

# Ефективність S-амлодипіну (Семлопіну) у пацієнтів із гіпертонічною хворобою

В.К. Серкова, Н.Ю. Осовська, І.А. Поліщук

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** Наведено результати вивчення особливостей профілю артеріального тиску, стану вегетативної нервової системи і спектра порушень ритму серця у 30 пацієнтів із гіпертонічною хворобою I–II стадії. Встановлено нормалізуючий вплив монотерапії S-ізомером антагоніста кальцію амлодипіну (Семлопіну) на показники артеріального тиску у поєднанні з позитивними тенденціями щодо структурних і гемодинамічних показників лівого шлуночка. Зменшення вираженості проявів вегетативного дисбалансу сталося за рахунок підвищення тону парасимпатичної нервової системи, що зумовило зниження нічної аритмічної активності.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, антагоністи кальцію, S-ізомер, амлодипін, Семлопін.

## Вступ

Антагоністи кальцію (АК) — це хімічно і фармакологічно різноманітна група засобів, які діють шляхом регулювання входу іонів кальцію через мембрану клітин (Арсеньєва К.Е., 2009). На клітинному рівні АК діють, насамперед, пригнічуючи вхід іонів кальцію через потенціалзалежні кальцієві канали. Цей ефект відповідає за здатність АК знижувати систолічний артеріальний тиск (АТ), сприяє їх антиатерогенним і кардіопротекторним властивостям. Перевагами тривалого застосування АК є зменшення зумовленої артеріальною гіпертензією (АГ) гіпертрофії судинної стінки і гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) з поліпшенням його діастолічної функції (Дядьк А.І. і соавт., 2008). L-Тип кальцієвих каналів відповідає за деполаризаційно-індукований вхід іонів кальцію всередину багатьох клітин і тому відіграє основну роль під час запуску скорочення серцевого і гладких м'язів. Завдяки високій концентрації в ліпідних мембранах, великій тривалості та повільному початку дії, застосування саме дигідропіридинової АК є найбільш обґрунтованим для терапії АГ.

Найширше застосування в лікуванні серцево-судинних захворювань на сьогодні набув представник групи дигідропіридинових АК амлодипін. Ефективність застосування амлодипіну для лікування серцево-судинних захворювань доведена теоретично і підтверджена багатою практикою. Результати декількох крупних рандомізованих клінічних досліджень переконливо свідчать про зниження частоти розвитку серцево-судинних подій на фоні лікування амлодипіном. Такі дані отримані як при порівнянні амлодипіну з плацебо, так і з препаратами інших класів, а також при застосуванні амлодипіну у складі моно- і комбінованої терапії (Воронков Л.Г., 2007; Дядьк А.І. і соавт., 2008).

У дослідженнях VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering

Arm) і ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) підтверджена ефективність і безпека застосування амлодипіну при лікуванні АГ та ішемічної хвороби серця (ІХС).

Антигіпертензивна ефективність монотерапії амлодипіном при м'якій і помірній АГ відповідає такій для інших базисних антигіпертензивних препаратів. На фоні терапії спостерігається стійке покращання показників добового профілю АТ, при тривалому застосуванні розвивається регресія ГЛШ. Одним із важливих ефектів препарату, підтвердженим у ряді крупних досліджень, є зниження ризику розвитку мозкових інсультів у осіб з АГ. Амлодипін добре комбінується зі всіма групами препаратів, що застосовують у кардіологічній практиці, включаючи діуретики, блокатори β-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, сартани, серцеві глікозиди, статини, антитромбоцитарні засоби, антагоністи альдостерону, нітрати. При ІХС амлодипін застосовують у хворих зі стабільною і варіантною стенокардією, включаючи післяінфарктних пацієнтів, осіб із хронічною серцевою недостатністю, цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю (Дядьк А.І. і соавт., 2008).

Дані про високий рівень серцево-судинної та загальної безпеки і позитивний вплив на серцево-судинний прогноз широко представлені для традиційного амлодипіну, який є класичною «сумішшю» R- і S-ізомерів. Однак встановлено, що здатність блокувати кальцієві канали L-типу належить переважно лівообертальному енантіомеру (Лутай М.І. і соавт., 2009). Вивчення фармакокінетики амлодипіну показало, що при приєднанні до дигідропіридинових рецепторів стереоселективний зв'язок з S-ізомером був у 1000 разів сильнішим, ніж із R-ізомером (Zhang X.P. et al., 2002; Арсеньєва К.Е., 2009).

Стереоселективність рецепторів до S- і R-ізомерів пояснює відмінності у кліренсі, біодоступності й клінічній активності пре-

парату. Застосування чистого лівообертального фармакологічно активного S-ізомеру амлодипіну замість рацемічної суміші має важливі переваги, адже необхідна доза і системна токсичність можуть бути зниженими (Арсеньєва К.Е., 2008).

Вазодилативні властивості амлодипіну властиві його S-енантіомеру. Проте R-енантіомер, будучи неактивним, як АК, не є повністю фармакологічно інертним (Patil P.A., Kothekar M.A., 2006). Діючи через кінінзалежні механізми, R-енантіомер амлодипіну викликає надмірний синтез оксиду азоту клітинами ендотелію (Zhang X.P. et al., 2002). Надмірна дилатація прекапілярних сфінктерів, що виникає при цьому, порушує прекапілярний постуральний вазоконстрикторний рефлекс — фізіологічний механізм, що запобігає розвитку набряків тканин нижніх кінцівок у вертикальному положенні. Вважають, що саме наявність R-енантіомеру в рацематі амлодипіну зумовлює розвиток найбільш характерної для препарату побічної реакції — периферичних набряків, які мають дозозумовлений характер і можуть погіршувати якість життя пацієнта (Коваленко В.Н. і соавт., 2008; Лутай М.І. і соавт., 2009).

Фармацевтична індустрія на сьогодні володіє широким спектром доступних методів, використання яких в експериментальному синтезі й великомасштабному виробництві сприяє новим можливостям дослідження лікарських засобів. Сучасні методи дозволяють отримувати в чистому вигляді певні ізомери й вибирати серед них ті, яким притаманні найбільш виражені терапевтичні ефекти у поєднанні з найнижчою токсичністю. Одним із перших лівообертальних ізомерів у кардіології з'явився і позитивно зарекомендував себе S-амлодипін.

Мета роботи — вивчення впливу монотерапії S-амлодипіном (Семлопіном, «Кусум Фарм», Суми, Україна) на основні показники добового профілю АТ, внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності ритму серця (ВРС) та процесів реполяризації ЛШ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) I–II стадії.

### Об'єкт і методи дослідження

У дослідження було включено 30 пацієнтів з GX I–II стадії та підвищенням AT I–II ступеня, серед яких було 20 (66,7%) чоловіків та 10 (33,3%) жінок. Середній вік пацієнтів становив  $48,6 \pm 1,6$  року. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною АГ. Лікування проводили препаратом Семлопіном у добовій дозі 2,5–5 мг на добу в 1 прийом. Термін лікування становив 3 міс.

Динамічне спостереження за станом внутрішньосерцевої гемодинаміки проводили на підставі трансторакальної ехокардіографії та доплерографії за допомогою ехокардіографа «My Lab 25» (Італія). Для оцінки стану ЛШ та систолічної функції визначали кінцево-сistolічний (КСР, КСО) і кінцево-діастолічний (КДР, КДО) розміри та об'єми за стандартною методикою (American Society of Echocardiography Committee on Standards, 1989), фракцію викиду (ФВ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШГд) та задньої стінки ЛШ у діастолі (ТЗСЛШд), ударний об'єм (УО) за стандартною розрахунковою методикою, поперечний розмір лівого передсердя (ЛП). Розраховували масу міокарда (ММЛШ) та індекс маси міокарда (ІММЛШ) ЛШ за рекомендаціями Американської спілки ехокардіографістів (American Society of Echocardiography Committee on Standards — ASE). Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за даними доплерокардіографії в імпульсному режимі. Визначали такі показники трансмітрального кровотоку: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення (VE), пізнього діастолічного наповнення (VA) та їх співвідношення (VE/VA), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (Tdec) та час ізоволюметричного розслаблення (IVRT). Типи діастолічної дисфункції ЛШ визначали за рекомендаціями Робочої групи Європейського товариства кардіологів (Kindermann M., 2007).

Холтерівське моніторування електрокардіограми (ХМЕКГ) проводили в амбулаторних та стаціонарних умовах за допомогою апарату 3225 «ДІАКАРД» (АОЗТ «Сольвейг», Україна). Запис ЕКГ під час моніторування був безперервний у 3 відведеннях, які відповідали стандартним відведенням II, V<sub>2</sub> та V<sub>5</sub>. Під час моніторування хворі дотримувалися рухливого режиму, який відповідав повсякденному рівню фізичного навантаження. Аналіз порушень ритму та відхилень сегмента ST щодо ізолінії проводився автоматично, відповідно до загальноприйнятих критеріїв.

Визначали такі показники: частоту серцевих скорочень (ЧСС) за добу, циркадний індекс (ЦІ), загальну кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ) за добу, клас ШЕ за класифікацією Лауна, загальну кількість надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) за добу, відношення кількості нічних та денних екстрасистол (ШЕакт/ШЕпас, НШЕпас/НШЕакт), наявність епізодів шлуночкових та надшлуночкових пароксизмів, середню кількість епізодів депресії сегмента ST протягом доби та їхню сумарну добову тривалість.

Амбулаторне добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили із застосуванням апарату

та АВРМ-04 («Mediteh», Угорщина). Інтервали між вимірюваннями становили 15 хв (з 07:00 до 22:00) та 30 хв (з 22:00 до 07:00). Оцінювали такі показники: середній добовий систолічний АТ (САТ/доб.), середній добовий діастолічний АТ (ДАТ/доб.), індекс часу підвищення систолічного та діастолічного АТ (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ) — «навантаження тиском», тобто частка вимірювань АТ від їх загальної кількості, при яких значення АТ перевищували нормальні величини (вдень — 140/90 мм рт. ст.; вночі — 120/80 мм рт. ст.), добові індекси АТ (ДІ САТ, ДІ ДАТ), варіабельність САТ та ДАТ за добу (ВАР САТ, ВАР ДАТ), швидкість ранкового підйому (ШРП САТ, ШРП ДАТ) з 05:00 до 10:00, яку розраховували як різницю між максимальним та мінімальним значеннями. Аналіз показників ДМАТ проводили згідно з рекомендаціями Європейської кардіологічної спілки (O'Brien E. et al., 2005).

Оцінку показників добової ВРС проводили за допомогою ХМЕКГ. Обробку даних виконували на основі системи аналізу ВРС «HRV», яка входить до складу холтерівських систем моніторування ЕКГ «Діакард» виробництва фірми «Сольвейг» (Україна). Відповідно до рекомендацій вивчали часові й частотні показники ВРС: стандартне відхилення NN (normal-toppal) інтервалу (SDNN), частку сусідніх NN-інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50), квадратний корінь суми квадратів різниць тривалості сусідніх інтервалів NN (RMSSD), потужність у діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц) (LF), потужність спектра високочастотного компонента (0,15–0,4 Гц) (HF), відношення LF/HF. При оцінці отриманих даних використовували норми зазначених показників ВРС відповідно до рекомендацій робочої групи Європейської кардіологічної спілки та Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; O'Brien E. et al., 2005).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами параметричної та непараметричної статистики. У вибірках із нормальним розподілом даних результати наведені у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  — середня величина,  $m$  — математична похибка середньої. Порівняння результатів проведено за параметричним методом лінійних контрастів із використанням критерію Шеффе. У вибірках із розподілом даних, відмінним від норми, результати представлені у вигляді Med (kvar<sub>1</sub>; kvar<sub>3</sub>), де Med — медіана, kvar<sub>1</sub> та kvar<sub>3</sub> — 1 і 3 квартилі відповідно. Порівняння результатів проведено за непараметричним — медіанним методом. Оцінка нормальності розподілу проведена за методом Шапіро — Вілкокса і Ліллієфорса. Порівняння відносних величин проведено за допомогою критерію  $\chi^2$ .

### Результати та їх обговорення

Одним з основних показників ефективності лікування будь-якої хвороби є покращання якості життя пацієнта, яка, насамперед, визначається зменшенням скарг. Нами встановлено, що під впливом монотерапії

Семлопіном вже через 2–3 тиж більшість пацієнтів відзначали покращання самопочуття, зменшення епізодів головного болю, слабкості, запаморочення. Через 3 міс лікування відбулося достовірне зменшення кількості пацієнтів, що скаржилися на кардіалгію — на 40%, задишку — 30%, серцебиття — 60%, головний біль — 26,7%. У жодного пацієнта після лікування не відзначали запаморочень. Пастозність стоп до лікування виявлено у 5 (16,7%) пацієнтів. У 1 (20%) пацієнта із 5 на фоні ожиріння II ступеня відзначено збільшення набряків до нижньої третини гомілок, що не потребувало зниження дози препарату внаслідок відсутності акцентування пацієнта на цьому стані. У жодного пацієнта без набряків до початку лікування не відзначено їх появи на фоні лікування.

Показники добового профілю АТ, отримані при моніторуванні, значно відрізняються від величин «офісного» АТ на прийомі у лікаря, що підтверджується численними дослідженнями. Середні показники ДМАТ, отримані в амбулаторних умовах, та їх підвищення позитивно корелюють із наявністю та ступенем вираженості таких уражень органів-мішеней, як ГЛШ, серцева недостатність, нефропатія, ретинопатія, а також із такими життєво небезпечними ускладненнями АГ, як інсульт та інфаркт міокарда (Staessen J.A. et al., 1996; Dep Hond E. et al., 2003).

У пацієнтів із GX та підвищенням АТ I–II ступеня середньодобові значення САТ і ДАТ помірно перевищували рекомендовані норми для ДМАТ (O'Brien E. et al., 2005) (табл. 1), що в середньому у групі становило 138/92 мм рт. ст. Під впливом 3-місячного лікування Семлопіном середньодобові значення САТ і ДАТ знизилися достовірно на 10–11%, що є достатнім результатом, зважаючи на їх вихідний невисокий підйом ( $p < 0,05$ ). Перевищення рекомендованих норм після лікування не спостерігали у жодного пацієнта.

Показники ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, що відображають добове «навантаження тиском» і характеризують тривалість підвищення АТ протягом доби більш точно, ніж середні значення АТ, характеризують гіпербаричне навантаження на органи-мішені. Численні дослідження довели, що тривалість підвищення АТ є важливішим фактором ризику серцево-судинних ускладнень: встановлено більш тісний кореляційний зв'язок між ІММЛШ, максимальною швидкістю наповнення ЛШ та індексом ЛПЗ ІЧ, ніж із середніми та абсолютними показниками АТ (White W.B. et al., 1990). Під впливом монотерапії Семлопіном відбулося зниження цих показників майже у 2 рази (98,8 та 91,6% відповідно;  $p < 0,01$ ). Нормалізація ІЧ САТ і ДАТ в результаті лікування Семлопіном є суттєвим позитивним результатом, що впливає на прогноз захворювання.

У формуванні ВАР САТ і ВАР ДАТ беруть участь багато систем організму, проте домінуючу роль відводять центральним нервовим механізмам — добовий періодичності збудження і гальмування в корі головного мозку. На системному рівні у формуванні коливань АТ відіграє роль варіабельність загального периферичного

опору судин, серцевого викиду, ЧСС, на регіонарному — зміна протягом доби потреби в кровопостачанні головного мозку та інших органів. На молекулярному рівні на ВАР АТ впливає циркадна активність баро- і хеморецепторів,  $\alpha$ - і, особливо,  $\beta$ -адренорецепторів. У 75% хворих із ГХ спостерігають підвищену ВАР АТ у нічний час, яка знижується в міру прогресування хвороби і ураження органів-мішеней. Дослідження ролі ВАР АТ показали, що її підвищення має тісні кореляційні залежності з тяжкістю АТ, раннім розвитком ГЛШ та його діастолічної дисфункції, а також ретинопатії (Miao C.Y., Su D.F., 2002; Дзяк Г.В. и соавт., 2003).

Таким чином, є всі підстави розглядати підвищену ВАР АТ як незалежний фактор ризику ураження органів-мішеней і розвитку ускладнень при АГ. Проведене нами лікування Семлопіном зумовило достовірне зниження ВАР САТ і ВАР ДАТ на 50,0 та 71,4% відповідно ( $p < 0,01$ ). Більш суттєвий вплив на ВАР ДАТ, ймовірно, пов'язаний із притаманною всім АК периферичною вазодилатацією, яка сприяє зниженню саме ДАТ.

Взаємозв'язок недостатнього нічного зниження АТ, відображеного показником ДІ САТ та ДІ ДАТ, чітко показав, що ступінь нічного зниження АТ є сильним і незалежним предиктором смертності. На сьогодні встановлено позитивний зв'язок між нічною АГ і вираженістю мікроальбумінурії, тобто розвитком нефропатії. У проведеному нами дослідженні на фоні лікування показники ДІ АТ не зазнали будь-якого впливу, що, ймовірно, пов'язано з тим, що в дослідженні ввійшли пацієнти з підвищенням АТ І–ІІ ступеня, серед яких домінували «діппери».

Фремінгемське дослідження, яке вважають за еталон епідеміологічних досліджень, виявило значення ранкового підйому АТ у виникненні таких ускладнень АГ, як інсульт, інфаркт міокарда і раптова смерть, ризик яких на 70% був вищий у ранковий час порівняно з іншими періодами доби. В результаті лікування Семлопіном через 3 міс отримано достовірне зниження швидкості ранкового підйому ШРП САД і ШРП ДАД майже на 67,5 і 33,0% відповідно ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Таким чином, нормалізація внаслідок лікування Семлопіном майже всіх показників ДМАТ є істотним позитивним результатом, який сприяє, в першу чергу, покращанню віддаленого прогнозу захворювання, тобто запобігає ускладненню АГ.

За даними ХМЕКГ за 3 міс лікування не визначили будь-якого впливу Семлопіну на середньодобову ЧСС. При цьому відзначено невелике, але достовірне зменшення ЦІ, тобто відношення середньоденної до середньонічної ЧСС (1,26 проти 1,32 відповідно;  $p < 0,01$ ). Це співпало із достовірним зростанням показника ВРС HF (589 проти 631 мс;  $p < 0,01$ ), що відображає зростання тону парасимпатичної автономної нервової системи (АНС) (див. табл. 2). Зростання тону парасимпатичної АНС відзначили також у достовірному зменшенні співвідношення LF/HF — основного показника співвідношення активності симпатичної та парасимпатичної АНС ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 1

Динаміка показників ДМАТ у пацієнтів з ГХ І–ІІ стадії під впливом лікування Семлопіном

Показник	До лікування	Через 3 міс	Динаміка, %	p
САТ/доб., мм рт. ст.	138 (130–148)	127 (120–129)	-11,6	<0,001
ДАТ/доб., мм рт. ст.	92 (88–100)	82 (80–88)	-10,6	<0,001
ІЧ САТ, %	46 (22–58)	24 (13–30)	-98,8	<0,001
ІЧ ДАТ, %	38 (28–60)	18 (14–29)	-91,6	<0,001
ВАР САТ, мм рт. ст.	9 (7–12)	6 (4–8)	-50,0	<0,001
ВАР ДАТ, мм рт. ст.	10 (7–12)	6 (4–9)	-71,4	<0,001
ДІ САТ, %	14 (10–18)	14 (10–18)	—	—
ДІ ДАТ, %	12 (11–17)	11 (11–14)	-1,8	>0,05
ШРП САТ, мм рт. ст.	11 (8–12)	6 (4–8)	-67,5	<0,001
ШРП ДАТ, мм рт. ст.	9 (6–12)	7 (2–10)	-33,0	<0,001

Табл. 1–3: порівняння результатів дослідження до та після лікування проведено за допомогою t-критерію Стьюдента для зв'язаних вибірок; порівняння відносних величин проведено за допомогою критерію  $\chi^2$ .

Таблиця 2

Динаміка показників ХМЕКГ у пацієнтів з ГХ І–ІІ стадії під впливом лікування Семлопіном

Показник	До лікування	Через 3 міс	Динаміка, %	p
SDNN, мс	52 (46–60)	49 (44–55)	-1,7	>0,05
RMSSD, мс	43 (38–48)	43 (39–45)	-2,4	>0,05
pNN50, %	39 (31–48)	40 (36–49)	+1,1	>0,05
LF, мс <sup>2</sup>	1242	1220	-0,1	>0,05
	(1213–1290)	(1200–1290)		
HF, мс <sup>2</sup>	589 (543–600)	631 (570–640)	+7,1	<0,01
LF/HF, ум. од.	2,16 (2,05–2,28)	1,93 (1,87–2,03)	-10,7	<0,01
Середня ЧСС, уд./хв	73 (68–80)	72 (66–78)	-0,04	>0,05
ЦІ	1,26 (1,18–1,30)	1,32 (1,20–1,40)	+4,8	<0,01
Кількість хворих з ШЕ	30 (100%)	28 (93,3%)	-6,7	>0,05
Загальна кількість ШЕ на добу	273 (152–900)	152 (59–407)	-48,3	<0,01
Клас ШЕ	1 (1–2)	0 (0–1)	-100	<0,01
ШЕпас/ШЕакт	0,33 (0,28–0,51)	0,61 (0,54–1,0)	+84,9	<0,01
Кількість хворих з НШЕ	30 (100%)	30 (100%)	—	—
Загальна кількість НШЕ на добу	810 (290–1002)	485 (184–900)	-36,2	<0,01
НШЕпас/НШЕакт	0,12 (0,1–0,41)	0,21 (0,17–0,51)	+66,7	<0,01
Кількість хворих із кардіалгією	11 (36,7%)	4 (13,3%)	-23,4	<0,01
Кількість хворих з епізодами зміщення ST	12 (40,0%)	5 (16,7%)	-23,3	<0,01
Сумарний час ішемії, с	44 (27–116)	0 (0–29)	-130,0	<0,01

Таблиця 3

Динаміка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів з ГХ І–ІІ стадії під впливом лікування Семлопіном

Показник	До лікування	Через 3 міс	Динаміка, %	p
КДР, мм	49 (45–51)	46 (44–52)	-4,3	<0,01
КСР, мм	33 (29–38)	30 (27–33)	-9,0	<0,01
КДО, мм	113 (93–130)	99 (88–130)	-10,0	<0,01
КСО, мм	44 (32–62)	35 (27–44)	-24,7	<0,01
ФВ, %	61 (57–64)	65 (62–68)	+6,2	<0,01
УО, мл/м <sup>2</sup>	69 (58–80)	68 (55–85)	-0,7	>0,05
ЛП, мм/м <sup>2</sup>	36 (31–43)	35 (30–40)	-3,8	<0,01
ТЗСЛШд, мм	12 (11–12)	11 (10–11)	-9,1	<0,01
ТМШПд, мм	11 (10–12)	10 (10–12)	-2,1	<0,01
ММЛШ, г	220 (161–270)	189 (150–239)	-14,9	<0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	114 (88–134)	101 (81–114)	-14,8	<0,01
ВТС, од.	0,45 (0,43–0,51)	0,43 (0,41–0,49)	-4,7	<0,01
VE/VA	1,42 (0,80–2,10)	1,30 (1,00–1,90)	-2,5	>0,05
T <sub>рег</sub> , мс	161 (154–181)	145 (138–160)	-6,3	<0,01
IVRT, мс	170 (155–190)	167 (155–171)	-1,2	>0,05

Майже у всіх хворих відзначали наявність НШЕ та ШЕ протягом доби. На фоні лікування кількість НШЕ достовірно зменшилася на 36,2%, ШЕ — на 48,3%. Також зменшився і клас ШЕ за Лауном ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 2). Слід зазначити, що під впливом лікування в 1,75–1,8 раза зросли співвідношення НШЕпас/НШЕакт та ШЕпас/ШЕакт, що, ймовірно, є наслідком зростання тону парасимпатичної АНС, що, у свою чергу, сприяло пригніченню нічної аритмічної активності.

Підвищення активності парасимпатичних АНС на фоні доведеної в численних дослідженнях активації симпатoadреналової системи у хворих на ГХ, якому певною мірою сприяють також АК, є визначальним результатом лікування Семлопіном, що відображає відсутність у цього препарату суттєвого активуючого впливу на симпатoadреналову систему, який є у звичайного

амлодипіну. Ймовірно, Семлопін викликає фізіологічне зростання тону парасимпатичної АНС у відповідь на нейрогуморальну активацію на фоні ГХ, що опосередковано викликає антиаритмічну дію препарату.

У хворих на ІХС амлодипін має доведену коронародилатуючу дію, знижує загальний периферичний опір судин і постнавантажання на ЛШ, зменшує споживання кисню міокардом (Воронков Л.Г., 2007; Дядик А.И. и соавт., 2008). Крім того, амлодипін виявляє самостійну антиатеросклеротичну дію. Клінічні ефекти цього препарату при ІХС включають зменшення кількості, інтенсивності й тривалості ангінальних епізодів та епізодів безбольової ішемії міокарда, при цьому антиангінальна дія більш виражена порівняно з рядом інших АК. Амлодипін також сприяє зниженню ризику розвитку коронарних ускладнень у пацієнтів із ІХС.

У проведеному нами дослідженні під впливом Семлопіну суттєво достовірно (з 36,7 до 13,3%) зменшилася кількість хворих із кардіалгією, що супроводжувалося зменшенням кількості хворих з епізодами зміщення сегмента ST за даними ХМЕКГ на 23,3% ( $p < 0,01$ ). При цьому більше ніж у 2 рази зменшився сумарний добовий час ішемії ( $p < 0,01$ ). Таким чином, Семлопін виявляє також антиангінальні властивості, які зумовлюють зменшення кількості й тривалості епізодів патологічного зміщення сегмента ST у пацієнтів із ГХ.

Органопротекторний ефект лівообертальних ізомерів амлодипіну у дослідженні продемонстровано впливом Семлопіну на структурно-функціональні показники міокарда у пацієнтів із ГХ. Отримані результати свідчать про достовірне зменшення КДО на 10% та КСО — майже на 25% з невеликим, але достовірним зростанням ФВ на 6,2% ( $< 0,01$ ) (табл. 3). Зменшення практично на 15% ММЛШ та ІММЛШ на фоні 3-місячного лікування Семлопіном відбулося як за рахунок зменшення його порожнини, так і за рахунок зменшення безпосередньо товщини стінок ЛШ, що відобразилося у достовірному зниженні показника відносної товщини стінок (ВТС). Отже, за 3 міс лікування відбувся регрес ГЛШ із покращанням його систолічної функції.

Діастолічну дисфункцію ЛШ (ДДЛШ) I типу (за типом порушення розслаблення) спостерігали у 33,3% пацієнтів. Через 3 міс лікування ДДЛШ I типу визначали лише у половини цих хворих. Загалом Семлопін сприяв зменшенню часу децелерації на фоні тенденції до зменшення співвідношення раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ, що можна розглядати як певне покращання розслаблення міокарда ЛШ в діастолу (див табл. 3). Зникнення у половини пацієнтів інструментальних ознак ДДЛШ, ймовірно, стало причиною незначного, але достовірного зменшення порожнини ЛП за рахунок зниження кінцево-діастолічного АТ у ЛШ.

Таким чином, монотерапія лівообертальним амлодипіном Семлопіном в дозі 2,5–5 мг/добу в 1 прийом протягом 3 міс у пацієнтів зі ГХ I–II стадії та підвищенням АТ I–II ступеня сприяла нормалізації добового профілю АТ, що характеризувалося зниженням середньодобових цифр АТ, ІЧ, швидкості ранкового підйому і ВАР САТ і ДАТ. Відзначені зміни асоціювалися зі зменшенням ГЛШ та покращанням як його систолічної, так і діастолічної функції. Зменшення під впливом Семлопіну частоти переважно нічних ШЕ та НШЕ на фоні зростання тону парасимпатичної АНС, а також покращання процесів реполяризації у вигляді зменшення кількості й тривалості патологічного зміщення сегмента ST є підставою для рекомендації щодо застосування Семлопіну у осіб з ГХ, екстрасистолією та кардіалгією. Семлопін в дозі 2,5–5 мг/добу добре переноситься пацієн-

тами, позитивно впливає на якість їх життя і не викликає розвитку периферичних набряків, які б змусили знизити дозу або відмінити лікування.

## Література

- Арсеньєва К.Е.** (2008) S(-)-амлодипин: новые возможности фармакотерапии артериальной гипертонии. Российский медицинский журнал (РМЖ), 16(21): 1466–1496.
- Арсеньєва К.Е.** (2009) Применение амлодипина в кардиологической практике. Российский медицинский журнал (РМЖ), 17(8): 610–613.
- Воронков Л.Г.** (2007) Клиническое использование хиральных молекул как новое направление в кардиоваскулярной медицине. Здоров'я України, 21(1): 31–32.
- Дзяк Г.В., Коваль Е.А., Колесник Т.В. и др.** (2003) Ренин-ангиотензиновая система (РАС) и гипертрофия левого желудочка: возможности предотвращения и обратного развития с помощью ингибиторов АПФ. Укр. кардиол. журн., 6: 67–78.
- Дядык А.И., Багрий А.Э., Щукина Е.В. и др.** (2008) Применение S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Здоров'я України, 23(2): 54–55.
- Коваленко В.Н., Воронков Л.Г., Лутай М.И.** (2008) Оптическая изомерия: новое слово в кардиологии. Здоровье Украины, 5: 8–15.
- Лутай М.И., Лысенко А.Ф., Моисеев О.И.** (2009) Использование оптических изомеров известных сердечно-сосудистых средств — путь к повышению их эффективности и переносимости. Укр. кардиол. журн., 4 (<http://www.ukrcardiol.org/journal.php/article/374>).
- American Society of Echocardiography Committee on Standards** (1989) Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. J. Amer. Soc. Echo., 2: 358–367.
- Den Hond E., Staessen J.A.; APTH investigators; THOP investigators** (2003) Relation between left ventricular mass and systolic blood pressure at baseline in the APTH and THOP trials. Blood Press. Monit., 8(4): 173–175.
- Kindermann M.** (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 28(21): 2686.
- Miao C.Y., Su D.F.** (2002) The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation. J. Hypertens., 20(9): 1865–1872.
- O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring** (2005) Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. J. Hypertens., 23(4): 697–701.
- Patil P.A., Kotheekar M.A.** (2006) Development of safer molecules through chirality. Indian J. Med. Sci., 60: 427–437.
- Staessen J.A., Bieniaszewski L., O'Brien E.T. et al.** (1996) An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian Population Study. Blood Press. Monit., 1(1): 13–26.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology** (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation, 93(5): 1043–1065.
- White W.B., Lund-Johansen P., Omvik P.** (1990) Assessment of four ambulatory blood pressure monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise. Am. J. Cardiol., 65(1): 60–66.

**Zhang X.P., Loke K.E., Mital S. et al.** (2002) Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R+ enantiomer of amlodipine. J. Cardiovasc. Pharmacol., 39(2): 208–214.

## Ефективність S-амлодипіна (Семлопіна) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

**В.К. Серкова, Н.Ю. Осовська, І.А. Полищук**

**Резюме.** Приведені результати вивчення особливостей профіля артеріального тиску, стану вегетативної нервової системи та спектра порушень ритма серця у 30 пацієнтів з гіпертонічною хворобою I–II стадії. Установлено нормалізуюче вплив монотерапії S-ізомером антагоніста кальцію амлодипіна (Семлопіна) на показники артеріального тиску, що поєднувалося з позитивними тенденціями відносно структурних і гемодинамічних показників левого желудочка. Уменьшення вираженості проявлених вегетативного дисбалансу відбулося за рахунок підвищення тону парасимпатичної нервової системи, що повлекло за собою зниження нічної аритмічної активності.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, антагоністи кальцію, S-ізомер, амлодипін, Семлопін.

## Efficiency of S-amlodipine (Semlopin) in patients with essential hypertension

**V.K. Serkova, N.Yu. Osovska, I.A. Polischuk**

**Summary.** The results of study of blood pressure indexes, states of the vegetative nervous system and violations of heart rate in 30 patients with essential hypertension I–II stages are represented. A normalize influence of amlodipine S-isomer (Semlopin) monotherapy on the blood pressure indexes, that combined with the positive tendencies in relation to the structural and hemodynamic of the left ventricle indexes are demonstrated. Diminishing of the vegetative disbalance happened due to the increase of parasympathetic nervous system tone, that entailed diminishing of nightly arrhythmic activity.

**Key words:** hypertensive disease, antagonists of calcium, S-isomer, amlodipine, Semlopin.

### Адреса для листування:

Осовська Наталія Юріївна  
21037, Вінниця, вул. Пирогова, 52  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,  
кафедра факультетської терапії  
E-mail: osovskayanatalia@gmail.com