

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМЛОДИПІНУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМЛОДИПІНУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ – У хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію II стадії вивчали ефективність препарату “Амлодипін” у комплексній антигіпертензивній терапії. Встановлено, що під впливом антигіпертензивної терапії з включенням амлодипіну спостерігалось зменшення гіпертрофії лівого шлуночка шляхом зменшення порожнини серця, покращання систолічної функції серця, зниження виділення паратгормону та кальцитоніну, нормалізація рівнів кальціємії та фосфатемії, зменшення вмісту кальцію в еритроцитах.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ – У больных эссенциальной артериальной гипертензией II стадии изучали эффективность препарата “Амлодипин” в комплексной антигипертензивной терапии. Установлено, что под влиянием антигипертензивной терапии с включением амлодипина наблюдалось уменьшение гипертрофии левого желудочка путем уменьшения полостей сердца, улучшение систолической функции сердца, снижение выделения паратгормона и кальцитонина, нормализация уровней кальциемии и фосфатемии, уменьшение содержания кальция в эритроцитах.

CLINICAL EFFICACY OF AMLODIPIN IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION – In patients with arterial hypertension (AH) of the II stage was studied the efficacy of amlodipin in complex antyhypertensive treatment. The study demonstrates the decrease of hypertrophy of left ventricle in consequence of reduce of heart chamber, improvement of systolic heart function, decrease of calcitoninum and PTH-hyper-secretion, normalization of levels of calcium and phosphorum, decrease of levels of calcium in erythrocytes.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, амлодипін, паратгормон, кальцитонін, кальцій, фосфор.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, амлодипин, паратгормон, кальцитонин, кальций, фосфор.

**Key words:** arterial hypertension, amlodipin, parathyroid hormone (PTH), calcitoninum, calcium, phosphorum.

**ВСТУП** Антагоністи кальцію (АК) займають одне з провідних місць в терапії різних серцево-судинних захворювань, і зокрема артеріально гіпертензії (АГ). В плацебо-контрольованих дослідженнях АК достовірно зменшували ризик серцево-судинних ускладнень на 28 %, інсульту – на 39 % і серцево-судинно смертності – на 28 %, що співставимо з результатами клінічних досліджень щодо вивчення β-адреноблокаторів чи інгібіторів АПФ [7].

Мембранна концепція патогенезу первинної гіпертензії впливає з того, що основою є порушення структури й іонотранспортної функції клітинних мембран, що проявляється в зниженні їх можливостей підтримувати в цитоплазмі клітин нормальні величини градієнту концентрації важливих іонів (Na, K, Ca, Mg) по відношенню до позаклітинного середовища [10, 14]. Найбільш значимим проявом мембранної недостатності є зсув меж регуляції вільного кальцію в цитоплазмі клітин у сторону більш високих значень [9]. Хронічна акумуляція мітохондріями надлишку цитозольного кальцію служить причиною розвитку стабільно гіпертензії і феномену гіпертрофії міокарда як прояву дефіциту енергії [15].

Згідно з дослідженнями DOPPS, ризик серцево-судинно смертності істотно зростає при рівнях кальцію (Ca) вище 2,63 ммоль/л, а збільшення концентрації фосфору (P) в крові понад 1,63 ммоль/л, асоційоване із зростанням ризику смерті до 1,07 [17].

Антагоністи кальцію можуть втручатися в різні ланки гомеостазу кальцію [1]. Зокрема вони короткочасно впливають на концентрацію іонізованого кальцію у сироватці крові, знижують шляхом підвищення кальційзв'язуючої здатності сироваткових білків [19]. Однак в даний час немає чітких даних про вплив АК на механізми регуляції обміну кальцію, а можливо, і фосфору, зміни їх вмісту в сироватці крові та цитоплазмі, а також на гормональні механізми у хворих на АГ, які регулюють цей обмін. Очевидно, фармакотерапія АК відіграє патогенетичну роль щодо рівнів артеріального тиску, покращання структурно-функціональних властивостей серця, вторинно змінює нейрогуморальну регуляцію.

Тому метою роботи стала оптимізація фармакотерапії АГ шляхом вивчення механізмів впливу амлодипіну на структурно-функціональний стан серця, кальцієво-фосфорний обмін та його гормональну регуляцію.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Дослідження проводили на базі кардіологічного відділення Івано-Франківсько центрально міської клінічної лікарні. Обстежено 55 хворих на АГ II стадії (35 жінок та 20 чоловіків) віком від 23 до 58 років (середній вік –  $(48,09 \pm 1,64)$  років). Діагностику та лікування есенціально артеріально гіпертензії проводили згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги кардіологічним хворим” та рекомендацій Українсько Асоціації кардіологів (2004) і Європейського товариства кардіологів (2007) на підставі скарг, об'єктивних ознак пошкодження органів-мішеней.

Критеріями виключення були гострі чи загострення хронічних запальних захворювань, серцева недостатність ІІБ-ІІІ за класифікацією М. Д. Стражеска – В. Х. Василенка, захворювання щитоподібно і прищитоподібно залоз, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, тяжка супутня патологія, яка здатна змінити фармакокінетику і фармакодинаміку препаратів, що застосовували в процесі дослідження, непереносимість препаратів та відсутність згоди хворих на участь у дослідженні. Хворі були рандомізовані в наступні однорідні щодо віку і статі групи відповідно до лікування:

Перша група (контрольна) – 25 хворих, котрі отримували базисну терапію, що складалася з антигіпертензивних препаратів I ряду (індапамід – 2,5 мг/добу (“ProMed”), еналаприл в середній дозі ( $12 \pm 1,48$ ) мг/добу (“Здоров'я”), кандесартан ( $12,2 \pm 1,31$ ) мг/добу (“Ranbaxy”), аспірин 100 мг/добу (“Stirol”), аторвастатин 10 мг/добу (“KRKA”).

Друга група – 30 хворих, котрі на фоні базисної терапії отримували амлодипін в дозі ( $5,2 \pm 1,15$ ) мг/

добу (в середньому) (ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна).

Добові дози препаратів підбирали індивідуально для отримання оптимального антигіпертензивного ефекту. Обстеження хворих проводили до лікування та через 2 місяці проведеного лікування.

Поряд із загальноклінічними методами обстеження усім хворим стан серцево гемодинаміки вивчали методом ехокардіографії за допомогою ультразвукової системи з доплером LOGIQ 500 (Kranzbuhler) (Німеччина) у М-режимі, шляхом трансторакального доступу. За допомогою розрахункового методу визначали кінцевий діастолічний та кінцевий систолічний об'єм (КДО та КСО) (за таблицями Тейнхольца), товщину міжшлуночково перегородки (МШП), задню стінку лівого шлуночка (ЗсЛШ), у першій стандартній позиції визначали кінцевий діастолічний розмір (КДР) та розміри і об'єм лівого передсердя (ЛП). Фракцію викиду визначали за наступною формулою:

$$ФВ = УО \times 100 / КДО(\%)$$

Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) визначали за формулою згідно із рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії (ASE – convention) [4]:

$$ММЛШ (г) = 0,8 \times 1,04 \times [ ( МШП + КДР + ЗсЛШ )^3 - КДР^3 ] + 0,6$$

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) визначали шляхом ділення ММЛШ на площу поверхні тіла. Ознаками ГЛШ вважали ІММЛШ більше 110 г/м<sup>2</sup> для жінок і більше 125 г/м<sup>2</sup> для чоловіків або ж коли ММЛШ перевищувала 225 г.

Визначення рівня кальцитоніну (КТ) проводили методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "Stat Fax 303 Plus" (USA) із використанням набору реагентів CALCITONIN EIA KIT (USA), паратгормону (ПТГ) – із використанням набору реагентів I-PTH ELISA KIT (USA). Вміст КТ та ПТГ визначали у пг/мл. Визначення рівня кальцію у сироватці крові та в еритроцитах – за допомогою набору "Кальцій-Arsenazo" (Spain), та визначення рівня неорганічного Р у сироватці крові – за допомогою набору "Phosphomolybdate/uv" (Spain) проводили на спектрофотометрі "Спекорд -М40". Вміст кальцію та фосфору визначали у ммоль/л.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою прикладного пакету комп'ютерних програм "Microsoft Excel".

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ** Динаміку показників Ехо-КГ представлено в таблиці 1. Як видно з таблиці, через 2 місяці після лікування під впливом базисно терапі зменшува-

лися ММЛШ та ІММЛШ, відповідно, на 1,3 % та 3,4 % (p<0,05). Одночасно у них зменшувалися розміри ЛП (p<0,05), КСО ЛШ (на 4,6 %, p<0,05) та КДО ЛШ – на 2,4 % (p<0,05). Аналіз динаміки показників структурно-функціональних змін міокарда у хворих другої групи свідчить про подальше достовірне зниження ММЛШ на 3,2 % (p<0,05). Спостерігалось покращання систолічно функції ЛШ – підвищення ФВ ЛШ (з 57,2±0,46) до (59,2±0,69) %, p<0,05) та зменшення КДО ЛШ та КСО ЛШ, відповідно, на 4,3 % та на 5,3 % (p<0,05).

Аналізуючи динаміку структурно-функціональних змін міокарда ЛШ, відмічено позитивний вплив амлодипіну на регрес гіпертрофі ЛШ шляхом зменшення розмірів порожнин серця, ММЛШ, покращання систолічно функції міокарда. Подібні результати представлені в дослідженні P. R. Liebson [16], A. U. Klingbeil et al. [11], Massimo Volpe et al. [12], які відмітили, що після 6-місячного лікування амлодипіном у 73 % хворих мало місце покращання систолічно функції ЛШ та його геометрично перебудови. В. Ю. Лишневская, О. В. Коркушко и соавт. [6] також довели плейотропні ефекти цього препарату (ендотеліопротекторний, антиагрегантний). Регрес гіпертрофі міокарда ЛШ під впливом антагоністів кальцію, очевидно, є результатом х прямо модулюючо ді на кальційзалежні процеси у волоках міокарда [2].

У хворих першої групи рівень ПТГ (табл. 2) у сироватці крові мав тенденцію до зниження з (27,09±4,47) до (22,5±2,22) пг/мл (p>0,05), не досягаючи до рівня здорових. У той час як вміст у сироватці крові КТ під впливом базисно терапі протягом лікування зазнає поступового зниження (у 1,6 раза, p<0,05). У пацієнтів другої групи рівень ПТГ через 2 місяці знижувався в 1,7 раза (p<0,01) і наблизився до рівня здорових; концентрація ж КТ достовірно знижувалася впродовж всього лікування – в 1,51 раза (на 51 %, p<0,05). Концентрація кальцитоніну в умовах зростання АТ була підвищеною, що пов'язано з роллю кальцію у патогенезі артеріально гіпертензії. За даними В. В. Коломієць, О. В. Боброво [5], при курсовому прийомі дигідропіридинних антагоністів кальцію концентрація паратгормону в плазмі крові дещо знижувалася або не змінювалася, а концентрація кальцитоніну – достовірно зменшувалася на 77 % (D. S. Cooper [13]). Однак за даними G. Viber, N. Hernando et al. [18], у спонтанно гіпертензивних щурів після паратиреоидектомії спостерігалася нормалізація АТ.

Через 2 місяці після лікування у хворих першої групи відмічено подальше достовірне зростання вмісту

Таблиця 1. Динаміка структурно-функціональних змін міокарда під впливом різних схем лікування

Показники	Перша група		Друга група	
	до лікування	через 2 місяці	до лікування	через 2 місяці
ММЛШ, г	264,2±2,09	256,3±2,25*	267,5±3,6	242,3±2,16 Д
ІММЛШ, г/мл	137,8±2,02	129,25±2,76°	137,2±1,07	125,1±1,55*
ЛП, см	3,71±0,07	3,46±0,04*	3,7±0,01	3,2±0,04*
ФВ, %	54,3±0,85	55,3±0,36	54,5±0,58	59,2±0,69 Д
КДО ЛШ, мл	139,3±4,28	133,0±0,35	141,1±2,05	129,9±0,74 Д
КСО ЛШ, мл	61,4±2,59	57,7±0,27^	61,3±1,37	53,5±0,35 Д

Примітки: 1. ° p<0,05 порівняно до лікування і через 2 місяці; 2. ^ p<0,05 порівняно до лікування і через 2 місяці; 3. Д p<0,01 порівняно до лікування і через 2 місяці; 4. \* p<0,001 порівняно до лікування і через 2 місяці.

Таблиця 2. Зміни рівнів кальційрегулюючих гормонів, кальцію в сироватці крові та еритроцитах, фосфору під впливом різних схем лікування

Показники	Перша група		Друга група	
	до лікування	через 2 місяці	до лікування	через 2 місяці
Паратгормон, пг/мл	27,09±4,47	22,5±2,22	38,66±2,68	22,2±2,12 Д
Кальцитонін, пг/мл	100,33±10,62	62,05±3,71*	84,16±8,29	43,68±5,48 Д
Кальцій у сироватці, ммоль/л	2,27±0,01	2,35±0,01*	2,3±0,04	2,48±0,01 Д
Кальцій в еритроцитах, ммоль/л	2,39±0,01	2,32±0,01*	2,41±0,03	2,29±0,01 Д
Фосфор у сироватці крові, ммоль/л	0,94±0,02	0,97±0,01	1,09±0,04	0,99±0,03*

Примітки: 1. \*  $p < 0,05$  порівняно до лікування і через 2 місяці; 2. Д  $p < 0,01$  порівняно до лікування і через 2 місяці.

кальцію у сироватці крові в 1,02 раза ( $p < 0,05$ ) при відсутності змін його концентрації в еритроцитах. Рівень Р через 2 місяці дещо зріс, хоча ця динаміка була недостовірною (табл. 2). Під впливом антигіпертензивно терапі з включенням амлодипіну через 2 місяці лікування відмічено подальше достовірне зростання рівня кальцію у сироватці крові ( $p < 0,001$ ) та зменшення його концентрації в еритроцитах ( $p < 0,05$ ). Рівень фосфору у сироватці крові достовірно зріс (з  $0,89 \pm 0,03$ ) до ( $0,99 \pm 0,03$ ) ммоль/л,  $p < 0,05$ , залишаючись незмінним впродовж лікування.

Згідно з дослідженням DOPPS, ризик серцево-судинно смертності істотно зростає при рівнях кальцію (Ca) вище 2,63 ммоль/л, а збільшення концентрації фосфору (P) крові понад 1,63 ммоль/л асоційоване із зростанням ризику смерті до 1,07 [17]. За даними Е. П. Свищенко, Е. А. Ярынкиной, Л. С. Мхитарян, Э. И. Казимирко [3], було виявлено зниження рівня кальцію в еритроцитах під впливом антагоністів кальцію та інгібіторів АПФ, а також відсутність цих змін під впливом антагоністів рецепторів ангіотензину II, зокрема, лозартану. Згідно з дослідженнями SYSTEUR, HOT, лікування хворих на ГХ АК дигідропіридинового ряду дає змогу значно знизити ризик серцево-судинних ускладнень і смертності внаслідок порушення мозкового кровообігу. Дія антагоністів кальцію при цьому зумовлена прямою блокадою вольтажзалежних кальцієвих каналів у мембрані клітин, що сприяє зменшенню потрапляння цього іона у цитоплазму [8, 20].

**ВИСНОВОК** Під впливом антигіпертензивно терапі з включенням амлодипіну спостерігали зменшення гіпертрофі лівого шлуночка шляхом зменшення порожнин серця, покращання систолічно функції серця, зниження виділення паратгормону та кальцитоніну, нормалізація рівнів кальцієм та фосфатемі, зменшення вмісту кальцію в еритроцитах.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Архипов В. Сочетание антагонистов кальция и ингибиторов АПФ у больных артериальной гипертензией / В. Архипов // Врач. – 2007. – № 8. – С. 62–64.
- Булкина О. С. Гипертрофия миокарда левого желудочка как модифицируемый фактор риска: новые возможности коррекции / О. С. Булкина, К. А. Талицкий, Ю. А. Карпов // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 68–72.
- Влияние лозартана на нейрогуморальный профиль артериальной гипертензии и уровень внутриклеточного кальция / Е. П. Свищенко, Е. А. Ярынкина, Е. С. Мхитарян, Э. И. Казимирко // Украинский кардиологический журнал. – 1998. – № 3. – С. 33–36.
- Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и её распространенность / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, М. Н. Алехин [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 10. – С. 99–104.

5. Коломієць В. В. Есенціальна гіпертензія і гомеостаз кальцію. / В. В. Коломієць, О. В. Боброва. – К. : Четверта хвиля, 1998. – 196 с.

6. Комбинированная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста / В. Ю. Лишнева, О. В. Коркушко, Л. А. Бодрецкая [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 1 (8). – С. 81–85.

7. Оценка гипотензивной и противоишемической эффективности комбинации дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / Б. Г. Искендеров, Л. Ф. Бурмистрова, Н. В. Беренштейн [и др.] // Клиническая медицина. – 2006. – № 11. – С. 52–56.

8. Павлова О. О. Вплив блокади протекнінази С на зміни  $Ca^{2+}$  чутливості скоротливого апарату судинних гладеньких м'язів при вазоспастичних станах різного генезу / О. О. Павлова // Український терапевтичний журнал. – 2004. – № 3. – С. 41–45.

9. Постнов Ю. В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии / Ю. В. Постнов // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 4–11.

10. Рудык Ю. С. Антагонисты кальция в свете доказательной медицины / Ю. С. Рудык // Здоров'я України. – 2008. – № 12(193). – С. 23–24.

11. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A. U. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus [et al.] // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115, № 1. – P. 41–46.

12. Comparison of the blood pressure-lowering effects and tolerability of Losartan- and Amlodipine-based regimens in patients with isolated systolic hypertension / Massimo Volpe, Zhu Junren, Thomas Maxwell [et al.] // Clinical Therapeutics. – May 2003. – Vol. 25, Issue 5. P. 1469–1489.

13. Cooper D. S. Thoughts on prevention of thyroid disease in the United States / D. S. Cooper, E. C. Ridgway // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 925–929.

14. Ichas F. Mitochondria are excitable organelles capable of generativity and conveying electrical and calcium signals / F. Ichas, L. S. Jonanilla, J. P. Mazat // Cell. – 1997. – № 89. – P. 1145–1153.

15. Incremental value of ultrasonic tissue characterization (backscatter) in the evaluation of left ventricular myocardial structure and mechanics in essential arterial hypertension / Vitantonio Di Bello, Davide Giorgi, Enrica Talini [et al.] // Circulation. J. of the American heart association. – Jan 2003. – Vol. 7. № 14. – P. 74–80.

16. Liebson P. R. Блокатори кальцієвих каналів у спектрі антигіпертензивних середників / P. R. Liebson // Медицина світу. – 2007. – Т. XXII, № 3. – С. 199–208.

17. Molecular characteristics of phosphate transporters and their regulation / N. Hernando, I. Foster, J. Biber, H. Murer // Exp. Nephron. – 2000. – Vol. 8. – P. 366–375.

18. Parathyroid hormone-mediated regulation of renal phosphate reabsorption / G. Biber, N. Hernando, M. Traebert [et al.] // Nephron. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 29. – P. 29–30.

19. Schmitt Claus Peter. Calcium, Calcium regulatory hormones, and Calcimimetics: Impact on Cardiovascular Mortality / Claus Peter Schmitt, Tobias Odenwald, Eberald Ritz // J. Am. Soc. Nephron. – 2006. – Vol. 17. – P. 78–80.

20. Short-term electrophysiological effects of losartan, bisoprolol, amlodipine, and hydrochlorothiazide in hypertensive men / K. Porthan, M. Viitasalo, T. P. Hiltunen [et al.] // Annals of Medicine. – 2008. – Jun. 18. – P. 1–9.

Отримано 09.03.11