні механізми, викликаючи надлишковий синтез монооксиду нітрогену (NO) клітинами ендотелію [14], захисна роль якого полягає у вазодилатації, антипроліферативній, антиапоптозній, антитромботичній діях тощо, однак і зумовлює появу набряків нижніх кінцівок.

У численних клінічних дослідженнях (ALLHAT, INVEST, ASCOT) доведено переваги використання комбінованої антигіпертензивної терапії перед монотерапією. Поєднане застосування амлодипіну та іАПФ – лізиноприлу – розглядається як раціональна комбінація антигіпертензивних препаратів, яка володіє високою безпекою та ефективністю, високими органопротекторними властивостями, нівелює побічні явища, які виникають при монотерапії даними препаратами, є метаболічно нейтральною. Оцінка ефективності S-амлодипіну, у т.ч. в порівнянні з рацемічним амлодипіном, проводилась у кількох клінічних дослідженнях [4, 5, 6, 8, 12, 13], проте у літературі ми не знайшли відомостей щодо комплексного вивчення впливу S-амлодипіну та його комбінації з лізиноприлом на показники інсулінорезистентності (ІР), запального статусу, пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), вміст NO, стан гемостазу та протеолітичної активності крові у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

#### **Мета дослідження**

Вивчити вплив лівообертаючого ізомеру амлодипіну та його комбінації з лізиноприлом на гемодинаміку, показники ІР, вуглеводного та ліпідного обміну, вміст фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ПОЛ та АОЗ, рівень кінцевих метаболітів NO, систему гемостазу та протеолітичну активність крові у хворих на ГХ.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Обстежено 44 хворих на ГХ I-II стадій, з яких 24 пацієнти впродовж 1 місяця приймали ліво-

обертаючий ізомер амлодипіну „Азолекс” («Актавіс», Індія) у початковій дозі 2,5 мг/добу (підгрупа А), а у 20 хворих впродовж 1 місяця застосовували комбінацію лівообертаючого ізомеру амлодипіну в аналогічній дозі з лізиноприлом 10 мг/добу (підгрупа Б). Контрольну групу склали 24 практично здорові особи, репрезентативні за віком і статтю.

Серед обстежених хворих на ГХ підгрупи А було 12 жінок та 12 чоловіків. Середня тривалість ГХ становила  $6,93 \pm 1,70$  року, середній вік хворих –  $50,93 \pm 1,54$  року. I стадію ГХ діагностовано у 4 хворих, ГХ II стадії – у 20 пацієнтів. За рівнем АТ м'яка АГ мала місце у 10 хворих, помірна – у 14 хворих. Підгрупа Б включала 13 жінок та 7 чоловіків з середньою тривалістю ГХ  $8,64 \pm 1,87$  року, віком  $52,73 \pm 2,75$  року. У 2 хворих діагностовано I стадію ГХ, у 18 – II стадію ГХ. М'яка АГ мала місце у 1 хворого, помірна – у 15 хворих, у 4 хворих на ГХ встановлено тяжку АГ. До лікування та через 1 місяць прийому препарату всім хворим на ГХ проводили клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження.

Діагноз ГХ верифікували з використанням критеріїв, рекомендованих ВООЗ/Міжнародним Товариством Гіпертензії (1999), Українським товариством кардіологів (2008) [7, 11].

Переносимість лікування вважали відмінною за відсутності побічних ефектів; доброю, коли про побічну дію повідомляли пацієнти при їх опитуванні; помірною, якщо про побічні ефекти пацієнти повідомляли з власної ініціативи; поганою при перериванні лікування внаслідок появи побічної дії ліків [10].

Офісне вимірювання систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску проводили на початку дослідження після 7-денної (у разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів. Вимірювали АТ у положенні сидячи після 5-хвилинного відпочинку 3 рази з інтервалом 2-3 хв. Визначали середнє з 3-х вимірювань. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени вранці натще через 12 годин після останнього прийому їжі. Концентрацію глюкози (ммоль/л) у плазмі венозної крові визначали глюкозооксидазним методом. Рівень у крові інсуліну та С-пептиду натще визначали з використанням стандартних радіоімунологічних наборів фірми Drg international inc (США) методом імуноферментного аналізу. Для оцінки ступеня резистентності до інсуліну визначали показник НОМА-IR.

Стан ліпідного обміну вивчали шляхом визначення загального холестеролу (ХС), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), триацилгліцеролів (ТГ) з використанням діагностичних стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (м. Львів). Рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали за формулою W. Friedewald. Концентрацію цитокіну

TNF- $\alpha$  визначали шляхом проведення імуноферментного дослідження з використанням набору реагентів фірми „Вектор Бест”, Новосибірськ (Росія).

Вміст у крові продуктів ПОЛ – сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ), малонового альдегіду (МА) плазми та еритроцитів, глутатіону відновленого (ГВ), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ), каталази (КТ) вивчали за загальноприйнятими методиками. Стан ендотеліальної функції оцінювали шляхом визначення продукції NO в організмі за сумарним рівнем його кінцевих метаболітів (нітритів та нітратів) в плазмі крові.

Концентрацію фібриногену (ФГ) в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ III), стан сумарної фібринолітичної активності (СФА), ферментативного (ФФА) та неферментативного (НФА) фібринолізу, Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ), потенційної активності плазміногену (ПАП) в плазмі крові, XIII фактора, активність протеолізу за лізисом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу визначали за допомогою стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (Україна).

Достовірність змін у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках застосовували парний Т-критерій Уїлкоксона. Відмінність між вибірками вважалася статистично вірогідною при  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Аналізуючи показники гемодинаміки, ми спостерігали позитивний ефект лікування у двох підгрупах досліджуваних. У хворих підгрупи А офісний САТ, який до лікування становив у середньому  $160,70 \pm 3,58$  мм рт.ст. через 1 місяць знизився до  $136,30 \pm 2,31$  мм рт.ст. (на  $24,40$  мм рт.ст. або  $15,18$  %,  $p < 0,001$ ), офісний ДАТ – відповідно від  $98,00 \pm 1,68$  мм рт.ст. до  $87,00 \pm 1,07$  мм рт.ст. (на  $11$  мм рт.ст. або  $11,22$  %,  $p < 0,001$ ), пульсовий АТ (ПАТ) – від  $62,67 \pm 3,48$  мм рт.ст. до  $49,33 \pm 1,88$  мм рт.ст. (на  $13,34$  мм рт.ст. або  $21,29$  %,  $p < 0,001$ ).

За вихідними показниками офісного АТ хворі на ГХ підгрупи Б вірогідно різнилися з пацієнтами підгрупи А вищим рівнем САТ. У динаміці лікування у підгрупі Б встановлено вірогідне зниження офісних САТ від  $172,30 \pm 3,53$  мм рт.ст. до  $135,50 \pm 3,05$  мм рт.ст. (на  $36,80$  мм рт.ст. або  $21,36$  %,  $p < 0,001$ ), ДАТ від  $99,55 \pm 1,96$  мм рт.ст. до  $84,55 \pm 2,56$  мм рт.ст. (на  $15$  мм рт.ст. або  $15,07$  %,  $p < 0,001$ ), ПАТ від  $72,73 \pm 3,59$  мм рт.ст. до  $50,91 \pm 2,77$  мм рт.ст. (на  $21,82$  мм рт.ст. або  $30,00$  %,  $p < 0,001$ ).

За даними нашого дослідження зниження САТ та ДАТ до цільового рівня під впливом монотерапії лівообертаючим ізомером амлодипіну в дозі  $2,5$  мг/добу встановлено у  $13$  ( $54,17$  %) та  $11$  осіб ( $45,83$  %) відповідно. Усі хворі, які потребували у подальшому застосування комбінованої

терапії, мали помірну АГ. У хворих на ГХ підгрупи Б під впливом комбінованого антигіпертензивного лікування цільові рівні САТ та ДАТ досягнуто у  $18$  осіб ( $90$  %), що є вірогідно вищим порівняно з результатом у А підгрупі хворих на ГХ ( $p < 0,05$  для САТ,  $p < 0,01$  для ДАТ). У  $2$  хворих ( $10$  %) з тяжкою АГ цільових рівнів САТ та ДАТ не було досягнуто. На фоні проведеного лікування у пацієнтів обох підгруп не зареєстровано рефлекторної тахікардії, про що свідчили показники ЧСС на етапах спостереження до та після лікування: у підгрупі А  $69,88 \pm 1,58$  уд/хв та  $72,07 \pm 1,57$  уд/хв, у підгрупі Б –  $65,64 \pm 1,66$  уд/хв та  $67,64 \pm 1,43$  уд/хв відповідно.

Вважають, що АК та інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ) є метаболічно нейтральними препаратами, які не зумовлюють негативного впливу на толерантність до вуглеводів, не погіршують показники глікемії у пацієнтів з цукровим діабетом, не впливають на чутливість тканин до інсуліну, нейтральні щодо показників ліпідного обміну. В динаміці лікування вірогідних змін вмісту глюкози натще, базального інсуліну, С-пептиду, показника НОМА-IR, рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, TNF- $\alpha$  у хворих на ГХ підгруп А та Б не відзначено ( $p > 0,05$ ), що підтверджує висновок про метаболічну інертність S-амлодипіну та його комбінації з лізиноприлом. Чітких змін рівня глюкози, ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ в динаміці лікування не спостерігалось і в інших дослідженнях, присвячених S-амлодипіну [2, 3, 5, 8, 12].

Вплив лікування лівообертаючим ізомером амлодипіну та його комбінацією з лізиноприлом впродовж 1 місяця на показники ПОЛ та АОЗ, рівень кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ наведено у таблиці 1. При аналізі отриманих результатів встановлено, що пацієнти обох підгруп до лікування вірогідно не різнилися за показниками, що вивчалися ( $p > 0,05$ ). Як монотерапія, так і комбіноване лікування впродовж 1 місяця призвели до вірогідного зниження вмісту сполук з ІПЗ, МА у плазмі, підвищення рівня ГВ, активності глутатіонзалежних ферментів та каталази. У випадку ферментативної ланки АОЗ відбулося не лише покращення показників, а й їх нормалізація. Амлодипін є донатором протонів, які виділяються в оточуючі тканини, з чим і пов'язують його антиоксидантні властивості. У свою чергу є логічним те, що застосування препаратів, мішенню дії яких є АПФ, супроводжуватиметься зниженням процесів пероксидації, оскільки ангіотензин II підвищує АТ та індукує оксидативний стрес.

Вміст кінцевих метаболітів NO у динаміці лікування S-амлодипіном та його комбінацією з лізиноприлом впродовж 1 місяця вірогідно не змінювався, однією з причин чого є і те, що активація продукції NO відбувається лише за рахунок правообертаючого енантіомеру амлодипіну через кінін-залежні механізми.

Важлива роль порушень гемокоагуляції у хво-

рих на ГХ в прогресуванні захворювання, розвитку атеротромботичних ускладнень визначає необхідність урахування впливу лікування на систему гемостазу. У підгрупі А монотерапія S-амлодипіном впродовж 1 місяця призвела до вірогідного зростання ФФА (на 12,20 %) та ХЗФ (на 5,64 %), однак не нормалізувала їх (таблиця 2). Показники протеолітичної активності крові під впливом лікування лівообертаючим ізомером амлодипіну не змінювалися ( $p > 0,05$ ). У хворих на ГХ підгрупи Б встановлено вірогідне зменшення рівня ФГ (на 21,49 %) та зростання актив-

ності АТ III (на 21,69 %), які після використання комбінованого антигіпертензивного лікування не відрізнялися від показників у практично здорових осіб. Спостерігалось вірогідне збільшення СФА (на 6,83 %), ФФА (на 12,05 %), зростання ХЗФ (на 5,07 %) та ПАП. Застосування S-амлодипіну в комбінації з лізиноприлом впродовж 1 місяця призвело до вірогідного зниження протеолітичної активності крові за лізісом низькомолекулярних білків (на 3,82 %), але не впливало на показники лізісу азоказеїну та азоколу.

**Таблиця 1**

*Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, рівень кінцевих метаболітів NO у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом лікування лівообертаючим ізомером амлодипіну та його комбінацією з лізиноприлом впродовж 1 місяця (M±t)*

Показник	Контрольна група, n=24	Підгрупа А, n=22		Підгрупа Б, n=19	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Сполуки з ІПЗ, E <sub>220</sub> /мл крові	4,28±0,24	6,14±0,20*	5,88±0,11**	6,15±0,20*	5,63±0,16**
ДК, E <sub>232</sub> /мл крові	2,16±0,10	2,79±0,07*	2,72±0,07*	2,98±0,11*	2,83±0,08*
КСТ, E <sub>278</sub> /мл крові	0,79±0,03	0,99±0,04*	1,02±0,04*	0,99±0,06*	0,98±0,05*
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,58±0,38	8,43±0,33*	8,56±0,32*	8,98±0,51*	8,28±0,29*
МА плазми, мкмоль/л	2,40±0,23	5,21±0,31*	4,40±0,24**	4,61±0,25*	4,11±0,23**
ГВ, ммоль/л	0,84±0,03	0,67±0,03*	0,73±0,02**	0,69±0,02*	0,75±0,01**
ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	187,20±10,73	162,29±4,94*	188,90±7,23**	164,32±4,33	192,80±5,51**
ГТ, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	137,80±4,84	124,91±3,35*	139,50±2,61**	128,30±4,22	140,20±2,15**
Каталаза, мкмоль за 1 хв на 1г Нв	16,21±0,05	14,03±0,76*	16,23±0,64**	14,17±0,62*	16,17±0,54**
Кінцеві метаболіти NO, мкмоль/л	20,02±0,65	16,42±0,78*	16,41±0,63*	15,77±0,55*	16,02±0,46*

Примітки: \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ( $p < 0,05$ );  
 \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ГХ до лікування ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2**

*Показники прокоагулянтної, антикоагулянтної, фібринолітичної та протеолітичної активності крові в хворих на гіпертонічну хворобу під впливом лікування лівообертаючим ізомером амлодипіну та його комбінацією з лізиноприлом впродовж 1 місяця (M±t)*

Показник	Контрольна група, n=24	Підгрупа А, n=22		Підгрупа Б, n=19	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Фіриноген, г/л	2,99±0,17	3,35±0,24	2,83±0,11	3,63±0,27*	2,85±0,16**
Активність АТ III, %	102,05±2,67	89,40±3,83*	95,27±3,25	86,20±4,50*	104,90±2,54**
СФА, мкг азофібрину/мл х год	1,53±0,07	1,58±0,05	1,67±0,04	1,61±0,04	1,72±0,07**
ФФА, мкг азофібрину/мл х год	1,14±0,04	0,82±0,03*	0,92±0,02**	0,83±0,02*	0,93±0,02**
НФА, мкг азофібрину/мл х год	0,39±0,03	0,76±0,02*	0,75±0,02*	0,78±0,02*	0,79±0,05*
ХЗФ, хв	20,12±0,61	33,86±0,54*	31,95±0,49**	33,32±0,51*	31,63±0,34**
ПАП, хв	15,16±0,29	16,35±0,14*	16,16±0,15*	16,54±0,12*	16,11±0,15**
XIII фактор, %	83,51±2,20	68,95±1,92*	73,09±1,64*	72,42±1,71*	73,26±2,23*
Лізіс азоальбуміну, мкг азоальбуміну/мл х год	3,22±0,12	4,01±0,08*	4,09±0,07*	3,93±0,07*	3,78±0,08**
Лізіс азоказеїну, мкг азоказеїну/мл х год	3,54±0,14	3,94±0,08*	3,93±0,09*	4,02±0,11*	3,97±0,09*
Лізіс азоколу, мкг азоколу/мл х год	0,99±0,07	1,12±0,04	1,07±0,03	1,14±0,04	1,17±0,06

Примітки: \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ( $p < 0,05$ );  
 \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ГХ до лікування ( $p < 0,05$ ).

Покращення фібринолізу у хворих на ГХ ймовірно відбувається за рахунок зниження базальної експресії ендотелієм інгібітора активатора плазміногену-1, синтез якого зростає зокрема під впливом ангіотензину II.

Переносимість лікування у всіх пацієнтів підгрупи А була відмінною: побічні ефекти не спостерігалися. У підгрупі Б двоє осіб поскаржилися на появу сухого кашлю, у одного хворого вияв-

лено пастозність нижніх кінцівок. В цілому у хворих на ГХ підгрупи Б переносимість була відмінною у 17 пацієнтів (85 %) та помірною у 3 осіб (15 %). Випадків поганої переносимості лікування, яка потребувала його переривання внаслідок появи побічної дії ліків, не спостерігалося.

**Висновки**

1. Монотерапія лівообертаючим ізомером ам-

лодипіну в дозі 2,5 мг/добу впродовж 1 місяця вірогідно знижує офісні показники систолічного (на 24,40 мм рт.ст. або 15,18 %), діастолічного (на 11 мм рт.ст. або 11,22 %) та пульсового артеріального тиску (на 13,34 мм рт.ст. або 21,29 %) без зростання частоти серцевих скорочень у хворих на гіпертонічну хворобу.

2. Застосування комбінованого антигіпертензивного лікування з використанням лівообертаючого ізомеру амлодипіну та лізиноприлу у хворих на гіпертонічну хворобу вірогідно та вагоміше знижує офісні показники артеріального тиску: систолічного (на 36,80 мм рт.ст. або 21,36 %), діастолічного (на 15 мм рт.ст. або 15,07 %), пульсового (на 21,82 мм рт.ст. або 30,00 %) без появи рефлекторної тахікардії.

3. Монотерапія лівообертаючим ізомером амлодипіну дозволяє знизити систолічний та діастолічний артеріальний тиск до цільового рівня у 54,17 % та 45,83 % хворих на гіпертонічну хворобу відповідно. Під впливом комбінованого антигіпертензивного лікування цільові рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску досягаються у 90 % хворих.

4. Лівообертаючий ізомер амлодипіну та його комбінація з лізиноприлом не впливають на вміст глюкози натще, базального інсуліну, С-пептиду, показника HOMA-IR, рівнів загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької та високої щільності, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у хворих на гіпертонічну хворобу, що підтверджує висновок про метаболічну інертність препаратів.

5. Монотерапія S-амлодипіном та його комбінація з лізиноприлом впродовж 1 місяця знижує вміст сполук з ізольованими подвійними зв'язками, малонового альдегіду у плазмі, підвищує рівень глутатіону відновленого, активність глутатіонзалежних ферментів і каталази, проте не впливає на вміст кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену у крові хворих на гіпертонічну хворобу.

6. Монотерапія S-амлодипіном впродовж 1 місяця позитивно впливає на показники гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу: вірогідно зростає ензиматичний фібриноліз та Хагеман-залежний фібриноліз. Застосування комбінованого лікування у хворих на гіпертонічну хворобу зменшує рівень фібриногену, підвищує активність антитромбіну III, сумарну та ферментативну фібринолітичну активність, покращує Хагеман-залежний фібриноліз, потенційну активність плазміногену, знижує протеолітичну активність крові за лізисом низькомолекулярних білків.

7. Застосування S-амлодипіну характеризується відмінною переносимістю. Переносимість

комбінованого антигіпертензивного лікування була відмінною у 85 % хворих та поміжною у 15 %.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні віддалених наслідків лікування хворих на ГХ комбінацією S-амлодипіну з лізиноприлом.

### Література

1. Амосова К.М. Ефективність та переносимість препарату леркандипіну в лікуванні хворих із м'якою та поміжною артеріальною гіпертензією / К.М.Амосова, О.Б.Яременко, Т.О.Ковганіч // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 3. – С. 42-47.
2. Дзяк Г.В. Опыт использования антагониста кальция фелодипина в лечении больных с артериальной гипертензией / Г.В.Дзяк, А.А.Ханюков // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 5. – С. 64-67.
3. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2006 році. Статистичний бюлетень. Держкомстат України. – К., 2007. – 45 с.
4. Порівняльна оцінка антигіпертензивної ефективності та переносимості лівообертаючого ізомеру амлодипіну й оригінального амлодипіну у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію / К.М.Амосова, Л.Ф.Конюпольова, Є.В.Андреев, Л.В.Кушнір [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://health-ua.com/articles/3841.html> (30.07.2009).
5. Применение S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А.И.Дядык, А.Э.Багрий, Е.В.Щукина [и др.] [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://health-ua.com/articles/3038.html> (30.07.2009).
6. Применение S-амлодипина в лечении больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В.А.Бобров, И.В.Давыдова, О.И.Медведевко, Л.В.Клименко [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://health-ua.com/articles/2219.html> (30.07.2009).
7. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / [Є.П.Свіщенко, А.С.Багрий, Л.М.Єна та ін.] – К.: Інститут кардіології АМН України ім. М.Д.Стражеска, 2008. – 55 с.
8. Серкова В.К. Порівняльна оцінка ефективності та безпечності рацемічного амлодипіну і його S-енантіомеру у хворих на гіпертонічну хворобу / В.К.Серкова, Н.В.Кузьміна, Ясер С.Х. Алшанті // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2009. – № 3-4. – С. 39-44.
9. Сиренко Ю.Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция – новый резерв снижения риска осложнений при артериальной гипертензии // Ю.Н.Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1. – С.47-52.
10. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла у пациентов с эссенциальной гипертензией: результаты исследования ALFESS / F.Csaba, A.Gyorgy, K.Peter [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 314. – С. 43-48.
11. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – P. 151-183.
12. Multicentric. clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of mild to moderate hypertension: a randomized, double-blind clinical trial / L.Pathak, M.S.Hiremath, P.G.Kerkar [et al.] // J. Assoc. Physicians. India. – 2004. – Vol. 52. – P. 197-202.
13. Pharmacodynamic (hemodynamic) and pharmacokinetic comparisons of S-amlodipine gentisate and racemate amlodipine besylate in healthy Korean male volunteers: two double-blind, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, double-dummy, single-dose crossover studies / B.H.Kim, J.R.Kim, M.G.Kim [et al.] // Clin. Ther. – 2010. – Vol. 32. – P. 193-205.
14. Zhang X.P. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R<sup>+</sup> enantiomer of amlodipine / X.P.Zhang, K.E.Loke, S.Mital [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2002. – V. 39. – P. 208-214.

Реферат

ПРИМЕНЕНИЕ S-АМЛОДИПИНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ЛИЗИНОПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ: ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОДИНАМИКУ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Петринич О.А.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, лечение, S-амлодипин, лизиноприл, фактор некроза опухолей- $\alpha$ .

Цель исследования. Изучить влияние S-амлодипина и его комбинации с лизиноприлом на гемодинамику и метаболические показатели у больных гипертонической болезнью (ГБ). Материалы и методы. Обследовано 44 больных ГБ I-II стадий, у которых изучали показатели артериального давления (АД), инсулинорезистентности (ИР), углеводного и липидного обмена, содержание фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную защиту (АОЗ), уровень конечных метаболитов окиси азота (NO), систему гемостаза и протеолитическую активность крови в динамике лечения. Контрольную группу составили 24 практически здоровых пациента, репрезентативных по возрасту и полу. Полученные результаты. Установлено, что монотерапия S-амлодипином снижает систолическое и диастолическое АД до целевого уровня у 54,17 % и 45,83 % больных ГБ соответственно, а под влиянием комбинированного антигипертензивного лечения целевые уровни АД достигаются у 90 % больных. Монотерапия S-амлодипином и комбинированное лечение не влияли на показатели ИР, углеводного и липидного обмена, содержание TNF- $\alpha$ , конечных метаболитов NO, однако снижали ПОЛ, повышали АОЗ. Лечение S-амлодипином улучшало фибринолиз, а комбинированная терапия дополнительно уменьшала уровень фибриногена, повышала активность антитромбина III, снижала лизис низкомолекулярных белков у больных ГБ. Выводы. S-амлодипин и его комбинация с лизиноприлом положительно влияют на гемодинамику и метаболические показатели у больных ГБ без случаев плохой переносимости лечения.

Summary

APPLICATION OF S-AMLODIPINE AND COMBINED WITH LISINOPRIL IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION: ITS EFFECT ON HEMODYNAMICS AND METABOLIC PARAMETERS

Pertynych O.A.

Key words: essential hypertension, treatment, S-amlodipine, lisinopril, tumor necrosis factor- $\alpha$ .

The research was aimed to study the effects of S-amlodipine and its combination with lisinopril on hemodynamics and metabolic parameters in patients with essential hypertension (EH). Parameters of blood pressure (BP), insulin resistance (IR), carbohydrate and lipid metabolism, lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS), levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), NO metabolites, parameters of haemostasis and proteolysis plasma systems were evaluated in 44 patients with EH I-II stages. The control group consisted of 24 healthy patients corresponding with age and sex. It has been found out that S-amlodipine monotherapy reduced systolic and diastolic BP to target level in 54.17 % and 45.83 % of patients with EH, respectively, while under the influence of combined antihypertensive therapy DP target levels were achieved in 90% of patients. S-amlodipine monotherapy and combination therapy had no effect on parameters of IR, carbohydrate and lipid metabolism, TNF- $\alpha$  levels, NO metabolites, however it decreased LPO and increased AOS. Therapy with S-amlodipine improved fibrinolysis, and combination therapy further reduced the level of fibrinogen, antithrombin III increased the activity, decreased lysis of low molecular weight proteins in EH patients. S-amlodipine and its combination with lisinopril have a positive effects on hemodynamics and metabolic parameters in hypertensive patients with no cases of poor tolerance of the therapy.