

Клінічні дослідження

УДК 616.12-008.331.1-08

В.К.Ташук, П.Р.Іванчук, С.І.Гречко, Н.А.Турубарова-Леунова

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ АМЛОДИПІНУ В УМОВАХ ПРОВЕДЕННЯ ГОСТРОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ТЕСТУ

Кафедра кардіології, функціональної діагностики, ЛФК та спортивної медицини (зав. – проф. В.К.Ташук)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. З метою визначення ефективності застосування амлодипіну в лікуванні артеріальної гіпертензії обстежено 68 пацієнтів із дослідженням динаміки регіонарної скоротливості лівого шлуночка в гострому медикаментозному тесті та на фоні 14-денного лікування. Отримані результати свідчать, що у всіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією з використанням амлодипіну як антигіпертензивного засобу отримано ефект, який пов'язується зі стабілізацією артеріального тиску (АТ) у середньому на 3-й день лікування. Препарат призвів до зменшення систолічного АТ на 24,7 %, діастолічно-

го АТ – на 24,2 %. Велоергометрія доведена до клінічно-діагностичних критеріїв і зупинена при виконанні 92,2 %, збільшення порогового навантаження в середньому на 50 Вт від розрахункового субмаксимального навантаження. ЕхоКГ-обстеження не виявило суттєвої динаміки об'ємних показників і загальної фракції викиду (ФВ). У той же час аналіз регіонарної ФВ свідчить про її зростання на фоні амлодипіну за відсутності таких позитивних ефектів на фоні лікування ніфедипіном.

Ключові слова: регіонарна скоротливість, артеріальна гіпертензія, амлодипін.

Вступ. Медикаментозна корекція артеріальної гіпертензії (АГ) залишається однією з головних проблем у сучасній кардіології з огляду на її поширеність, яка становить в Україні 20,3 %, при визначенні діагнозу АГ, за даними офіційної статистики, у 5 млн. хворих і зростанні до 13 млн., за результатами епідеміологічних досліджень [3]. Особливого значення набуває проблема ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) – гіпертрофія ЛШ, яка розвивається на ранніх етапах кардіоваскулярного континууму і є одним із основних незалежних чинників ризику серцево-судинних захворювань і смертності. Поширеність гіпертрофії ЛШ у популяції сягає 13,3 на 10000 чоловік за результатами NHANES II. При цьому у віці до 55 років відзначається переважно в чоловіків, однак після настання менопаузи частота стає однаковою серед осіб обох статей [5]. Медикаментозний вплив на ремоделювання ЛШ відповідно до використання антагоністів кальцію має тернистий шлях, – негативне ставлення в осіб із перенесеним гострим інфарктом міокарда, за результатами досліджень SPRINT-1 (ніфедипін – збільшення смертності) і SPRINT-2 (ніфедипін – перервано достроково при зростанні смертності). У той же час як дослідження DEFIANT (нісолдипін) свідчило про підвищення ФВ на 1 % і покращання діастолічної функції ЛШ, дослідження ASCOT показало зменшення коронарного ризику на 13 %, фатальних і нефатальних інсультів на 23 % при застосуванні комбінації антагоніста кальцієвих каналів та інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту [7]. Антагоністи кальцію широко застосовуються як антигіпертензивний та антиішемічний засоби, перш за все, за рахунок вираженої антигіпертензивної активності, відсутності впливу на обмінні процеси, сприятливий профіль побічних дій. Препарати викликають коронарну та периферичну

вазодилатацію, крім того розслаблення гладеньких м'язів та зменшення після навантаження [1].

Мета дослідження. Визначити ефективність застосування амлодипіну з урахуванням даних гострого медикаментозного тесту та динаміки 14-денного лікування хворих на АГ.

Матеріал і методи. Обстежено 58 хворих на есенціальну гіпертензію, з яких 38 пацієнтів приймали амлодипін (“Азолекс”, “Actavis”) як тривалу антигіпертензивну терапію (5 мг/добу, 30 днів) із визначенням динаміки регіонарної скоротливості за результатами ехокардіографії (ЕхоКГ). Двадцятьом пацієнтам із АГ, які не отримували лікування впродовж кількох днів до обстеження, амлодипін призначався в гострому тесті з аналізом стану скоротливості міокарда. Групу зіставлення склали 10 пацієнтів з АГ, які отримували на стаціонарному етапі лікування ніфедипін (10 мг 3 рази на добу) як монотерапію (10-14 днів). Визначення регіонарної скоротливості міокарда проводили в умовах гострого медикаментозного тесту також з ніфедипіном.

ЕхоКГ виконували на апараті “SAL 38AS” (“Toshiba”, Японія) в М- та В-режимах, у дво- та чотирикамерних зображеннях у парастернальній та апікальній проєкціях із реєстрацією кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного об'ємів (КДО та КСО) ЛШ, загальної фракції викиду (ФВ) та використанням власної математичної моделі напівавтоматичного графоаналізатора, адаптованої для РС-486, із розрахунком регіонарної фракції викиду (РФВ) у 12 сегментах.

Статистичну обробку результатів проводили після створення бази даних у системі Microsoft Excel та аналізували з використанням t-критерію Стьюдента. Результати вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз клінічно-функціональних вихідних параметрів свідчить, що АГ діагностована першої стадії у 12 (20,7 %) осіб, другої стадії – у 30 (51,7 %) осіб, третьої – у 16 (27,6 %) хворих і супроводжувалась ішемічною хворобою серця (ІХС) у 35 (60,3 %) випадків (серед яких у двох осіб при надходженні до стаціонару реєструвалася нестабільна стенокардія, у 12 випадків – стабільна стенокардія II ФК, у 21 – стабільна стенокардія III ФК), ускладнена серцевою недостатністю в 46 (79,3 %) пацієнтів. На момент обстеження у всіх хворих на ІХС досягнута стабілізація функціонального стану відповідно до коронарного резерву. Вихідний рівень максимального систолічного артеріального тиску (САТ) при надходженні до стаціонару і до початку лікування склав 182,5±9,2 мм рт.ст., діастолічного АТ (ДАТ) – 108,9±5,4 мм рт.ст.; динаміка САТ на фоні лікування амлодипіном склала для САТ – 133,0±4,0 мм рт.ст. ($p<0,001$), для ДАТ – 82,0±3,3 мм рт.ст. ($p<0,001$). У 24 із 38 осіб із пролонгованим застосуванням амлодипіну проведена велоергометрія. Визначено досить високий рівень досягнутого навантаження на фоні лікування – 137,8±15,6 Вт, що становило 84,2 % від розрахункового субмаксимального, причому вихідний рівень АТ стабілізовано на 129,1±5,8 мм рт.ст. для САТ і 84,2±2,0 мм рт.ст. для ДАТ. На висоті навантаження рівень САТ підвищувався до 210,8±5,5 мм рт.ст., ДАТ – до 92,3±3,0 мм рт.ст. До діагностичних критеріїв проба доведена у всіх хворих.

Подальший аналіз проведено відповідно до динаміки ЕхоКГ-показників (табл. 1). На фоні одноразового тестуючого прийому амлодипіну не

визначено вірогідних розбіжностей КДО, КСО і загальної ФВ. Усі хворі на АГ розподілені на дві групи: перша група без істотного коливання КДО на висоті використання амлодипіну (КДО→), друга – зі зростанням КДО (КДО-). У даних групах не відзначалося вірогідних змін загальної ФВ. Таким чином, відповідно до результатів застосування амлодипіну як гострого медикаментозного тесту серед хворих на АГ не визначено вірогідних змін об'ємів ЛШ та динаміки загальної ФВ.

Подальший аналіз стосувався динаміки регіонарної ФВ у 12 сегментах (табл. 2). Застосування амлодипіну вже в гострому тесті призвело до покращання РФВ, яке набувало вірогідних відмінностей для РФВ₈, в інших ділянках ЛШ відзначається тенденція до зростання регіонарної скоротливості міокарда.

Вихідні параметри регіонарної скоротливості при 14-денному лікуванні амлодипіном характеризувалися тенденцією до зміни профілю регіонарної скоротливості зі зменшенням для РФВ₃₋₅ і зростанням РФВ_{1-2, 6-12}, зміни для РФВ₁ були вірогідними. Під час повторного обстеження з призначенням амлодипіну порівняно з першим зареєстровані аналогічні зміни зі зростанням вихідної РФВ₁₋₂ і РФВ₆₋₁₂ при зменшенні РФВ₃₋₅.

Несподіваний результат отримано в пацієнтів, які тривалий час вживали для лікування АГ ніфедипін – вихідний профіль скоротливості ЛШ вірогідно змінений (для РФВ₃₋₅ і РФВ₉₋₁₁, $p<0,05$) у зіставленні з 14-денним вживанням амлодипіну, а зростання скоротливості на висоті прийому препарату – недовірне і менше ніж для амлодипіну.

Таблиця 1

Динаміка кінцевого діастолічного об'єму, кінцевого систолічного об'єму та загальної фракції викиду за результатами гострого тесту з амлодипіном в цілому по групі, а також при незмінному кінцевому діастолічному об'ємі (КДО→) і його збільшенні (КДО-)

Показник	Вихід	Амлодипін	Вихід КДО -	Амлодипін КДО -	Вихід КДО→	Амлодипін КДО→
КДО	125,1±5,4	128,3±5,9	132,1±3,6	138,7±4,3	118,8±9,4	119,2±9,6
КСО	42,9±2,0	43,3±5,2	46,1±2,8	47,1±3,3	40,0±2,6	40,0±2,6
ЗФВ	65,9±0,9	66,2±0,9	65,4±1,5	66,1±1,6	66,2±1,1	66,3±1,1

Таблиця 2

Динаміка регіональної фракції викиду (ФВ₁₋₁₂) при використанні амлодипіну (у гострому тесті-1, через 14 діб-2) та ніфедипіну

	ФВ ₁	ФВ ₂	ФВ ₃	ФВ ₄	ФВ ₅	ФВ ₆	ФВ ₇	ФВ ₈	ФВ ₉	ФВ ₁₀	ФВ ₁₁	ФВ ₁₂
Вихід1	27,6 ±2,3	38,9 ±2,1	56,4 ±4,1	58,5 ±5,6	54,4 ±5,0	32,7 ±2,2	27,7 ±2,0	32,9 ±1,7	36,5 ±2,8	35,9 ±2,7	30,6 ±1,9	26,4 ±1,9
Амлодипін1	32,4 ±2,5	42,1 ±2,5	58,6 ±4,1	62,8 ±4,2	56,5 ±3,9	35,7 ±1,4	30,8 ±2,1	37,3 ±1,3	39,6 ±2,9	38,6 ±3,1	33,8 ±2,6	29,1 ±2,3
Вихід2	34,8 ±2,0	43,5 ±3,2	51,3 ±2,8	53,9 ±2,9	50,1 ±3,2	36,9 ±3,0	32,8 ±1,7	34,6 ±1,9	39,6 ±2,6	37,9 ±1,9	35,2 ±1,9	31,4 ±1,9
Амлодипін2	36,8 ±1,9	47,4 ±2,7	52,8 ±2,9	55,3 ±3,1	52,8 ±3,3	38,1 ±1,9	35,9 ±2,2	36,9 ±2,4	42,4 ±2,1	40,1 ±1,7	37,9 ±2,0	32,9 ±1,9
Вихід	36,1 ±3,5	37,9 ±3,4	35,9 ±3,0	34,9 ±2,6	36,9 ±2,0	33,8 ±1,8	29,2 ±3,2	29,7 ±2,9	27,5 ±1,5	26,6 ±1,8	27,8 ±1,5	31,4 ±3,5
Ніфедипін	37,0 ±3,7	38,3 ±2,9	35,7 ±2,8	35,0 ±2,5	37,0 ±3,4	36,4 ±2,8	30,6 ±3,1	31,6 ±2,3	30,4 ±3,1	26,3 ±3,6	24,6 ±4,0	31,4 ±3,3

Отримані результати дещо збігаються з даними інших авторів [8], які показали, що при аналізі динаміки загальної ФВ у хворих на АГ із перенесеним інфарктом міокарда впродовж шести місяців лікування, її зменшення в умовах використання аспірину становило 4,4 %; аспірину і амлодипіну – 6,0 %; пропранололу – 2,2 %; каптоприлу – 4,9 % і свідчать про вплив амлодипіну на ремоделювання ЛШ у хворих на АГ навіть у короткому курсі лікування. Відповідно до власних результатів слід зазначити, що використання амлодипіну в 14-денному терміні вірогідно не впливає на зміни загальної ФВ, проте покращує динаміку регіонарної скоротливості міокарда. Як наслідок, рання та ефективна корекція АГ запобігає розвитку і прогресуванню гіпертрофії ЛШ, а при сформованій гіпертрофії може зменшити ступінь патологічних змін, значно покращує прогноз.

У проведеному дослідженні застосування амлодипіну призвело до досягнення стійкого антигіпертензивного ефекту серед усіх пацієнтів із АГ у середньому на 3-й день лікування: відбулося зменшення САТ на 35,7 %, ДАТ – на 24,2 %. Разом із позитивним клінічним ефектом, зменшенням динаміки АТ, застосування препарату дозволило довести навантажувальну пробу до клінічно-діагностичних критеріїв зупинки тесту, проба зупинена при виконанні 92,2 % від розрахункового субмаксимального навантаження. Збільшення порогового навантаження в середньому на 50 Вт у хворих на стабільну стенокардію зіставима з дією β -адреноблокаторів, що підтверджується результатами досліджень [9]. ЕхоКГ-обстеження не виявило суттєвої динаміки КДО, КСО і загальної ФВ за умов гострого медикаментозного тесту з призначенням амлодипіну, однак аналіз динаміки регіонарної ФВ свідчить про її позитивні зміни як у гострому тесті, так і при 14-денному лікуванні з нормалізацією профілю скоротливості ЛШ за відсутності таких змін у випадку застосування ніфедипіну. Результати дослідження показали, що амлодипін є високоефективним антигіпертензивним препаратом, який можна рекомендувати до використання як монотерапію у хворих на АГ. Покращання контрактильної здатності серця очевидно зумовлено універсальними механізмами дії антагоністів кальцію з нормалізацією співвідношення простагліну/тромбоксану, що реалізується антиагрегантною, судинорозширювальною і мембранопротекторною діями. В умовах гіпоксії антагоністи кальцію зменшують прогіпоксичні ефекти лейкотриєнів [4]. Препарати позитивно впливають на метаболізм цАМФ, змінюють проникність кальцію через плазматичну мембрану і запобігають виходу кальцію з клітинних депо і розвиток “кальцієвого парадоксу” в умовах гіпоксії. Безумовно, вплив амлодипіну на скоротливість міокарда пов'язаний з його антиоксидантними і антирадикальними властивостями [9]. Вищенаведені ефекти антагоністів кальцію можуть не залежати від супутньої патології (нестабільна та стабільна стенокардія) у хворих на артеріальну

гіпертензію, а мати універсальний характер патогенетичного впливу на стабілізацію регіонарної скоротливості міокарда, що дозволяє рекомендувати амлодипін як монотерапію АГ [2, 6].

Висновки

1. Результати змін показників скоротливості лівого шлуночка в умовах визначення регіональної скоротливості дозволяє прогнозувати перебіг артеріальної гіпертензії та визначити оптимальну тактику лікування.

2. Амлодипін позитивно впливає на регіональну скоротливість міокарда за результатами гострого медикаментозного тесту і може бути рекомендованим до використання як монотерапію у хворих на артеріальну гіпертензію.

Перспективи подальших досліджень. Не викликає сумнівів необхідність подальшого вивчення впливу антагоністів кальцію у хворих на функціональний стан міокарда у хворих на АГ, що дасть змогу поліпшити лікувальну тактику та наслідки захворювання.

Література

1. Беловол А.Н. Сравнение гемодинамических и антиишемических эффектов антагонистов кальция третьего поколения у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А.Н.Беловол // Укр. кардіол. ж. – 2005. – № 2. – С. 9-14.
2. Жарінов О.Й. Ефективність амлодипіну у зниженні систолічного артеріального тиску: відкрите оглядове дослідження / О.Й.Жарінов, О.Б.Децик, О.М.Рогучька // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 2. – С. 7-12.
3. Коваленко В.М. Атеросклероз і асоційовані з ним хвороби внутрішніх органів: загальна стратегія профілактики та етапність спеціалізованого лікування / В.М. Коваленко // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 5. – С. 3-8.
4. Поливода С.Н. Влияние амлодипина на функцию эндотелия у больных с гипертонической болезнью: клинические эффекты и патофизиологические механизмы / С.Н.Поливода, А.А.Черепок, Р.А.Сычев // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 4. – С. 21-27.
5. Радченко Г.Д. Гіпертрофія лівого шлуночка, її регрес та прогноз у пацієнтів, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати ретроспективного 5-річного дослідження) / Г.Д.Радченко, Ю.М.Сіренко // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 1. – С. 11-16.
6. Comparative effects of amlodipine monotherapy and combination therapy with betaxolol on cardiac autonomic nervous activity and health-related quality of life in patients with poorly controlled hypertension / В. Takase, Y. Takeishi, T. Hirai [et al.] // Circ J. – 2008. – Vol. 72, № 5. – P. 764-769.
7. Dahlöf B. 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 / B.Dahlöf, P.S.Sever, N.R.Poulter // Lancet. – 2005. – Vol. 366, № 5. – P. 895-906.
8. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension / R.Devereux, K.Wachtell, E.Gerdts [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2350-2356.
9. Suonsyria T. Laboratory tests as predictors of the antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in men: results from the randomized, double-blind, crossover GENRES Study / T.Suonsyria, T.Hannila-Handelberg, K.J. Paavonen // J. Hypertens. – 2008. – Vol.26, № 6. – P. 1250-1256.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМЛОДИПИНА В УСЛОВИЯХ ПРОВЕДЕНИЯ ОСТРОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ТЕСТА

В.К.Ташчук, П.Р.Иванчук, С.И.Гречко, Н.А.Турубарова-Леунова

Резюме. С целью определения эффективности применения амлодипина в лечении артериальной гипертензии обследовано 68 пациентов с исследованием динамики регионарной сократимости левого желудочка в остром медикаментозном тесте и на фоне 14-дневного лечения. Полученные результаты свидетельствуют, что у всех пациентов с артериальной гипертензией при использовании амлодипина в качестве антигипертензивного средства получен эффект, который связывается со стабилизацией артериального давления (АД) в среднем на 3-й день лечения. Препарат привел к уменьшению систолического АД на 24,7 %, диастолического АД – на 24,2 %. Проба на велоергометре доведена до клиничко-диагностических критериев и остановлена при выполнении 92,2 %, увеличение нагрузки в среднем на 50 Вт от расчетной субмаксимальной нагрузки. Эхокардиографическое исследование не выявило существенной динамики объемных показателей и общей фракции выброса (ФВ). В то же время анализ регионарной ФВ свидетельствует о ее росте на фоне приема амлодипина при отсутствии таких позитивных эффектов на фоне лечения нифедипином.

Ключевые слова: регионарная сократимость, артериальная гипертензия, амлодипин.

EFFICIENCY OF THE USE OF AMLODIPIN UNDER CONDITIONS OF ACUTE MEDICAMENTAL TEST

V.K.Tashchuk, P.R.Ivanchuk, S.I.Grechko., N.A.Turubarova-Leunova

Abstract. For the purpose of evaluating the efficiency of using amlodipin in the treatment of arterial hypertension, 68 patients have been examined in order to investigate the dynamics of the regional contractility of the left ventricle in an acute medicament test and against a background of a 14-day course of treatment. The obtained findings in patients with arterial hypertension with the use of amlodipin as an hypertension agent indicated that an effect associated with an antihypertensive agent associated with a stabilization of arterial pressure (AP) on the 3-d of treatment on the average was achieved. The preparation has brought about a reduction of systolic AP by 24,7 %, diastolic AP – 24,2 %. A veloergometry test was reduced to clinico-diagnostic criteria and was stopped on having performed 92,2 % of the related submaximal load. An echocardiographic investigation has not revealed essential dynamics of volumetric parameters and the global ejection fraction (GEF). At the same time, an analysis of the regional GEF is indicative of its growth against a background of the amlodipin intake with the absence of such positive effects, when treating with nifedipin.

Key words: regional contractility, arterial hypertension, amlodipin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.В.Білецький

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 3-6

Надійшла до редакції 21.07.2008 року