## PECULIARITIES OF HYPOTHYROID CARDIOMYOPATHY

*N.B.Zelinskaya*

**Abstract.** One of the most serious manifestations of a cardio-vascular disturbances in patients with hypothyrosis is myocardial dystrophy that is accompanied by a decrease of its contractile function results in the development of the syndrome of myocardial hypodynamia and is manifested by its systolic dysfunction. The syndrome of myocardial hypodynamia enhances as the degree of disease severity increases.

**Key words:** hypothyroisis, cardiomyopathy, central hemodynamics.

Regional Clinical Endocrinological Dispensary (Vinnytsia)

*Надійшла до редакції* 10.09.2001 року

---

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2

***Т.О.Ілащук***

# КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ПРОЛОНГОВАНОЇ ФОРМИ НІФЕДИПІНУ ТА АМЛОДИПІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Кафедра госпітальної терапії, ЛФК та СМ (зав. – проф. В.К.Тащук)
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** З метою вивчення антигіпертензивного ефекту пролонгованої форми ніфедипіну та амлодипіну, їх впливу на циркадні ритми артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію було обстежено 60 пацієнтів. Аналіз результатів дослідження показав, що обидва препарати характеризуються вираженим антигіпертензивним ефектом. Однак амлодипін краще переноситься пацієнтами і володіє здатністю зменшувати підвищену варіабельність артеріального тиску.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, моніторування артеріального тиску, ніфедипін, амлодипін, варіабельність.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з головних факторів ризику серед серцево-судинних захворювань. При АГ підвищується периферичний опір судин спочатку за рахунок функціональної вазоконстрикції, пізніше – виникнення структурних змін у вигляді ремоделювання судин з гіпертрофією їх середньої оболонки. Разом з локальними парааутокринними механізмами нейрогуморальний вплив обумовлює збільшення концентрації вільного кальцію в саркоплазматичному ретикулумі гладеньком'язових клітин стінки судин та міокарда, сприяючи підвищенню скоротливої здатності їх міофібрил [3,7]. Під впливом антагоністів кальцію блокується повільний вихід іонів кальцію через клітинну мембрану, знижується внутрішньоклітинна концентрація кальцію та відбувається релаксація м'язової оболонки судин [8]. Міорелаксуючий ефект антагоністів кальцію, особливо виражений у гладеньком'язових клітинах судин та кардіоміоцитах, досить широко використовують у лікуванні АГ [4,6]. Антагоністи кальцію різних груп ефективні при всіх формах АГ, не викликають ортостатичної реакції, рідко знижують артеріальний тиск (АТ) нище нормального рівня, не володіють ефектом першої дози на відміну від інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та альфа-адреноблокаторів. Перевагою антагоністів кальцію є відсутність негативного впливу на ліпідний та вуглеводний обмін [8]. Однак між антагоністами кальцію існують і певні відмінності.

**Мета дослідження.** Порівняти фармакологічну дію та переносимість пролонгованої форми ніфедипіну й амлодипіну при АГ.

**Матеріал і методи.** Пацієнтів (60 осіб) з виявленим під час первинного огляду підвищенням АТ розділили на дві групи, які суттєво не розрізнялися за віком та співвідношенням

© Т.О.Ілащук, 2002

хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС). У всіх пацієнтів діагностовано АГ I-II стадії. На початку дослідження проводили вихідне добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) після попередньої відміни призначеної раніше антигіпертензивної терапії. Сформовано дві групи хворих: 30 особам (I група) впродовж трьох тижнів [2,4,7] призначали пролонгований ніфедипін (коринфар-ретард™) у добовій дозі 20-40 мг два рази на добу; 30 (II група) – амлодипін (норваск™) по 5-10 мг один раз на добу. Для статистичної обробки отриманих даних використано програму "Statistica for Windows v. 5.0" ("Stat Soft", США). Достовірність аналізувалась за t-критерієм Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами клінічного спостереження у всіх пацієнтів на тлі використання ніфедипіну та амлодипіну була продемонстрована їх виражена антигіпертензивна дія, однак відмічалася відмінність у частоті очікуваних побічних ефектів дигідропіридинових антагоністів кальцію. Так, двом пацієнтам, що приймали пролонговану форму ніфедипіну, дозу препарату було знижено через розвиток тахікардії, а ще двом хворим з АГ препарат було відмінено через утворення значних тибіальних набряків. При використанні амлодипіну подібних реакцій не спостерігалось.

При застосуванні ніфедипіну-ретард та амлодипіну виявлений високий антигіпертензивний ефект обох препаратів, але дія амлодипіну була дещо м'якшою стосовно як систолічного АТ (САТ), так і діастолічного АТ (ДАТ), порівняно з дією пролонгованого ніфедипіну. Так, середньодобовий САТ у пацієнтів I групи знижувався на 11,3%: з 156,24±2,69 мм рт. ст. до 138,63±2,47 мм рт. ст. ($p<0,001$); в осіб II групи – на 9,4%: з 154,91±2,63 мм рт. ст. до 140,35±2,51 мм рт. ст. ($p<0,001$), як наведено на рис. 1. Середньоденний САТ у хворих на АГ I групи знижувався на 11,1%: з 160,47±2,91 мм рт. ст. до 142,65±2,53 мм рт. ст. ($p<0,001$); у пацієнтів II групи – на 10,3%: з 159,82±2,86 мм рт. ст. до 143,39±2,58 мм рт. ст. ($p<0,001$); середньонічний САТ в осіб I групи знижувався на 13,1%: з 144,17±2,83 мм рт. ст. до 125,24±2,63 мм рт.ст. ($p<0,001$); у хворих II групи – на 7,6%: з 140,61±2,79 мм рт.ст. до 129,96±2,69 мм рт. ст. ($p<0,01$).

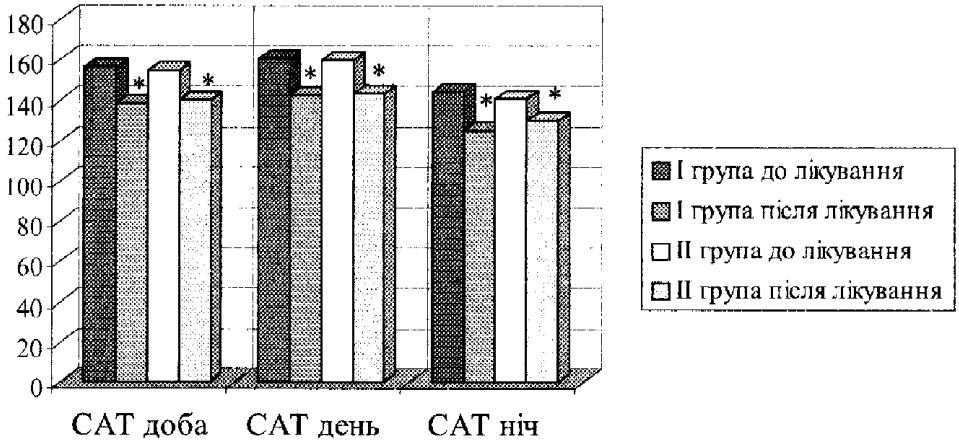


Рис.1. Динаміка середньодобового, середньоденного та середньонічного показників САТ у пацієнтів I та II груп за даними ДМАТ на фоні лікування.

Аналогічна тенденція відмічалась і для середньодобового, середньоденного та середньонічного рівнів ДАТ. Так, на фоні проведеного лікування середньодобовий ДАТ у пацієнтів I групи знижувався на 14,5%: від 98,54±2,31 мм рт. ст. до 84,27±1,79 мм рт.ст. ($p<0,001$); у хворих II групи на 10,1%: від 95,37±1,98 мм рт. ст. до 85,75±1,83 мм рт. ст. ($p<0,001$); величина середньоденного ДАТ в осіб I групи зменшилась на 12,6%: з 100,04±2,15 мм рт. ст. до 87,39±1,81 мм рт. ст. ($p<0,001$); у пацієнтів II групи – на 12,6%: з 98,68±2,07 мм рт. ст. до 86,26±1,87 мм рт. ст. ($p<0,001$); рівень середньонічного ДАТ у хворих I групи після проведеної терапії знизився на 14,4%: від 89,13±2,42 мм рт. ст. до 76,31±2,01 мм рт. ст. ($p<0,001$); в осіб II групи – на 9,4%: від 86,35±2,15 мм рт. ст. до 78,2±1,94 мм рт. ст. ($p<0,001$), як наведено на рис. 2.

Аналіз змін частоти серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів обох груп під впливом проведеного лікування показав, що у хворих на АГ I групи ЧСС достовірно збільшилась на 12,7%: з 62,98±2,42 уд/хв до 70,95±2,07 уд/хв ($p<0,02$), в осіб II групи достовірних змін ЧСС виявлено не було: до лікування – 71,32±2,79 уд/хв, після – 73,45±2,81 уд/хв ($p>0,5$).

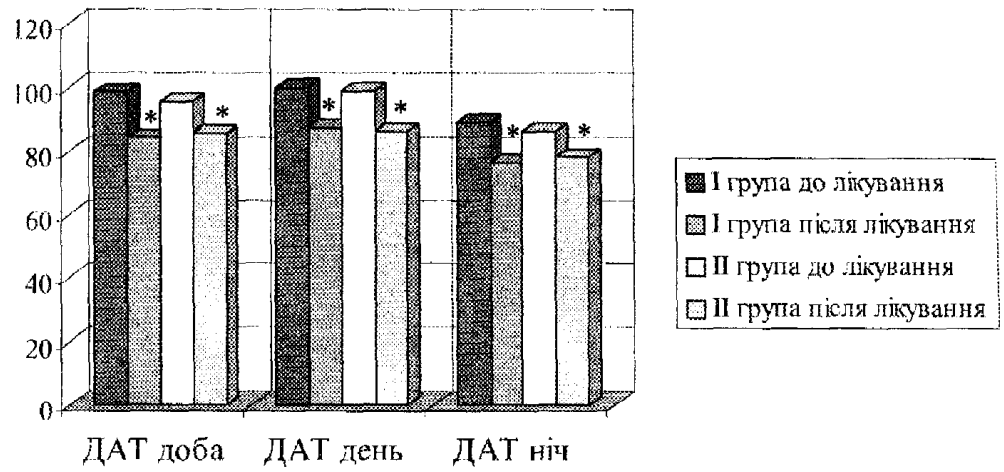


Рис.2. Динаміка середньодобового, середньоденного та середньонічного показників ДАТ у пацієнтів I та II груп за даними ДМАТ на фоні лікування.

Отже, обидва препарати досить ефективно знижували середні значення як САТ, так і ДАТ, причому у пролонгованої форми ніфедипіну ця дія була більш істотною. Однак на фоні лікування ніфедипіном спостерігалось достовірне збільшення ЧСС, тоді як при прийомі амлодипіну достовірних змін ЧСС не виявлено, що підтверджується іншими дослідниками [5, 6], які вказують, що антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду, на відміну від амлодипіну, здатні провокувати тахікардію.

Вивчення показників варіабельності АТ за добу, денний та нічний періоди показало, що в пацієнтів I групи величина стандартного відхилення (СВ) САТ та ДАТ достовірно не змінилася після проведеної антигіпертензивної терапії. Зокрема, значення середньодобового СВ САТ до призначення пролонгованої форми ніфедипіну становило 16,15±0,93%, після – 15,02±0,75% (p>0,2); величина СВ ДАТ до лікування дорівнювала 12,97±0,72%, після – 11,59±0,8% (p>0,2). Значення середньоденних СВ САТ та СВ ДАТ до проведеного лікування у пацієнтів I групи становили 17,76±0,97% та 14,43±0,7%; після лікування – відповідно16,24±0,91% (p>0,2) та 13,96±0,68% (p>0,5). Величини середньонічних СВ САТ та СВ ДАТ до проходження курсу лікування пролонгованою формою ніфедипіну становили 15,11±0,75% та 12,37±0,63%, після терапії - відповідно 14,92±0,62% (p>0,5) та 12,05±0,68% (p>0,5). Таким чином, після проведеного тритижневого курсу антигіпертензивної терапії пролонгованим ніфедипіном варіабельність АТ достовірно не змінювалась.

Аналіз змін середньодобової, середньоденної та середньонічної варіабельності САТ та ДАТ у хворих на АГ після проведення трихтижневого курсу лікування амлодипіном дозволив встановити, що величина середньодобового СВ САТ у процессі лікування зменшилась на 15,7%: з 17,08±0,76% до 14,4±0,71% (p<0,02); СВ ДАТ – на 26,4%: від 12,84±0,65% до 9,45±0,53% (p<0,001); значення середньоденного СВ САТ зменшилось на 17,9%: від 17,58±0,87% до 14,43±0,73% (p<0,01); СВ ДАТ – на 25,3%: з 14,97±0,71% до 11,15±0,62% (p<0,001); показник середньонічного СВ САТ після лікування амлодипіном зменшився на 20,8%: з 15,45±0,81% до 12,23±0,53% (p<0,01); СВ ДАТ – на 19,1%: від 12,94±0,71% до 10,47±0,54% (p<0,01). Отже, за умов використання амлодипіну, на відміну від пролонгованої форми ніфедипіну, у пацієнтів з АГ істотно зменшується варіабельність АТ, зростання якої є незалежним предиктором ураження органів-мішеней [1,8].

При вихідному ДМАТ найбільш сприятливий профіль АТ "dipper" зареєстрований у 9 (28,1%) пацієнтів I групи та 10 (33,3%) осіб II групи. Після трьох тижнів використання пролонгованої форми ніфедипіну тип "dipper" виявлений у 12 (42,9%) пацієнтів, амлодипіну – 14 (46,7%) хворих на АГ (рис. 3).

При вивченні динаміки добового індексу (ДІ) САТ та ДАТ достовірних відмінностей до – та після лікування у хворих обох груп виявлено не було, хоча величини ДІ мали тенденцію до зростання. Зокрема, у пацієнтів I групи ДІ САТ збільшився з 9,87±1,09% до 12,23±1,16% (p>0,1); ДІ ДАТ – з 12,64±1,21% до 15,43±1,26% (p>0,1); у хворих II групи ДІ САТ збільшився з 8,31±1,07% до 11,14±1,11% (p>0,1); ДІ ДАТ – з 10,03±1,12% до 13,27±1,23% (p>0,1).

Узагальнюючи отримані результати ДМАТ у пацієнтів з АГ, яким впродовж трьох тижнів призначали ніфедипін пролонгованої дії та амлодипін, можна зазна-

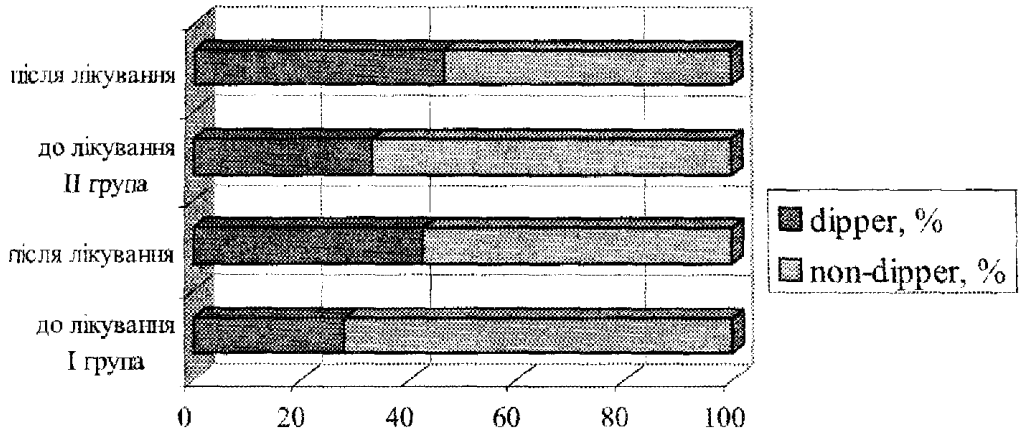


Рис.3. Частота виявлення добової кривої АТ типу "dipper" у пацієнтів I та II груп до – та після проведеного лікування.

чити, що антигіпертензивний ефект пролонгованої форми ніфедипіну більший, ніж амлодипіну, оскільки ніфедипін більш істотно знижував середньодобовий, середньоденний та середньонічний рівні САТ та ДАТ. Перевага антигіпертензивного потенціалу ніфедипіну зумовлена тим, що препарат належить до найбільш активних судиноселективних серед відомих блокаторів кальцієвих каналів [4,6]. Проте якість антигіпертензивної терапії була вищою у хворих, яким призначали амлоди-пін. Препарат, володіючи ефективною антигіпертензивною дією, зменшував варіабельність АТ, покращував його добовий профіль. Позитивна динаміка цих показників є надзвичайно важливим засобом зменшення тяжкості ураження органів-мішеней під час тривалої терапії, що сприяє успішному лікуванню АГ [1,7]. Такий ефект амлодипіну може бути зумовлений його особливими фармакокінетичними властивостями, зокрема, тривалим періодом напіввиведення (35-50 годин), поступовим збільшенням концентрації препарату в плазмі крові, високою біодоступ-ністю та розподілом у тканинах [5]. Окрім того, амлодипін не здатний активувати симпатичну частину вегетативної нервової системи, що властиве іншим препаратам цієї групи [7].

Аналіз частоти розвитку побічних ефектів показав, що при застосуванні ніфедипіну у частини пацієнтів виникала тахікардія та тибіальні набряки, що зумовлено активацією симпатоадреналової системи та надмірною вазодилатацією [4,8]. При застосуванні амлодипіну побічних ефектів виявлено не було.

Встановлені закономірності під час порівняння антигіпертензивної дії амлодипіну та ніфедипіну тривалої дії свідчать про доцільність застосування обох препаратів при АГ, проте слід зважати на здатність ніфедипіну до збільшення ЧСС.

**Висновки.**

1. Ніфедипін пролонгованої дії та амлодипін справляють виражений антигіпертензивний вплив у хворих на АГ.

2. Ніфедипін більше знижує САТ і ДАТ, істотніше, ніж амлодипін, зменшує навантаження лівого шлуночка тиском на фоні достовірного збільшення ЧСС.

3. Амлодипін, на відміну від пролонгованої форми ніфедипіну, зменшує варіабельність АТ та покращує його добовий профіль, не впливає на ЧСС, що є прогностично сприятливим щодо зменшення важкості ураження органів-мішеней і дозволяє рекомендувати його як препарат вибору в пацієнтів зі збільшеною варіабельністю АТ та порушенням його добового профілю.

**Література.** 1. *Бобров В.О., Жарінов О.Й.* Варіабельність артеріального тиску і податливість до антигіпертензивної терапії: перспективи амлодипіну // Лік. засоби. – 1997. – № 3. – С. 70-71. 2. *Кобалова Ж.Д., Терещенко С.Н., Моисеев В.С.* Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 1997. – № 9. – С. 98-104. 3. *Курбанов Р.Д., Шек А.Б., Гочкина М.В., Пулатов С.Ф.* Амлодипин и нифедипин в лечении хронической ишемической болезни сердца, осложненной недостаточностью кровообращения // Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 47-49. 4. *Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Соколов С.Ф. и др.* Сравнительное клинико-фармакологическое изучение разных лекарственных форм нифедипина у больных артериальной гипертонией в пожилом возрасте // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 44-47. 5. *Лутай М.І., Ванджура В.М.* Добова антигіпертензивна ефективність амлодипіну та фелодипіну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. ж. – 2000. – № 5-6. – С. 30-33. 6. *Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study (INSIGHT) // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 366-372. 7. *Epstein M.* Role of a third generation calcium antagonist in the management of hypertension // Drugs. – 1999. – Suppl. 1. – P. 1-10. 8. *Hernandez*

*R.H., Armas-Hernandez M.J. Chourio J.A.* Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses // Blood Press. Monit. – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 47-57.

# CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF THE PROLONGED FORM OF NIFEDIPIN AND AMLODIPIN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

***T.O.Hashchuk***

**Abstract.** With the aim of studing the antihypertensive efficacy of the prolonged form of nifedipine and amlodipin and their influence on the circadian rhythms of the blood pressure in patients with arterial hypertension 60 persons have been examined. An analysis of the investigation results have shown that both medicines are characterized by a strong antihypertensive effect. At the same time amlodipine is endured by patients better and possesses the ability to decrease a high variability of the blood pressure.

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure monitoring, nifedipine, amlodipine, variability.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Надійшла до редакції* 6.11.2001 року