

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ S-АМЛОДИПІНУ В ЛІКУВАННІ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

© В.М. Мерецький, В.В. Шманько, І.В. Мерецька

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: стаття висвітлює питання застосування S-амлодипіну у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію. Доведена ефективність препарату за клінічним перебігом захворювання, динамікою артеріального тиску (цільового рівня досягнуто у 85,7 % пацієнтів), впливом на ендотеліальну функцію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, S-амлодипін, ендотеліальна функція.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ)— неінфекційна епідемія ХХ–ХХІ ст. – вважається однією з основних причин смертності й інвалідації населення працездатного віку. В Україні, за даними епідеміологічних досліджень, артеріальний тиск (АТ) більш ніж 140/90 мм рт. ст. мають майже 40 % дорослого населення. Хворі з підвищеним АТ мають вищий ризик розвитку ускладнень з фатальними і нефатальними наслідками, внаслідок чого збільшується загальна смертність у 5 разів, а смертність від серцево-судинних захворювань – у 3 рази. Щорічно від ускладнень АГ вмирає до 4 млн осіб у розвинутих країнах [7].

Ефективна антигіпертензивна терапія є одним з найважливіших чинників зниження серцево-судинного ризику, у тому числі розвитку інсульту, інфаркту міокарда та серцево-судинної смертності. Одним із перспективних напрямів терапії АГ є використання препаратів, які б не тільки ефективно контролювали АТ, знижуючи його до цільового рівня, але й позитивно впливали на функцію ендотеліальних клітин судин, порушення вазорегулюючих властивостей, які є основним патофізіологічним механізмом виникнення та прогресування гіпертонічної хвороби [8].

Серед антигіпертензивних препаратів І ряду, рекомендованих Європейським товариством кардіологів (ESC, 2007), антагоністи кальцію (АК) посідають важливе місце, що зумовлено їх високою клінічною ефективністю, відсутністю окремих побічних ефектів, які обмежують використання інших груп препаратів. [1, 4, 8, 12]. Відомо, що АК спричиняють підвищення рівня NO в циркулюючій крові, в основі чого можуть лежати два механізми: перший стосується дії АК як потужних антиоксидантів, внаслідок чого зменшується перекисна деструкція NO. В основі другого механізму лежить здатність деяких АК дигі-

дропіридинового ряду покращувати ендотеліальну функцію [2, 3]. У дослідженні використувався препарат ІІІ покоління S(–) амлодипіну бесилат (препарат “Азомекс” фірми «Actavis»), що представляє собою рацемічну суміш S(–) та R(+) ізомерів. Відомо, що із двох ізомерів тільки S(–) амлодипіну притаманна здатність блокувати повільні канали L-типу, тоді як його R-енантіомер в цьому плані в 1000 разів менш активний, тобто практично позбавлений таких властивостей. Разом з тим R(+) ізомер не є фармакологічно інертним, оскільки, на відміну від S-ізомеру, здатний стимулювати синтез NO ендотеліальними клітинами через кінінзалежний механізм [10]. Встановлено, що надмірна дилатація прекапілярно-артеріальної ланки судин нижніх кінцівок, обумовлена збільшеним утворенням NO, нівелює реалізацію важливого фізіологічного механізму, що запобігає розвитку набряків нижніх кінцівок при знаходженні тіла у вертикальному положенні, так званого прекапілярного постурального вазоконстрикторного рефлексу [11]. Саме ця обставина лежить в основі побічної дії традиційного рацемічного азомексу у вигляді периферійних набряків, що розвиваються у дозозалежному порядку, за різними даними, у 9-32 % тих, хто його приймає, частіше немолодих, пацієнтів [10].

Мета дослідження полягала у вивченні клінічної ефективності S(–) амлодипіну бесилату (азомексу) у хворих із есенціальною артеріальною гіпертензією та його впливу на стан ендотеліальної функції.

Методи дослідження. Відповідно до основних завдань дослідження нами було обстежено 47 хворих на ЕАГ. Під спостереженням знаходилось 29 (62 %) чоловіків і 18 (38 %) жінок віком від 30-ти до 72 років (середній вік (52,4±5,7) року). У всіх обстежених пацієнтів була діагностована ЕАГ: І ст. (при значеннях АТ від 140/90 до

159/99 мм рт. ст.) у 16; II ст. (АТ в межах 160/100 – 179/109 мм рт. ст.) – у 31 хворого. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичними гіпертензіями, інфарктом міокарда, цукровим діабетом, хронічними обструктивними захворюваннями легень, бронхіальною астмою, гепатитами, цирозами, хронічною нирковою недостатністю.

S-амлодипіну бесилат (препарат “Азомекс”) призначали у початковій дозі 2,5 мг 1 раз на добу, для досягнення антигіпертензивного ефекту за необхідності дозу азомексу через 2 тижні збільшували до 5 мг 1 раз на добу. Дослідження проводились до початку (на фоні відміни антигіпертензивних засобів протягом 5-7 днів) і після закінчення двомісячного курсу застосування препарату.

Ефективність S-амлодипіну (Азомекс) оцінювали за клінічним перебігом захворювання, динамікою АТ, ЧСС, доплерографічними дослідженнями. Виразність ендотеліальної дисфункції оцінювали в усіх хворих шляхом визначення ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії з використанням ехолакації високої роздільної здатності й доплерографії правої плечової артерії. Під час проведення обстеження визначали діаметр плечової артерії, пікову систолічну швидкість (VpS), максимальну кінцеву діастолічну швидкість (Ved), індекс резистентності (RI), індекс пульсації (PI), об’ємну швидкість кровотоку. Виміри та розрахунки проводили за стандартними методиками в спокої і після дії фактора, що стимулює ендотелій-залежну вазодилатацію.

Отриманий цифровий матеріал був опрацьований статистично з використанням пакету аналізу програми «Microsoft Excel».

Результати й обговорення. Отримані дані підтверджують можливість ефективного застосування S-амлодипіну в монотерапії для зниження АТ у різних категорій пацієнтів та доцільність індивідуалізованого підбору дози препарату, починаючи з 2,5 мг.

Під впливом S-амлодипіну в дозі 2,5-5 мг через 8 тижнів у 40 (85,7 %) пацієнтів було досягнуто цільового рівня АТ. Так, рівень систолічного АТ знизився на 18 %, а показник діастолічного АТ – на 29,7 % менше вихідного рівня (до початку лікування). Нормалізація АТ супроводжується зменшенням вираженості клінічних проявів захворювання: інтенсивності головного болю, втомлюваності, загальної слабості. Запаморочення спостерігалось лише у 6,4 % пацієнтів. Загальну слабкість відзначали 38,3 % пацієнтів проти 100 % до початку лікування. S-амлодипін практично не викликав підвищення ЧСС і, відповідно, скарг на пульсуючий біль, приливи, почервоніння. Отримані результати підтверджують можливість ефективного застосування препарату в монотерапії для зниження АТ. Вони узгоджуються з результатами мегадосліджень ALLHAT, VALUE і ASCOT-BPLA, які свідчать про ефективність S-амлодипіну у зниженні рівня серцево-судинного ризику, «універсальність» антигіпертензивної дії препарату, метаболічну нейтральність та добру переносимість терапії [5, 13].

Динаміка доплерівських параметрів кровоплину в плечовій артерії (ПА) у хворих на ЕАГ під час лікування S-амлодипіном представлена у таблиці 1. При оцінці швидкісних показників встановлено, що в стані спокою Ved була вища у хворих на ЕАГ, порівняно з контрольною групою, на 46,3 % після проведеної проби з реактивної гіперемією через 2 хв. Після декомпресії в контрольній групі спостерігалось збільшення Ved на 23,8 %, тоді як у хворих на ЕАГ цей показник зменшився на 45 %. Тому, на нашу думку, Ved є найбільш чутливим показником у хворих на ЕАГ. Звідси його збільшення можна розглядати як ранній маркер порушення функціонального стану периферійних артерій.

VpS у обстежених хворих як у спокої, так і в місці проведення проби дещо збільшився, порівняно з контрольною групою, відповідно на 12,2

Таблиця 1. Динаміка доплерівських параметрів кровотоку в плечовій артерії в спокої та в умовах проби з реактивною гіперемією у хворих на ЕАГ під впливом препарату “Азомекс” (M±m)

Параметр	Контрольна група		До лікування		Після лікування	
	у спокої	після проби	у спокої	після проби	у спокої	після проби
Діаметр артерії (мм)	4,52±0,04	5,29±0,03	3,59±0,08*	3,81±0,01	4,34±0,05*	4,89±0,02*
VpS, см/с	57,2±0,7	58,2±0,4	64,1±0,9*	69,7±1,0*	62,4±1,1	66,7±0,7*
Ved, см/с	6,7±1,1	8,3±0,9	9,8±1,2	5,4±0,7*	9,1±0,6	8,0±0,4*
IR	0,88±0,05	0,86±0,03	0,78±0,06	0,89±0,02*	0,81±0,04	0,8±0,09*
PI	8,7±0,9	8,3±0,05	7,5±0,7	8,6±0,7	7,9±0,2	7,6±0,5
Об’ємна швидкість кровотоку, мл/хв	30,1±1,1	35,2±0,9	28,9±0,7	29,7±0,5*	31,7±1,0*	34,5±0,6*

Примітка. * – 0,05 відносно хворих до початку лікування.

і 9,8 %. У стані спокою IR, PI зменшились у хворих на ЕАГ на 11,4 і 13,8 % відповідно порівняно з контролем. Після декомпресії плечової артерії в контрольній групі вони практично не змінювались, тоді як у хворих ці показники зросли на 46,3 і 14,7 % відповідно, що свідчить про зростання периферійного опору. Дослідженнями встановлено, що діаметр ПА у хворих після проби зріс на 6,1 %, а в контрольній групі відповідно на 17 %, що вказує на розвиток вазоконстрикції.

У ході монотерапії S-амлодипіном через 2 місяці відбулося зростання Ved у хворих на ЕАГ після проби з реактивною гіперемією на 48,1 %, а у спокої практично не змінювалось. Що стосується VpS, то цей показник у хворих після лікування S-амлодипіном як у спокої, так і після проведеної проби дещо зменшився порівняно з пацієнтами до початку лікування. Застосування цього препарату протягом двох місяців позитивно впливає на діаметр ПА. Так, у спокої приріст діаметра склав 20,9 %, а після проби – 12,7 %. Таким чином, до лікування у хворих на ЕАГ діаметр приросту ПА склав 6,1 %, а після лікування – 12,7 %, що у 2 рази більше. Ці результати свідчать про покращення стану ендотеліальної функції у хворих на ЕАГ під впливом S-амлодипіну, що підтверджується результатами інших науковців [2]. S. Taddei і співавтори [9] продемонстрували істотне збільшення вихідного зниження току крові в артеріях перед-

пліччя після інтраартеріального введення ацетилхоліну у пацієнтів з АГ на тлі терапії антагоністами кальцію. Крім того, в цьому ж дослідженні встановлено значне зменшення під впливом терапії вмісту маркерів оксидантного стресу в плазмі крові. У працях L. Ghiadoni і співавторів [6] знаходимо дані, що амлодипін не здійснював істотного впливу на потік-опосередковану ендотеліязалежну дилатацію плечової артерії, що можна пояснити відмінностями в клінічних характеристиках хворих і термінах терапії порівняно з нашими дослідженнями.

Узагальнюючи вищевикладені факти, можна зазначити, що з'являються нові дані про вплив різних сучасних антигіпертензивних препаратів на ендотелій, розкриваються механізми вазопротекторної та органопротекторної дії кардіоваскулярних препаратів. Все це відкриває широкі терапевтичні можливості, призводить до переосмислення підходів до підбору і призначення гіпотензивних засобів, формує нові терапевтичні мішені при АГ.

Висновки. 1. Використання S-амлодипіну дозволяє досягти ефективного зниження АТ, зменшення клінічних проявів захворювання і практично не викликає рефлекторної тахікардії у хворих з ЕАГ.

2. Під впливом S-амлодипіну спостерігається покращення стану ендотеліальної функції у хворих на ЕАГ, за даними доплерографії, плечової артерії.

Література

1. Бобров В.А., Давыдова И.В. Левовращающий изомер амлодипина: перспективы применения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. – *Therapia*. – 2007. – № 2. – С. 3-6.
2. Голикова І.П. Функціональний стан ендотелію, маркери системного запалення та їх значення в об'єктивізації клінічного перебігу ішемічної хвороби серця: автореф. дис. ... канд. мед. наук // Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України. – К., 2006. – 20 с.
3. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH и ESC (2007) // *Практична ангіопатія*. – 2007. – № 6. – С. 4-20.
4. Сиренко Ю.Н. Амлодипин – по-прежнему первая позиция в классе антагонистов кальция по критериям доказательной медицины // *Здоров'я України*. – 2005. – № 8. – С. 31-34.
5. Dalhof B., Sever P.S. for the ASCOT investigators. 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 randomized controlled trial // *Lancet*. – 2005. – V. 366. – P. 895-906.
6. Ghiadoni L., Magagna A. et al. Different effect of

- antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function // *Hypertension*. – 2003. – V. 41. – P. 1281-1286.
7. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // *EHJ*. – 2007. – V. 28. – P. 1462-1536.
8. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial / *Lancet*. – 2004. – V. 363. – P. 2022-2031.
9. On.Y.K., Kim C.H. et al. Improvement of endothelial function by amlodipine and vitamin C in essential hypertension // *Korean. J. Intern. Med.* – 2002. – V. 17. – P. 131-137.
10. Pathak L., Hiremath, Kerkar P.G., Manade V.G. 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 // *J. Assoc. Physicians India*. – 2004. – V. 52. – P. 197-202.
11. Patil P.A., Kothekar M.A. Development of safer molecules through chirality // *Ind. J. Med. Sci.* – 2006. – V. 60. – P. 427-437.
12. SESA study – Safety and efficacy of S(-)Amlodipine / *JAMA-India*. – 2003. – №2 (8). – P. 87-92.
13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT

Collaborative 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. – V. 288. – P. 1981-1997.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ S-АМЛОДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.Н. Мерецкий, В.В. Шманько, И.В. Мерецкая

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского

Резюме: статья посвящена применению S-амлодипина у больных с эссенциальной артериальной гипертензией. Доказана эффективность препарата по клиническому протеканию заболевания, динамике артериального давления (целевой уровень был достигнут у 85,7 % пациентов), влиянию на эндотелиальную функцию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, S-амлодипин, эндотелиальная функция.

EFFICIENCY OF S-AMLODIPINE USING IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

V.M. Meretskyy, V.V. Shmanko, I.V. Meretska

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article is devoted application of S-amlodipine in patients with essential arterial hypertension. It was revealed good efficiency of preparation by clinical motion of disease, dynamics of arterial pressure (a special purpose level was attained in 85,7 % patients), influence on an endothelial function.

Key words: arterial hypertension, S-amlodipine, endothelial function.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем

УДК 615.272.4.014.425:547.792].001.5

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

©Є.С. Пругло, І.М. Білай, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, Т.С. Гоцуля

Запорізький державний медичний університет

Резюме: в роботі вивчено вплив досліджуваних речовин – заміщених 1,2,4-тріазолу на показники перекисного окиснення ліпідів в сироватці крові при експериментальній гіперліпідемії. Виявлено ряд сполук, які проявляють антиоксидантну дію. Встановлені деякі закономірності між структурою та фармакологічним ефектом.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, антиоксидантна дія, експериментальна гіперліпідемія.

Вступ. За останні роки в наукових колах широко обговорюється питання про роль перекис-

ного окиснення ліпідів (ПОЛ) в етіології та патогенезі атеросклерозу [5]. Перекисна теорія ате-