

АНТИАНГИНАЛЬНАЯ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ КАРДИЛОПИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Иванникова О.А., Зяблов Ю.И.

ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

Резюме

В работе изучена антиангинальная и антигипертензивная эффективность и безопасность, а также влияние на качество жизни антагониста кальция третьего поколения кардилопина (амлодипин, Эгис, Венгрия) у больных ИБС, ассоциированной с артериальной гипертензией. Обследован 31 пациент со стабильной стенокардией, ассоциированной с артериальной гипертензией и эпизодами безболевого ишемии миокарда. Проводилось общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД и ЭКГ, велоэргометрические пробы, определение качества жизни.

В результате 4-недельной терапии в средней дозе $5,5 \pm 0,3$ мг/сут недельная частота стенокардии снизилась на 52,2%, недельная потребность в нитроглицерине снизилась на 54,5%, толерантность к физической нагрузке повысилась на 16,7%. Монотерапия кардилопином в дозе 5-10 мг/сут в течение 4 недель достоверно снижает систолическое, диастолическое АД, “нагрузку давлением” в дневное и ночное время, снижает скорость утреннего повышения диастолического АД у больных с мягкой и умеренной АГ, исходно не изменяя нормального суточного ритма АД и вариабельности, что позволяет принимать его один раз в сутки и обеспечивает его безопасность у пациентов с факторами риска в утренние часы.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, артериальная гипертензия, безболевого ишемия миокарда, качество жизни, суточное мониторирование АД, кардилопин.

Сердечно-сосудистая патология все еще остается одной из основных причин заболеваемости и смертности населения России [6-9]. Разработка эффективных программ вторичной профилактики артериальной гипертензии (АГ) и ИБС у больных с ассоциированной патологией представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, поскольку больные, страдающие этими нарушениями, относятся к группе исключительно высокого риска инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца и внезапной смерти [1].

По данным литературы, у пациентов, перенесших первичный инфаркт миокарда, летальность от коронарной недостаточности, осложненной артериальной гипертензией, регистрируется почти в 2 раза выше по сравнению с больными стенокардией, но с нормальными цифрами артериального давления [5]. В клиническую практику широко внедрен класс антигипертензивных и антиангинальных препаратов — антагонисты кальция третьего поколения, которые получили высокую оценку с отличной индивидуальной переносимостью пациентами [2-4]. В последнее время все шире используются пролонгированные формы антагонистов кальция, к ним относится современный препарат III поколения кардилопин (амлодипин, Эгис, Венгрия). Данная группа лекарственных средств представляет хорошую перспективу для эффективной, безопасной вторичной профилактики артериальной гипертензии, ишемической дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности [10-12].

Целью данной работы явилась оценка антиангинальной и антигипертензивной эффективности и безопасности, а также влияния на качество жизни антагониста кальция третьего поколения — кардилопина (амлодипин, Эгис, Венгрия) у больных ИБС, ассоциированной с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Обследование пациентов проводилось на базе отдела амбулаторной и профилактической кардиологии с диспансером исходно и после 4-недельного курсового лечения кардилопином в дозе 5-10 мг/сут. Критериями включения в исследование являлись наличие диагностированной эссенциальной гипертензии I-II стадии, наличие ассоциированной стабильной стенокардии (функциональный класс I-II), наличие ассоциированной безболевого ишемии миокарда. Исходно пациентам проводился “отмывочный период” в течение 5-7 дней, когда отменялась вся предшествующая терапия. В качестве “разрешаемой” терапии оставался аспирин в подобранных дозах и по требованию — нитроглицерин или нитроспрей. Пациентам проводились велоэргометрические пробы на толерантность к физической нагрузке, суточное мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, определение качества жизни (анкета), недельной потребности в нитратах, количества ангинозных приступов (дневник).

Статистическая обработка проводилась при помощи парного и непарного критерия t Стьюдента. Ко-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Клинические данные	Количество больных	Частота, %
Всего обследовано:	31	100
Артериальная гипертония I стадии	11	35,5
Артериальная гипертония II стадии	20	64,5
ИБС: стенокардия, ФК		
I	5	16,1
II	26	83,9
НК по Стражеско Н.Д. - Василенко В.Х.		
I стадии	29	93,5
ЖЭС	4	12,9
Безболевого ишемия миокарда	3	9,7
Факторы риска:		
Курение	15	48,4
Гиперхолестеринемия (ОХ>4,5 ммоль/л)	21	67,7
Нарушение толерантности к глюкозе	5	16,1
СД II тип	4	12,9
Ожирение	13	41,9
Отягощенная наследственность по ССЗ	19	61,3
Сопутствующая патология:		
Хронический бронхит	5	16,1
Бронхиальная астма	3	9,7
Язвенная болезнь желудка	4	12,9
Хронический пиелонефрит	7	22,6

Примечание: ФК – функциональный класс; НК – недостаточность кровообращения; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ОХ – общий холестерин; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

личественные показатели представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина (%). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Обследован 31 пациент, из них мужчины составили 13 (41,9%) человек, женщины – 18 (58,1%), все пациенты со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ I–II стадии, в возрасте от 38 до 65 лет, средний возраст обследованных составил $50,6 \pm 1,3$ года. Стаж ИБС, в среднем, составил $6,4 \pm 0,2$ года, стаж АГ – $7,2 \pm 0,3$ года. В среднем по группе общий холестерин составил $5,6 \pm 2,2$ ммоль/л. Стаж курения достигал $23,1 \pm 0,6$ года, в среднем – $0,9 \pm 0,4$ пачки в сутки. Клиническая

характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При обследовании пациентов ведущими клиническими жалобами являлись: одышка при физической нагрузке – у 18 (58%), повышение АД – в 25 (80,6%) случаях, стенокардия при физической нагрузке у 22 (71%) человек.

В целом по группе систолическое АД исходно при офисном измерении составило $155,4 \pm 1,6$ мм рт. ст., диастолическое АД – $92,5 \pm 1,7$ мм рт. ст., ЧСС – $76,5 \pm 1,4$ ударов в минуту.

Исходно после “отмывочного периода” через 5–7 дней назначался кардиопин в дозе 5 мг/сут однократно утром, с возможным увеличением дозы до 10 мг/сут при недостаточном снижении офисного АД через 10–14 дней. Исходно количество эпизодов стенокардии в неделю составило $2,1 \pm 0,2$, при этом недельная потребность в нитроглицерине достигала $2,5 \pm 0,1$ таблетки.

В результате приема кардиопина в дозе 5 мг/сут в течение первых 10–14 дней были достигнуты целевые офисные уровни АД у 28 (90,3%) больных, у 3 (9,7%) пациентов доза увеличилась до 10 мг/сут, причем у 1 (3,2%) больной возникли отеки голеней, из-за чего последовал отказ от исследования. Продолжили лечение 30 человек. В результате 4-недельной курсовой терапии кардиопином в средней дозе $5,5 \pm 0,3$ мг/сут недельная частота стенокардии снизилась на 52,2%, недельная потребность в нитроглицерине снизилась на 54,5%, толерантность к физической нагрузке повысилась на 16,7% (табл. 2).

По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, исходно у пациентов фиксировались нарушения ритма сердца (табл. 3). После 4 недель курсового лечения кардиопином количество желудочковых экстрасистол снизилось на 55,6%, суправентрикулярных – на 59,3%, групповых – на 39,2%, эпизодов безболевого ишемия миокарда – на 69,3%.

По данным суточного мониторирования АД, достоверно снизились: средние показатели систолического АД ($D=11,5 \pm 1,6$ мм рт.ст.; $p < 0,001$) и ночного систолического АД ($D=9,6 \pm 2,8$ мм рт.ст.; $p < 0,001$), а также дневное диастолическое АД ($D=6,9 \pm 1,9$ мм рт.ст.; $p < 0,001$), ночное диастолическое АД ($D=7,3 \pm 1,7$ мм рт.ст.; $p < 0,01$). Площади АД за 24 часа, день и ночь достоверно снижались ($p < 0,05$; табл. 4).

Таблица 2

Антиангинальный эффект кардиопина у больных ИБС, ассоциированной с АГ

Параметры	Исходно	Через 4 недели	p
Частота приступов стенокардии в неделю (эпизоды)	$2,1 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	0,017
Недельная потребность в НТГ (таблеток)	$2,5 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,2$	0,019
ТФН, Вт	$63,8 \pm 7,2$	$74,4 \pm 4,2$	0,53

Примечание. НТГ – нитроглицерин; ТФН – толерантность к физической нагрузке; p – достоверность изменения показателя по сравнению с исходным значением.

Таблица 3

Результаты ЭКГ-мониторирования у больных ИБС, ассоциированной с АГ

Показатели (частота)	Исходно	Курс 4 недели	p
Желудочковая ЭС	9,0±1,0	4,0±0,5	0,45
Суправентрикулярная ЭС	4,5±1,0	1,8±1,2	0,69
Групповая суправентрикулярная ЭС	2,0±1,5	1,2±0,3	0,58
Эпизоды безболевой ишемии миокарда (депрессия ST)	7,5±1,5	2,3±0,2	0,47

Примечание: ЭС – экстрасистолия.

Таблица 4

Динамика показателей суточного профиля АД у больных ИБС, ассоциированной с АГ на фоне 4-недельного лечения кардилопином

Показатель	Исходно	Курс	Д 1-2	p
24 ч				
САД, мм рт.ст.	151,2±2,1	141,3±1,9	9,9±1,6	0,0002
ДАД, мм рт.ст.	93,2±1,4	86,5±1,6	6,7±1,3	0,002
ПАД, мм рт.ст.	58,6±1,8	54,8±1,4	3,8±1,8	0,03
ИБ САД, %	78,5±3,3	61,8±4,4	16,7±4,3	0,002
ИБ ДАД, %	60,4±4,1	44,3±3,2	16,1±4,1	0,0006
День				
САД, мм рт.ст.	155,8±2,2	144,3±2,1	11,5±1,6	0,0002
ДАД, мм рт.ст.	94,8±3,2	87,9±1,8	6,9±1,9	0,001
ПАД, мм рт.ст.	60,2±2,4	56,2±1,6	4,0±1,4	0,01
ИБ САД, %	75,3±3,4	59,6±3,7	15,7±4,7	0,007
ИБ ДАД, %	62,8±4,7	46,5±5,2	16,3±5,8	0,0002
Ночь				
САД, мм рт.ст.	137,8±3,3	128,2±2,4	9,6±2,8	0,0003
ДАД, мм рт.ст.	83,4±3,4	76,1±3,3	7,3±1,7	0,008
ПАД, мм рт.ст.	56,4±4,2	52,1±3,6	4,3±2,7	0,01
ИБ САД, %	81,4±4,6	67,1±4,8	14,3±4,9	0,005
ИБ ДАД, %	54,3±5,2	38,4±6,7	15,9±4,1	0,02

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – площадь АД; ИВ – индекс времени.

Индекс времени значительно уменьшился для систолического АД и диастолического АД за 24 часа, день и ночь ($p<0,01$; табл. 4) без статистически значимого изменения вариабельности АД (табл. 5). При анализе величин утреннего повышения АД выявлено значимое снижение скорости утреннего повышения диастолического АД ($p<0,002$). Для величин утреннего повышения и скорости утреннего повышения систолического АД достоверной динамики не отмечалось.

Степень ночного снижения систолического АД по группе исходно составила, в среднем, $10,9\pm1,2$ мм рт.ст., и на фоне терапии кардилопином достоверно не изменилась, однако имелись следующие различия.

Исходно “dipper” составили 22 человека, после терапии их число возросло до 27 пациентов. “Non-dipper” исходно фиксировались 4 больных, после терапии – 2 пациента. “Night-peaker” являлись при обследовании 4 человека, после терапии таковых не зафиксировано. “Over-dipper” исходно не было, но в результате лечения 1 пациент перешел из “night-peaker” (табл. 6).

На фоне терапии кардилопином больные отмети-

ли существенное улучшение физического состояния (с $3,89\pm0,14$ до $4,01\pm0,18$ балла; $p<0,05$), чему соответствовало возрастание толерантности к физической нагрузке на 16,7% (табл. 7).

Побочные эффекты Кардилопина при курсовой 4-недельной терапии заключались в отечности нижних конечностей на 10-й день приема у одного (3,2%) пациента, из-за чего последовало выбывание из исследования.

Обсуждение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что на фоне 4-недельной терапии кардилопином в дозе 5-10 мг/сут наблюдался отчетливый антиангинальный эффект, выражающийся в достоверном уменьшении недельной частоты стенокардии на 52,2% ($p=0,017$), снижении недельной потребности в нитроглицерине на 54,5% ($p=0,019$) и тенденцией к повышению толерантности к физической нагрузке на 16,7% ($p=0,53$).

По данным суточного мониторингирования АД, в группе наблюдался также отчетливый антигипертен-

Таблица 5

Динамика показателей суточного ритма, вариабельности и утреннего повышения на фоне терапии кардилопином

Показатель	Исходно	Курс	Д 1-2	p
СНС САД, мм рт.ст.	10,9±1,2	11,7±1,1	-0,8±1,2	нд
СНС ДАД, мм рт.ст.	13,5±1,9	14,4±1,4	-0,9±0,9	нд
ВАР САД (день)	14,1±1,1	15,2±0,6	-1,1±0,8	нд
ВАР ДАД (день)	9,7±0,8	10,4±0,7	-0,7±0,4	нд
ВАР САД (ночь)	14,6±0,4	12,8±0,6	1,8±0,6	0,1
ВАР ДАД (ночь)	10,4±0,8	9,4±0,7	1,0±0,2	нд
ВУП САД, мм рт.ст.	47,3±2,5	52,4±3,8	-5,1±4,2	нд
ВУП ДАД, мм рт.ст.	36,3±2,1	32,1±2,4	4,2±3,1	нд
СУП САД, мм рт.ст/ч	18,7±2,6	16,4±1,3	2,3±2,2	нд
СУП ДАД, мм рт.ст/ч	16,2±1,8	9,1±0,9	7,1±1,4	0,002

Обозначения: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СНС – степень ночного снижения; ВАР – вариабельность; ВУП – величина утреннего повышения; СУП – скорость утреннего повышения.

Таблица 6

Распределение типов суточного ритма при терапии кардилопином (n=30)

Тип суточного ритма	Исход	Курс
"Dipper"	22 (73,3%)	27 (90,0%)
"Non-dipper"	4 (13,3%)	2 (6,7%)
"Night-peaker"	4 (13,3%)	0
"Over-dipper"	0	1 (3,3%)

Таблица 7

Динамика параметров КЖ у больных ИБС, ассоциированной с АГ, при лечении кардилопином

Показатель (баллы)	Исходно	Курс
Физическое состояние	3,89±0,14	4,01±0,18*
Настроение	3,65±0,11	3,88±0,24
Общее КЖ	3,82±0,24	3,97±0,20*
Суммарный балл симптомов	-39,4±1,42	-36,6±1,88

Примечание. КЖ – качество жизни; достоверность различий: * - $p < 0,05$.

живный эффект, заключающийся в достоверном снижении среднесуточных показателей систолического АД – на 9,9 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и ночного систолического АД – на 9,6 мм рт.ст. ($p < 0,001$), а также дневного диастолического АД – на 6,9 мм рт.ст. ($p < 0,001$), ночного диастолического АД – на 7,3 мм рт.ст. ($p < 0,01$), площади АД за 24 часа – на 3,8 мм рт.ст., дневной площади АД – на 4,0 мм рт.ст. и ночной площади АД – на 4,3 мм рт.ст. ($p < 0,05$), индекса времени для систолического АД за 24 часа – на 16,7%, дневного индекса времени систолического АД – на 15,7%, ночного индекса времени систолического АД – на 14,3%; и индекса времени диастолического АД за 24 часа – на 16,1%, дневного индекса времени диастолического АД на 16,3% и ночного индекса времени диастолического АД – на 15,9% ($p < 0,01$). Положительным моментом в лечении кардилопином явилось достоверное снижение площади АД, т. к. именно с этой величиной коррелирует неблагоприятный прогноз заболевания. У части больных, имеющих исходно нор-

мальный суточный ритм, степень ночного снижения АД не изменилась при равномерном снижении АД в дневные и ночные часы. При более выраженном снижении ночного АД больные из "night-peaker" перешли в "over-dipper". Также благоприятным моментом является то, что скорость утреннего повышения диастолического АД достоверно снижалась в утренние часы, а в это время, как известно по литературным данным, регистрируется наибольшее количество инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения и случаев внезапной смерти. Намерение продолжить лечение высказали 30 пациентов.

Выводы

1. Пролонгированный дигидропиридиновый антагонист кальция кардилопин является эффективным антиангинальным средством для профилактики приступов стенокардии у больных со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ, в т.ч. и с эпизодами безболевой ишемии миокарда.

2. Монотерапия антагонистом кальция третьего поколения кардилопином в дозе 5-10 мг/сут в течение 4 недель достоверно снижает систолическое и диастолическое АД, "нагрузку давлением" в дневное и ночное время, снижает скорость утреннего повышения диастолического АД у больных с мягкой и умеренной АГ.

3. Кардилопин не изменяет исходно нормального суточного ритма АД, вариабельность АД, дает равномерный антигипертензивный эффект, что позволяет принимать его один раз в сутки и обеспечивает его безопасность у пациентов с факторами риска в утренние часы.

4. Терапия кардилопином больных со стабильной стенокардией, ассоциированной с артериальной гипертензией, показала высокую эффективность и отличную переносимость, обеспечивающих положительные изменения качества жизни, что сопоставимо с данными плацебо-контролируемых исследований.

Литература

1. Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Кондратьев В.В. и др. Эффективность основных антиангинальных препаратов у больных со стенокардией в зависимости от наличия безболевых эпизодов ишемии миокарда // Кардиология. — 1998. - №2. — С.20-24.
2. Горбунов В.М. 24-часовое автоматическое мониторирование артериального давления (рекомендации для врачей) // Кардиология. - 1997; №6. - С. 96-104.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Под ред. В.С. Моисеева. М. 1999; 234.
4. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование АД в кардиологии. М. 1998.
5. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Оценка стабильности эффекта и безопасности антигипертензивной терапии // Клини. фармакол. и тер. - 1998; №3. - С. 25-28.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шабалева Е.Н. Амлодипин — антагонист кальция третьего поколения // Кардиология. — 1998. - №2. — С.66-73.
7. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция в клинической медицине. — М.: РЦ “Фармединфо”, 1995. — 161 с.
8. Степура О.Б., Пак Л.С., Акатова Е.В. и др. Качество жизни у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (по материалам XVI, XVII, XVIII и XIX конгрессов Европейского общества кардиологов) // Кардиология. - 1998; №10. - С. 62-65.
9. Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дриницина С.В. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца — стабильной стенокардией напряжения // Клини. мед. - 1998; №6. - С. 52-58.
10. Kario K., Shimada K. Differential effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients with different nocturnal reductions in blood pressure // J. Hypertens. — 1997. - Vol. 10. — P. 261 -268.
11. Perna G.P., Stanislao M., De Luca G. Tolerability of amlodipine. A meta-analysis. Clin. Drug. Invest. 1997;13:(Suppl. 1) — P. 163-168.
12. Nayler W.G. Amlodipine. An overview. Clin. Drug Invest. 1997;13:(Suppl. 1) — P. 1-11.

Abstract

The authors studied antianginal and antihypertensive efficacy, safety, and quality of life influence, for a third-generation calcium antagonist, cardilopin (amlodipin; Egis, Hungary) in patients with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH). In total, 31 patients with stable angina pectoris, silent myocardial ischemia episodes, and associated AH, were examined. General clinic examination, 24-hour monitoring of blood pressure (BP) and ECG, veloergometry, quality of life assessment were performed.

After 4 weeks of cardilopin therapy (mean daily dose 5.5 ± 0.3 mg), weekly incidence of angina decreased by 52,2%, weekly nitroglycerine intake reduced by 54,5%, physical stress tolerance increased by 16,7%. Four-week cardilopin monotherapy (daily dose 5-10 mg) significantly reduced systolic and diastolic BP, day- and nighttime pressure load, and rate of diastolic BP morning increase in patients with mild to moderate AH, without affecting normal circadian BP rhythm and its variability. Therefore, cardilopin can be administered once per day, without adverse events in morning hours even among patients with risk factors.

Keywords: Stable angina pectoris, arterial hypertension, silent myocardial ischemia, quality of life, 24-hour blood pressure monitoring, cardilopin.

Поступила 27/12-2004