

ОЦІНКА ВПЛИВУ МОНО ТА КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ЛЕРКАНІДИПІНОМ ТА ДИЛТІАЗЕМОМ НА ЦЕНТРАЛЬНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ТА ЖОРСТКІСТЬ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ М'ЯКОЮ ТА ПОМІРНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О. Л. Рековець

ДУ «ННЦ Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, Україна

Ключові слова:
артеріальна гіпертензія,
лерканідипін, дилтіазем,
центральний аортальний
тиск, швидкість
поширення пульсової
хвилі, жорсткість
артерій.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2022. Т.21, №4
(82). С. 30-38.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXI.4.82.2022.05

E-mail:
recovets@ukr.net

На сьогодні широко обговорюється пошук новітніх методів зниження серцево-судинного ризику в популяції. У багатьох рандомізованих дослідженнях доведено значення жорсткості артеріальної стінки у погіршенні прогнозу кардіологічних хворих. Тому, виходячи з таких міркувань, терапія, що сприяє покращенню еластичності артерій, може мати більшу ефективність у профілактиці основних кардіоваскулярних подій.

Мета роботи – порівняти ефективність різнодозової комбінації лерканідипіну та дилтіазему у пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією за впливом на центральний артеріальний тиск та жорсткість артерій.

Матеріали та методи. У дослідження залучено 123 пацієнти з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією (АГ): середній рівень офісного систолічного/діастолічного артеріального тиску (САТ/ДАТ) становив 149,12/91,92±1,42/0,93 мм рт.ст. Середній вік хворих – 51,83 ± 0,86 роки. Усіх пацієнтів розподілено на групи терапії: I група (n=20) отримувала дилтіазем у дозі 240 мг на добу у два прийоми; II (n=20) – лерканідипін 20 мг один раз на добу; III (n=22) – нефіксована комбінація 20 мг лерканідипіну та 240 мг дилтіазему на добу; IV (n=20) – нефіксована комбінація 10 мг лерканідипіну та 240 мг дилтіазему на добу; V (n=21) – нефіксована комбінація 10 мг лерканідипіну та 120 мг дилтіазему на добу; VI (n=20) – нефіксована комбінація 20 мг лерканідипіну та 120 мг дилтіазему на добу.

Усім пацієнтам на початку та в кінці лікування проводили такі дослідження: вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС, добове моніторування АГ (ДМАТ), визначення швидкості розповсюдження пульсової хвилі по артеріях еластичного (ШРПХел) та м'язового (ШРПХм) типів, визначення центрального САТ (цСАТ), біохімічне дослідження крові, що включало визначення вмісту загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), індексу атерогенності (ІА), вимірювання товщини інтима-медіа сонних артерій (ТІМ). Термін лікування – 1 місяць.

Результати. Після аналізу всіх даних встановлено, що центральний артеріальний тиск (ЦАТ) у всіх групах лікування знизився ефективно та однаково. У групі дилтіазему 240 мг ЦАТ достовірно знизився на 10,95 мм рт.ст., у групі лерканідипіну 20 мг – на 12,18 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 20 мг/дилтіазем 240 мг – на 14,13 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 10 мг/дилтіазем 240 мг – на 11,93 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 10 мг/дилтіазем 120 мг – на 13,11 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 20 мг/дилтіазем 120 мг – на 14,82 мм рт.ст. Не спостерігали негативного впливу всіх схем лікування на рівень ліпідного спектру крові. цСАТ пов'язаний із рівнем ДАТ при добовому моніторингу та із показниками, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, рівнем холестерину, товщиною інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій. Усі схеми лікування достовірно не впливали на середні величини показників, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій (у зв'язку з коротким терміном спостереження).

Висновок. Терапія на основі як моно, так і комбінації лерканідипіну та дилтіазему була ефективною у плані зниження центрального АТ та не впливала достовірно на пружно-еластичні властивості артерій.

IMPACT ASSESSMENT MONO- AND COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE THERAPY LERCANIDIPIN AND DILTIAZEM ON CENTRAL BLOOD PRESSURE AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

O. Rekovets

National Scientific Center «Institute of cardiology, clinical and regeneration medicine named after N. D. Strazhesko», Kyiv, Ukraine

Nowadays widely debated search of new methods to reduce cardiovascular risk in the population. Many randomized studies have proven the value of the arterial wall stiffness in the forecast deterioration of cardiac patients. Therefore, based on these considerations therapy that improves the elasticity of the arteries may have greater efficacy in preventing major cardiovascular events.

Purpose – to compare the effectiveness of combination lercanidipin and diltiazem in different dose in patients with mild and moderate arterial hypertension on effects on central blood pressure and arterial stiffness.

Materials and methods. The study included 123 patients with mild to moderate arterial hypertension, the average office systolic (SBP) / diastolic (DBP) blood pressure – 149,12 / 91,92 ± 1,42 / 0,93 mm Hg. Average age of patients was 51,83 ± 0,86 years. All patients were divided into group therapy. The first group (n = 20) – diltiazem administered to patients at a dose of 240 mg per day in two divided doses. The second group (n = 20) – patients lercanidipin 20 mg administered once daily. The third group (n = 22) – patients intended unfixed combination lercanidipin 20 mg and 240 mg diltiazem day. The fourth group (n = 20) – patients intended unfixed combination lercanidipin 10 mg and 240 mg diltiazem day. The fifth group (n = 21) – patients intended unfixed combination lercanidipin 10 mg and 120 mg diltiazem day. The sixth group (n = 20) – patients intended unfixed combination lercanidipin 20 mg and 120 mg diltiazem day.

All patients at the beginning and end of treatment conducted the following studies: measurement of body weight and height, calculation of body mass index. Measurement office SBP, DBP and HR, ambulatory blood pressure monitoring (DMAT), determination of pulse wave velocity in elastic arteries (PWVe) and muscle (PWVm) types, the definition of central BP, biochemical blood which included determination of total cholesterol (cholesterol), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Duration of treatment was 1 month.

Results. After analyzing all the data, it was found that the central blood pressure in all treatment groups decreased effectively and equally. In the group of 240 mg diltiazem central BP significantly decreased by 10.95 mmHg; in group lercanidipin 20 mg 12.18 mmHg; in the combination group lercanidipin 20 mg / diltiazem 240 mg 14.13 mm Hg. In the combination group lercanidipin 10 mg / diltiazem 240 mg central BP decreased on 11.93 mmHg; in the combination group lercanidipin 10 mg / diltiazem 120 mg central blood pressure decreased on 13.11 mmHg; in the combination group lercanidipin 20 mg / diltiazem 120 mg central blood pressure decreased on 14.82 mmHg. That is, all selected treatment regimens were equally effective in reducing central blood pressure. There was no negative impact on the treatment of all levels of blood lipid spectrum. All treatment regimen did not significantly affect the average values of indicators characterizing the elastic properties of the arteries (due to short-term observation).

Conclusion. Therapy based on both mono and combination lercanidipin and diltiazem was effective in reducing central blood pressure and did not significantly affect the average values of indicators characterizing the elastic properties of the arteries.

Key words:

hypertension, lercanidipin, diltiazem, central aortic pressure, pulse wave velocity, arterial stiffness.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 4 (82). P. 30-38.

Вступ

Важливість вивчення пружно-еластичних властивостей артерій була показана в дослідженні SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1991), в якому виявлено позитивний зв'язок між підвищеним рівнем САТ та збільшенням ризику виникнення несприятливих серцево-судинних подій (ССП), навіть якщо рівень ДАТ був нормальним або зниженим. При цьому зниження САТ під впливом антигіпертензивної терапії (АГТ) призводило до зменшення смертності від всіх ССП, включаючи фатальний інсульт та інфаркт міокарда (ІМ) [1, 8]. Незважаючи на велику кількість методів

дослідження пружно-еластичних властивостей артерій, тільки прямі методи, основані на визначенні швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ), володіють достатньою точністю, відтворюваністю, не потребують складних діагностичних процедур та математичних розрахунків та можуть бути використані для обстеження великої кількості хворих. Визначено, що значення ШРПХ більше 12 м/с вважається надійним критерієм ураження судин у хворих на гіпертонічну хворобу середнього віку.

Найбільшими прогностичними факторами контролю за ефективністю АГТ на сьогодні вважаються показники центрального САТ (цСАТ)

і центрального пульсового АТ (цПАТ). Як показали клінічні дослідження, саме цСАТ і цПАТ в більшій мірі визначають прогноз, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії [9, 10]. Окрім судинних ускладнень, цПАТ і цСАТ асоціюються з ураженням органів мішеней (гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), товщиною комплексу інтима-медія (ТІМ), діастолічною дисфункцією ЛШ, збільшенням розміру лівого передсердя) та прогресуванням атеросклерозу.

Отже, вивчення впливу різнодозової комбінації дигідропіридинових та недигідропіридинових антагоністів кальцію леркандипіну та дилтіазему на центральний АТ та пружно-еластичні властивості артерій є перспективним напрямком дослідження, що дозволить розробити підходи до вибору лікування АГ та максимально урахувати індивідуальний ризик пацієнта.

Мета роботи

Порівняти ефективність різнодозової комбінації леркандипіну та дилтіазему у пацієнтів із м'якою та помірно артеріальною гіпертензією за впливом на центральний артеріальний тиск та жорсткість артерій.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 123 пацієнти з м'якою та помірно АГ: середній рівень офісного САТ/ДАТ – 149,12/91,92±1,42/0,93 мм рт.ст. Середній вік хворих – 51,83 ± 0,86 роки. Критеріями включення у дослідження були: чоловіки та жінки віком від 18 до 75 років; м'яка та помірна АГ згідно класифікації ВООЗ (1999) (Міжнародного Товариства з вивчення Артеріальної Гіпертензії) та Українського Товариства Кардіологів, при умові, що в кінці семиденного періоду відміни всіх антигіпертензивних препаратів (АГП) середні значення АТ, виміряного в першій половині дня в положенні сидячи – офісний САТ ≥140 мм рт.ст. але <180 мм рт.ст.), ДАТ ≥90 мм рт.ст. але <110 мм рт.ст.; відсутність критеріїв виключення. Критеріями виключення були: ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія (>5,5 ммоль/л) або гіпокаліємія (<3,5 ммоль/л), гостра серцева недостатність (СН), порушення серцевого ритму (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, шлуночкова або надшлуночкова тахікардія, тахікардія (ЧСС >100 уд/хв.), порушення АВ провідності або синусова брадикардія, або синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, зловкісний перебіг АГ, вторинна АГ, виражена артеріальна гіпотонія (САТ <90 мм рт.ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ, АЛТ вище верхньої межі норми у 3 рази), гостра або хронічна ниркова недостатність (рівень креатиніну сироватки крові >133 мкмоль/л), СН II і вищого функціонального класу (ФК, згідно Нью-Йоркської класифікації), ІМ в анамнезі строком менше, ніж 6 місяців до моменту включення у дослідження, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, наявність стенокардії напруги III-IV ФК або вазоспастичної стенокардії, інфекційні та онкологічні захворювання, стани, що супроводжуються ендогенною депресією (чи наявністю депресивних станів у сім'ї), ЦД,

ожиріння ІМТ > 40 кг/м², виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше одного місяця), прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значні психічні розлади, неможливість відмінити попередню АГТ, участь у іншому дослідженні.

Після семиденного періоду відміни всіх медикаментозних засобів пацієнти проходили початкове обстеження та розподіл на групи методом «сліпих конвертів» залежно від призначеної АГТ. У кінці періоду відміни оцінювали повторно критерії включення у дослідження. Якщо пацієнт відповідав критеріям включення і не мав критеріїв виключення, то відбувалася його рандомізація за наведеною нижче схемою. Пацієнтам I групи (n=20) призначали дилтіазем в дозі 240 мг на добу у два прийоми; II (n=20) – леркандипін у дозі 20 мг один раз на добу; III (n=22) – нефіксовану комбінацію 20 мг леркандипіну та 240 мг дилтіазему на добу; IV (n=20) – нефіксовану комбінацію 10 мг леркандипіну та 240 мг дилтіазему на добу; V (n=21) – нефіксовану комбінацію 10 мг леркандипіну та 120 мг дилтіазему на добу; VI (n=20) – нефіксовану комбінацію 20 мг леркандипіну та 120 мг дилтіазему на добу.

Перший прийом ліків відбувався в офісі лікаря-дослідника. Оцінку антигіпертензивної ефективності проводили через місяць лікування. Курс лікування – 1 місяць.

Із дослідження було виключено 21 пацієнта (17,07%) у зв'язку з розвитком побічних реакцій. Тому до остаточного аналізу включено 102 пацієнти (59 чоловіків, 43 жінки), що пройшли повне первинне та повторне обстеження на фоні терапії. Середній вік цих хворих становив 52,37 ± 0,97 роки, середня тривалість АГ – 5,49 ± 0,30 років, ІМТ – 29,14 ± 0,36 кг/м², рупп тіла – 85,86 ± 1,20 кг.

Усім пацієнтам на початку та в кінці лікування проводили наступні дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, розрахунок індексу маси тіла. Діагноз надлишкової маси тіла або ожиріння встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997). Проводили вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС, добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення швидкості розповсюдження пульсової хвилі по артеріях еластичного (ШРПХе) та м'язового (ШРПХм) типів, визначення центрального САТ, біохімічне дослідження крові, що включало визначення вмісту загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), індексу атерогенності (ІА).

Вимірювання САТ і ДАТ проводили на початку та в кінці лікування.

ДМАТ проводили за допомогою апаратів АВРМ-04М (фірма «Медітек», Угорщина). Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі «Livia» («Cormay», Польща).

ШРПХ та центральний АТ визначали на апараті «Sphygmosor-PVx» («AtCor Medical Pty Ltd», Австралія), з'єднаному з персональним

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 4 (82)

комп'ютером, що дозволяє здійснювати аналіз форми пульсової хвилі та визначати ШРПХе та ШРПХм. Автоматично приладом розраховувались індекс аугментації (Aix) та час вигнання (ED).

Усі перераховані вище клінічні, лабораторні та функціонально-діагностичні обстеження проводили на початку дослідження та в кінці періоду лікування. Клінічну ефективність лікування оцінювали шляхом порівняння динаміки клініко-лабораторних та функціонально-діагностичних показників у хворих шести рупп.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Усі статистичні розрахунки здійснювали за допомогою програми SPSS 12.0. Достовірність різниці середніх між руппами визначали методом незалежного t-тесту для середніх. Порівняння динаміки показників на етапах лікування проводили за допомогою парного

двовибіркового t-тесту для середніх. Кореляційний аналіз проводили після визначення характеру розподілу за Spearman.

Результати та їх обговорення

За даними нашого дослідження показники ліпідного обміну в цілому по групі (n=102) наступні: загальний ХС – (6,22 ± 0,12) ммоль/л, ТГ – (1,77 ± 0,13) ммоль/л, ХС ЛПВЩ – (1,24 ± 0,02) ммоль/л, ХС ЛПНЩ – (4,14 ± 0,10) ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – (0,80 ± 0,06) ммоль/л, ІА – (4,15 ± 0,15) умов.од. Після призначеного лікування у всіх групах достовірних змін біохімічних показників не відбулося.

Динаміка параметрів, що вивчалися, представлена у табл. 1. Як видно, загалом у всіх хворих, включених у дослідження, спостерігали достовірне зниження ЦАТ, у середньому до 12,84 ± 1,38 мм рт.ст. (p<0,01).

Таблиця 1

Динаміка показників, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, та центральний аортальний тиск на фоні лікування (M±m)

Показники, що досліджувалися	На початку лікування	В кінці лікування
Дилтіазем 240 мг (N=18)		
ЦАТ мм рт.ст.	139,39±1,09	128,44±1,99**
Індекс аугментації (Aix),%	21,67±2,54	19,22±2,89
Час вигнання (ED),%	36,11±1,16	35,79±0,97
ШРПХел, м/с	10,18±0,63	10,62±0,45
ШРПХм, м/с	9,18±0,54	9,04±0,45
Лерканідипін 20 мг(N=17)		
ЦАТ мм рт.ст.	139,12±3,81	126,94±3,97**
Індекс аугментації (Aix),%	24,24±1,57	26,47±2,09
Час вигнання (ED),%	31,24±0,92	32,65±1,41
ШРПХел, м/с	12,20±0,60	11,45±0,57
ШРПХм, м/с	8,99±0,42	9,46±0,46
Лерканідипін 20 мг+Дилтіазем 240 мг (N=16)		
ЦАТ мм рт.ст.	138,13±3,22	124,00±3,11**
Індекс аугментації (Aix),%	16,63 ±2,54	18,19±3,32
Час вигнання (ED),%	34,13±0,99	33,00±1,22
ШРПХел, м/с	11,71±0,41	11,06±0,44
ШРПХм, м/с	9,99±0,35	9,32±0,38
Лерканідипін 10 мг+Дилтіазем 240 мг (N=15)		
ЦАТ мм рт.ст.	139,74±3,33	123,33±3,77**
Індекс аугментації (Aix),%	20,84±1,88	19,67±4,02
Час вигнання (ED),%	32,67±1,05	34,60±1,09
ШРПХел, м/с	11,84±0,45	12,81±0,37
ШРПХм, м/с	9,86±0,45	10,61±0,41
Лерканідипін 10 мг+Дилтіазем 120 мг (N=19)		
ЦАТ мм рт.ст.	139,39±1,09	126,63±3,17**
Індекс аугментації (Aix),%	21,67±2,54	20,05±2,21
Час вигнання (ED),%	36,11±1,16	33,00±0,74
ШРПХел, м/с	10,95±0,45	11,42±0,52
ШРПХм, м/с	9,62±0,35	9,33±0,37
Лерканідипін 20 мг+Дилтіазем 120 мг (N=17)		
ЦАТ мм рт.ст.	139,76±2,85	124,94±4,11**
Індекс аугментації (Aix),%	25,65±1,82	21,24±2,89
Час вигнання (ED),%	33,29±0,95	35,79±0,97
ШРПХел, м/с	11,76±0,76	10,55±0,55
ШРПХм, м/с	8,49±0,39	8,62±0,5
Разом (N=102)		
ЦАТ мм.рт. ст.	138,67±1,21	125,82±1,36**
Індекс аугментації (Aix),%	21,5±0,96	20,82±1,19
Час вигнання (ED),%	33,53±0,51	33,93±0,44
ШРПХел, м/с	11,41±0,24	11,29±0,21
ШРПХм, м/с	9,34±0,18	9,37±0,18

Примітки: ЦАТ – центральний артеріальний тиск, ШРПХ – швидкість розповсюдження пульсової хвилі, Aix – індекс аугментації, ED – час вигнання

*- p<0,05 достовірність змін порівняно з початком

** – p<0,01 достовірність змін порівняно з початком

Достовірної різниці між групами у зниженні центрального АТ не було (рис. 1). Не дивлячись на зниження АТ, за даними усіх методів вимірювання (офісне, добове, аплаційна тонометрія), ми не спостерігали як у групах окремо, так і в загальній когорті пацієнтів, що лікувалися, достовірних змін

ні ШРПХ, ні індексу аугментації (Aix) (рис. 2). Це може бути пов'язане, по-перше з невеликою кількістю пацієнтів у групах, по-друге – з коротким терміном лікування (1 міс). Більшість подібних досліджень включали хворих, у яких достовірні позитивні зміни ШРПХ з'явилися лише на 3-6 місяцях лікування.

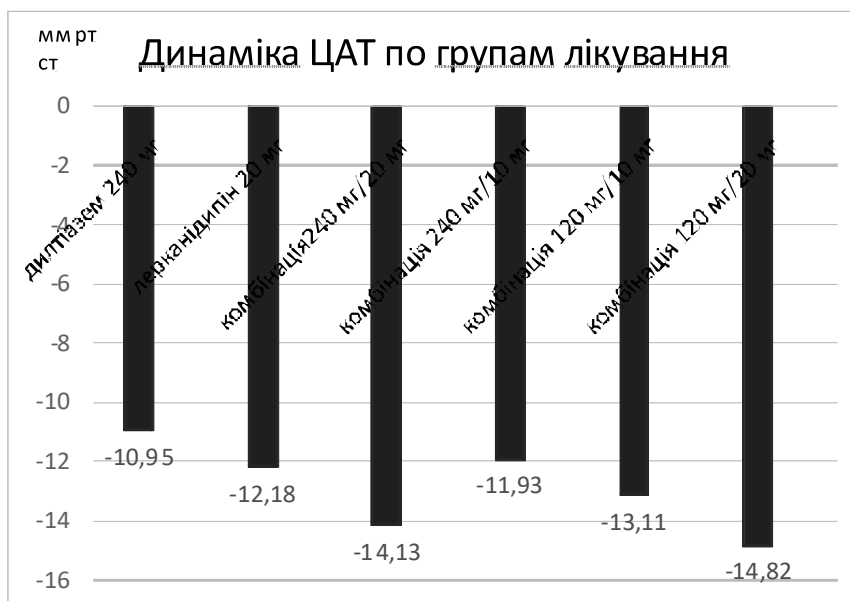


Рис. 1. Динаміка зниження рівня центрального систолічного артеріального тиску.



Рис. 2. Зміна індексу аугментації в групах лікування.

Отже, будь-яке ефективне, за даними вимірювання АТ на плечовій артерії лікування АГ, супроводжувалося достовірним зниженням ЦАТ.

Для визначення факторів, що пов'язані із ЦАТ та ступенем його зниження в загальній групі обстежених, нами проведено кореляційний аналіз за Spearman (табл. 2).

З табл. 2 видно, що на початку дослідження ЦАТ в значній мірі достовірно корелював із рівнем ДСАТ до лікування, офісним САТ та офісним ДАТ до лікування та після лікування: що вищими були показники офісного САТ та ДАТ, то вищим був

і ЦАТ. ЦАТ корелював із рівнем ШРПХ та індексом приросту Aix. ШРПХ у більшій мірі характеризує саме еластичні властивості стінки артерій та залежить від тиску розтягування. Тому з одного боку, вищий ЦАТ означає більш високий тиск розтягування та, відповідно, більшу ШРПХ, з іншого – більш висока ШРПХ означає швидше повернення пульсової хвилі та, відповідно, ранню сумачію прямої та відбитої хвилі і збільшення ЦАТ. Це підтверджується і тим, що ЦАТ прямо корелював із Aix. Також прямою та високодостовірно була кореляція ЦАТ із товщиною комплексу інтима-медіа сонних артерій.

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 4 (82)

Таблиця 2

Показники, з якими корелювали (за Spearman) ЦАТ на початку, ЦАТ в кінці дослідження та ступінь зниження ЦАТ на фоні лікування (n=102)

Показник	ЦАТ мм рт.ст. до лікування	ЦАТ мм рт.ст. після лікування	ΔЦАТ мм рт.ст.
ДСАТ до, мм рт.ст.	0,214* p=0,03		
24ДАТ до, мм рт.ст.			-0,216* p=0,03
офСАТ до, мм рт.ст.	0,301** p=0,002		
офДАТ до, мм рт.ст.	0,331** p=0,001	0,265** p=0,007	
офСАТ після, мм рт.ст.	0,249* p=0,012	0,479** p=0,001	
офДАТ після, мм рт.ст.	0,234* p=0,018	0,337** p=0,001	
Індекс приросту Аіх до, %	0,221* p=0,026		
Індекс приросту Аіх після, %		0,298** p=0,002	0,247* p=0,012
ШРПХел до, м/с	0,359** p=0,0001	0,208* p=0,037	
ХС до, ммоль/л			-0,223* p=0,024
ХС ЛПНЩ до, ммоль/л			-0,261* p=0,014
ТІМ зліва до, мм	0,326** p=0,001		-0,230* p=0,020

Примітки: ЦАТ – центральний артеріальний тиск; ΔЦАТ – різниця центрального артеріального тиску на початку та в кінці дослідження (ступінь зниження ЦАТ); ДСАТ – середній систолічний артеріальний тиск денний; 24ДАТ – середній діастолічний артеріальний тиск добовий; оф САТ – офісний систолічний артеріальний тиск; оф ДАТ – офісний діастолічний артеріальний тиск; ШРПХ – швидкість розповсюдження пульсової хвилі; ХС – загальний холестерин; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїди низької щільності; ТІМ – товщина інтима-медіа сонних артерій; * - $p < 0,05$ достовірність кореляції; ** – $p < 0,01$ достовірність кореляції

Ступінь зниження ЦАТ (ΔЦАТ) достовірно зворотно корелював із рівнем 24ДАТ на початку дослідження: що більшим був 24ДАТ на початку, то меншим було зниження ЦАТ. Товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій, а також рівень загального ХС та ХС ЛПНЩ до початку лікування достовірно та зворотно корелювали із ΔЦАТ – що більшим були товщина ТІМ, ХС та ХС ЛПНЩ до початку лікування, то менше знижувався ЦАТ на фоні лікування.

Наступним етапом дослідження була оцінка переносимості моно- та комбінованої терапії у хворих із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Як було зазначено вище, із дослідження було виключено 21 пацієнта (17,07%) у зв'язку з розвитком побічних реакцій. У групі монотерапії дилтіаземом була відміна у 2-х пацієнтів (1,63%) у зв'язку з розвитком головного болю. У групі монотерапії лерканідипіном була відміна у 3-х пацієнтів (2,44%): у двох із них виникло серцебиття та почервоніння обличчя, у 1-го пацієнта – набряк нижніх кінцівок. У групі комбінації 20 мг лерканідипіну та 240 мг дилтіазему відміна спостерігали у 6 пацієнтів (4,88%): у 3-х із них виник головний біль та почервоніння обличчя, у 2-х – набряки нижніх кінцівок, у одного – свербіж шкіри. У групі комбінації 10 мг лерканідипіну та 240 мг дилтіазему відміна здійснювали у 5 пацієнтів (4,06%): у 3-х із них виник головний біль та почервоніння обличчя, у 2-х – набряки нижніх кінцівок та свербіж шкіри. У групі комбінації 10 мг лерканідипіну та 120 мг дилтіазему відміна була у 2-х пацієнтів (1,63%): у обох виник головний біль. У групі комбінації 20 мг лерканідипіну та 120 мг дилтіазему відміни потребували 3 пацієнти

(2,44%): у них виник головний біль, серцебиття та почервоніння обличчя.

Наше дослідження вперше продемонструвало можливості комбінації дигідропіридинових і недигідропіридинових антагоністів кальцію в лікуванні АГ і вплив на органи-мішені та центральний АТ.

Як показали клінічні дослідження, прогноз більшою мірою визначають центральні цСАТ та цПАТ, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії. Так, у дослідженні CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) рівень цПАТ незалежно від інших факторів ризику асоціювався із гіршим перебігом АГ [15]. Окрім судинних ускладнень, цПАТ і цСАТ визначають ураження інших органів-мішеней, а саме: гіпертрофію ЛШ, товщину комплексу інтима-медіа, діастолічну дисфункцію ЛШ, збільшення розміру лівого передсердя та прогресування атеросклерозу. Супутні захворювання (ІХС, ЦД, синдром обструктивного апноє) та стани (дисліпідемія, куріння) супроводжуються збільшенням центральним АТ [1-7, 11, 13-15].

У декількох дослідженнях останнього десятиріччя показано, що різні антигіпертензивні препарати при однаковому зниженні АТ на плечовій артерії мають різний вплив на частоту виникнення серцево-судинних ускладнень (ССУ) [1-4, 12, 16]. При цьому висловлювалася думка, що переваги деяких препаратів пов'язані з їх «АТ-незалежними» ефектами. Але з багатьох короткострокових досліджень відомо, що різні класи АГП по-різному впливають на вигляд (морфологію) пульсової хвилі та, відповідно, на параметри центральної гемодинаміки при однаковому впливі на АТ

на плечовій артерії. І саме недостатня кількість даних у широкомасштабних дослідженнях щодо впливу різних препаратів на центральний АТ формує багато дискусій щодо «унікальності» деяких із них. Ці дискусії стали значно меншими після того, як завдяки застосуванню валідної неінвазивної методики оцінки центрального АТ з'явилися результати дослідження САФЕ. Воно було частиною великого дослідження ASCOT і в ньому вперше продемонстровано, що різниця у впливі на прогноз двох режимів лікування (на основі ателололу та амлодипіну) пов'язана із різним впливом на центральний АТ та морфологію пульсової хвилі.

Claas S. A. зі співавт. вивчали вплив хронотерапії при прийомі ділтіазему у вечірні або ранкові години [19]. Нова форма ділтіазему тривалої дії для прийому один раз на добу була розроблена з урахуванням хронодинаміки, що відповідає добовим коливанням АТ. Порівняно з ранковою дозою вечірня була пов'язана з більшим зниженням АТ у ранкові години, коли несприятливі ССП мають більшу тенденцію.

Siegel J. D. зі співавт. продемонстрували клінічний випадок рідкісного побічного ефекту ділтіазему – фоторозподілену гіперпигментація [18]. У нашому дослідженні такого унікального побічного ефекту виявлено не було.

У гіпертензивних пацієнтів навіть без інших ознак кардіоаскулярних захворювань ШППХ виявилася предиктором розвитку несприятливих подій, тобто є класичним фактором ризику, незалежним від інших. При цьому, особливо поганим є прогноз у пацієнтів із величиною ШППХ більше 12 м/с та 20 м/с [3]. У нашому дослідженні не виявлено достовірного зменшення ШППХ на фоні лікування, ймовірно, через малий термін спостереження.

Ми можемо діти висновку, що терапія на основі як моно-, так і комбінації лерканідипіну та ділтіазему була ефективною в плані зниження як офісного АТ, так і АТ при добовому моніторингу, та центрального АТ. У зв'язку з найкращою переносимістю лерканідипіну 20 мг на добу та низькодозової комбінації лерканідипіну 10 мг і ділтіазем 120 мг ці стратегії лікування можна рекомендувати для подальшої терапії пацієнтів з АТ м'якого та помірного ступеня.

Обмеження дослідження

Дослідження проведено в одному центрі, не було сліпим, ми не порівнювали динаміку швидкості поширення пульсової хвилі з іншими показниками жорсткості, такими як індекс САВІ; був короткий термін спостереження.

Висновки

1. Центральний артеріальний тиск у всіх групах лікування знизився ефективно та однаково.

2. Не спостерігали негативного впливу всіх схем лікування на біохімічні показники крові.

3. Центральний САТ асоціювався з показниками, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, рівнем холестерину, товщиною інтима-медіа сонних артерій.

4. Призначене лікування характеризувалося найкращою переносимістю при монотерапії лерканідипіном 20 мг та низькодозової комбінації лерканідипіну 10 мг і ділтіазему 120 мг.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше визначення жорсткості артерій при комбінованій та монотерапії в багатоцентрових дослідженнях і тривалих спостереженнях для оцінки ступеня ризику пацієнтів із АТ та ураження органів-мішеней.

Список літератури

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25(6):1105-87. doi: 10.1097/hjh.0b013e3281fc975a
- Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001;1(5):387-97. doi: 10.2165/00129784-200101050-00008
- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;33(5):1111-7. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1111
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension.* 2010;55(6):1314-22. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.148999
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08089-3
- De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C, Muiesan ML, Paini A, et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(3):565-74. doi: 10.1097/hjh.0000000000000067
- Kawano Y, Makino Y, Okuda N, Takishita S, Omae T, et al. Effects of diltiazem retard on ambulatory blood pressure and heart rate variability in patients with essential hypertension. *Blood Press Monit.* 2000;5(3):181-5. doi: 10.1097/00126097-200006000-00007
- Luk JH, Walsh B, Yasbin P. Safety and efficacy of prehospital diltiazem. *West J Emerg Med.* 2013;14(3):296-300. doi: 10.5811/westjem.2011.8.6692
- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2009;54(2):409-13. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.133801
- Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension.* 2009;54(4):716-23. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.131466
- Protogerou A, Blacher J, Stergiou GS, Achimastos A, Safar ME. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 4 (82)

- Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5):445-51. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.046
12. Raicu M, Pojoga L, Simionescu N, Simionescu M. Differential effect of two calcium channel blockers-nifedipine and diltiazem on atherogenesis in hypercholesterolemic hamster. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 1996;28(2):265-75.
 13. Safar ME, Protogerou A, Blacher J. Central blood pressure under angiotensin and calcium channel blockade. *Hypertension.* 2009;54(4):704-6. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.137406
 14. Sakurai-Yamashita Y, Harada N, Niwa M. Lercanidipine rescues hippocampus pyramidal neurons from mild ischemia-induced delayed neuronal death in SHRSP. *Cell Mol Neurobiol.* 2011;31(4):561-7. doi: 10.1007/s10571-011-9649-6
 15. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, Collier D, Hughes AD, Stanton A, et al. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation.* 2009;119(1):53-61. doi: 10.1161/circulationaha.108.785915
 16. Woźnicka-Leśkiewicz L, Posadzy-Mańczyńska A, Juszkat R, et al. The impact of ankle brachial index and pulse wave velocity on cardiovascular risk according to SCORE and Framingham scales and sex differences. *J Hum Hypertens.* 2015;29(8):502-10. doi: 10.1038/jhh.2014.80
 17. Peng X, Peng DF, Tang SY. Effect of diltiazem on exercise tolerance in patients with stable coronary artery disease and hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2021;72(4):555-62. doi: 10.26402/jpp.2021.4.07
 18. Siegel JD, Ko CJ. Diltiazem-associated Photodistributed Hyperpigmentation. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):45-7.
 19. Claas SA, Glasser SP. Long-acting diltiazem HCl for the chronotherapeutic treatment of hypertension and chronic stable angina pectoris. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(5):765-76. doi: 10.1517/14656566.6.5.765
 6. De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C, Muiesan ML, Paini A, et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(3):565-74. doi: 10.1097/hjh.0000000000000067
 7. Kawano Y, Makino Y, Okuda N, Takishita S, Omae T, et al. Effects of diltiazem retard on ambulatory blood pressure and heart rate variability in patients with essential hypertension. *Blood Press Monit.* 2000;5(3):181-5. doi: 10.1097/00126097-200006000-00007
 8. Luk JH, Walsh B, Yasbin P. Safety and efficacy of prehospital diltiazem. *West J Emerg Med.* 2013;14(3):296-300. doi: 10.5811/westjem.2011.8.6692
 9. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2009;54(2):409-13. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.133801
 10. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension.* 2009;54(4):716-23. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.131466
 11. Protogerou A, Blacher J, Stergiou GS, Achimastos A, Safar ME. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5):445-51. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.046
 12. Raicu M, Pojoga L, Simionescu N, Simionescu M. Differential effect of two calcium channel blockers-nifedipine and diltiazem on atherogenesis in hypercholesterolemic hamster. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 1996;28(2):265-75.
 13. Safar ME, Protogerou A, Blacher J. Central blood pressure under angiotensin and calcium channel blockade. *Hypertension.* 2009;54(4):704-6. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.137406
 14. Sakurai-Yamashita Y, Harada N, Niwa M. Lercanidipine rescues hippocampus pyramidal neurons from mild ischemia-induced delayed neuronal death in SHRSP. *Cell Mol Neurobiol.* 2011;31(4):561-7. doi: 10.1007/s10571-011-9649-6
 15. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, Collier D, Hughes AD, Stanton A, et al. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation.* 2009;119(1):53-61. doi: 10.1161/circulationaha.108.785915
 16. Woźnicka-Leśkiewicz L, Posadzy-Mańczyńska A, Juszkat R, et al. The impact of ankle brachial index and pulse wave velocity on cardiovascular risk according to SCORE and Framingham scales and sex differences. *J Hum Hypertens.* 2015;29(8):502-10. doi: 10.1038/jhh.2014.80
 17. Peng X, Peng DF, Tang SY. Effect of diltiazem on exercise tolerance in patients with stable coronary artery disease and hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2021;72(4):555-62. doi: 10.26402/jpp.2021.4.07
 18. Siegel JD, Ko CJ. Diltiazem-associated Photodistributed Hyperpigmentation. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):45-7.
 19. Claas SA, Glasser SP. Long-acting diltiazem HCl for the chronotherapeutic treatment of hypertension and chronic stable angina pectoris. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(5):765-76. doi: 10.1517/14656566.6.5.765

References

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25(6):1105-87. doi: 10.1097/hjh.0b013e3281fc975a
2. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001;1(5):387-97. doi: 10.2165/00129784-200101050-00008
3. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;33(5):1111-7. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1111
4. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension.* 2010;55(6):1314-22. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.148999
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08089-3

Відомості про автора:

Рековець О. Л. – старший науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна.

E-mail: recovets@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-3925-2948

Information about the author:

Rekovets O. L. – MD, PhD, Senior Research Worker, Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, «NSC «Institute of Cardiology, clinical and regeneration medicine named after Academician MD Strazheska» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

E-mail: recovets@ukr.net

ORCID ID: 0000-0002-3925-2948

Стаття надійшла до редакції 12.12.2022

© О. Л. Рековець

