

Використання антагоністів кальцію для лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторній практиці

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, фелодипін, лікування, якість життя.

Сьогодні в Україні діє Національна програма профілактики й лікування артеріальної гіпертензії (АГ) — захворювання, яке слугує своєрідним пусковим елементом у механізмі поширення хвороб системи кровообігу. АГ може стати причиною поступової інвалідизації людини протягом багатьох десятиліть її життя або нанести непоправну шкоду, одним гострим нападом викликавши смерть [6, 7].

Захворювання серцево-судинної системи здебільшого хронічні, що вимагає від пацієнта багаторічного скрупульозного прийому препаратів. Лікування АГ — одна з найактуальніших проблем сучасної медицини, тому що АГ, яка не лікується або лікується недостатньо добре, — це «бомба сповільненої дії». Безсимптомна АГ переважно призводить до пізнього звернення до лікаря й найчастіше вже супроводжується супутньою патологією, зокрема ішемічною хворобою серця (ІХС), або ускладненнями. Більшість пацієнтів з АГ отримують консультацію та лікування в первинній ланці охорони здоров'я, тобто в районних поліклініках у дільничних терапевтів та в сімейних лікарів.

Як антигіпертензивні препарати першої лінії лікарі досить широко використовують антагоністи кальцію (АК), особливо дигідропіридинові похідні пролонгованої дії. Результати досліджень REACT, INTERHEART, CONROLRISK, ALLHAT, HOT та ін. довели зниження вірогідності розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) і збільшення тривалості життя хворих, зокрема суттєве зменшення ймовірності розвитку ішемічного інсульту й деменції, за умови тривалого застосування цих препаратів [9, 10, 11, 13, 15].

У разі призначення препарату в амбулаторній практиці перед сімейними (дільничними) лікарями досить часто постає питання, який препарат вибрати — оригінальний чи дженерик? З одного боку, пацієнт, купуючи препарат, часто орієнтується на його вартість, а з другого — його завжди цікавить ефективність призначеного засобу.

На сучасному етапі антагоністи кальцію активно застосовуються в лікуванні хворих на АГ та ІХС [1, 3—5, 8, 12, 14]. Однак навіть використання найефективнішого препарату або комбінації препаратів може не увінчатися успіхом, якщо пацієнт не захоче регулярно приймати ліки й чітко виконувати всі рекомендації лікаря. Тобто успіх у досягненні цільового артеріального тиску (АТ) багато в чому залежить від прихильності пацієнта до лікування [2].

Важливу роль відіграє правильний вибір препарату або комбінації препаратів не тільки на початковому етапі лікування, а й при тривалому амбулаторному лікуванні пацієнта, а також безпека і переносимість



**С.Я. Ніколенко¹,
І.В. Летік²,
О.В. Сокруто¹,
Н.І. Питецька²,
К.В. Вовк¹,
Н.К. Александрова²**

¹Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

²Харківський національний медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Ніколенко Євген Якович
д. мед. н., проф., зав. кафедри загальної практики — сімейної медицини

61022, м. Харків, пл. Свободи, 6

Стаття надійшла до редакції
12 січня 2012 р.

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Група НПЛ	Група ВПЛ	p
Пацієнти	116	69	—
Чоловіки/жінки	77/39	21/48	0,001/0,001
Вік (років), $M \pm m$	$62,2 \pm 0,2$	$61,6 \pm 0,3$	0,05
Тривалість АГ (років), $M \pm m$	$12,3 \pm 0,1$	$12,0 \pm 0,2$	0,3
АГ, що вперше виявлена (%)	6,3	9,1	0,001
САТ мм рт. ст., $M \pm m$	$167,0 \pm 0,3$	$165,1 \pm 0,4$	0,001
ДАТ мм рт. ст., $M \pm m$	$99,3 \pm 0,2$	$97,7 \pm 0,2$	0,001
ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), $M \pm m$	$27,8 \pm 0,1$	$27,7 \pm 0,1$	0,6
Ніколи не курили (%)	57,3	42,7	0,05
Обтяжений сімейний анамнез за ССЗ (%)	51,9	51,1	0,6
<i>Асоційовані стани (%)</i>			
ІХС	43,3	49,4	0,01
Цукровий діабет	13,8	23,7	0,05
Малорухливий спосіб життя (%)	55,9	53,9	0,1
<i>Отримували терапію (%)</i>			
Бета-блокатори	33,1	34,4	0,2
Антагоністи кальцію	20,0	23,6	0,01
ІАПФ	58,2	60,8	0,05
БРА	3,2	5,3	0,05
Діуретики	43,8	43,6	0,9
Ацетилсаліцилова кислота	38,1	51,7	0,001
Нітрати	21,1	25,0	0,01
Антиаритмічні препарати	2,4	4,9	0,001
Наявність тонометра вдома (%)	67,9	78,3	0,001
ВАШ, $M \pm m$	$57,9 \pm 0,6$	$63,6 \pm 0,8$	0,0001
Монотерапія «Фелодипіном Сандоз» (%)	19,5	19,8	0,5

терапії. Саме ці проблеми майже щоденно постають перед сімейним (дільничим) лікарем.

Мета дослідження — оцінка клінічної ефективності препарату «Фелодипін» у хворих на АГ та аналіз прихильності до антигіпертензивної терапії в умовах реальної амбулаторної практики.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 185 хворих на АГ, які перебували на лікуванні в поліклініці м. Харкова, а також лікарі-кардіологи та сімейні лікарі. Залучали чоловіків і жінок старше 18 років з початковим рівнем офісного систолічного АТ (САТ) 140–179 мм рт. ст. і діастолічного АТ (ДАТ) 99–100 мм рт. ст. на тлі антигіпертензивної терапії або без неї. Обов'язковою умовою була відсутність регулярної терапії АК протягом як мінімум двох тижнів до участі в дослідженні. Відповідно до критеріїв ESH/ESC усі хворі мали високий або дуже високий ризик ССУ [6, 7].

Критеріями вилучення із дослідження були симптоматична АГ, інфаркт міокарда чи інсульт, перенесений менш ніж 3 міс тому, декомпенсована серцева недостатність, декомпенсований або інсулінозалежний цукровий діабет, виражені порушення функції печінки й нирок, непереносимість АК в анамнезі, аортальний стеноз, для жінок — вагітність і лактація (табл. 1).

Усім пацієнтам, залученим у дослідження, крім загального клінічного обстеження, вимірювали АТ в кабінеті лікаря (офісний АТ), розраховували індекс маси тіла (ІМТ), проводили оцінку анамнезу, факторів ризику, супутньої терапії. Для оцінки якості життя використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ) (табл. 1). Прихильність пацієнта до медикаментозної терапії оцінювали за тестом Мориски—Гріна. Комплаєнтними вважалися хворі, що відповіли на наведені нижче питання «ні» більше 3 разів (набравали більше 3 балів):

1. Чи забували Ви коли-небудь прийняти препарати? (Ні/так).

2. Чи ставитеся Ви іноді не уважно до часу прийому ліків? (Ні/так).

3. Чи пропускаєте Ви прийом препаратів, якщо почуваете себе добре? (Ні/так).

4. Якщо Ви почуваете себе погано після прийому ліків, пропускаєте наступний прийом препарату? (Ні/так).

За результатами тесту Мориски—Гріна під час першого візиту пацієнтів розподілили на 2 групи: з низькою прихильністю до лікування (НПЛ) і з високою прихильністю до лікування (ВПЛ) (табл. 2).

Корекцію дози фелодипіну в обох групах здійснювали за необхідністю на 4 тиж дослідження. Базова терапія залишалася незмінною. На завершальний візит (через 8 тиж) хворого знову запрошували на прийом у поліклініку. Терапію вважали ефективною в разі досягнення напrikінці спостереження цільового рівня офісного АТ менше 140/90 мм рт. ст. Визначався відсоток хворих, які досягли цільового рівня АТ, та відсоток хворих, у яких відбулося зниження ДАТ більш ніж на 10 мм рт. ст. і САТ — більш ніж на 20 мм рт. ст. від вихідного рівня. Також лікар разом із пацієнтом оцінював ефективність терапії, переносимість препарату «Фелодипін» (добра/погана), відсоток хворих, які відзначили побічні ефекти (які). Якість життя оцінювалася за результатами (ВАШ) — початкова—кінцева точка.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм SAS (версія 6.12). У ході аналізу розраховували середні величини (M), їх стандартні помилки (m). Достовірність відмінностей середніх величин оцінювали за критерієм Стюдента (t). Використовували програми параметричного і непараметричного аналізу. Результати вважали достовірними при $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді $M \pm m$. Для вивчення прихильності використовували модель логістичної регресії, наведені шанси з 95 % ДІ для ряду інформативних щодо прихильності змінних.

Результати та обговорення

Проаналізовано 185 карт пацієнтів, які повністю завершили дослідження. Групи не відрізнялися за віком, тривалістю АГ, спадковою обтяженістю, ІМТ і рівнем фізичної активності. У групі з НПЛ рівень САТ і ДАТ був достовірно вищий ($p < 0,001$), ніж у групі з ВПЛ ($p < 0,05$). Відзначено, що в групі НПЛ рідше зустрічаються асоційовані захворювання й вони рідше отримують медикаментозну терапію (табл. 1).

На тлі лікування через 4 і 8 тиж в обох групах спостерігалася достовірне зниження рівня як

Таблиця 2. Зміни якості життя за ВАШ

Параметри	Вихідні (бали)	24 тиж (бали)	p
Група НПЛ	57,9 $\pm$ 0,6	85,1 $\pm$ 3,1	0,0001
Група ВПЛ	63,6 $\pm$ 0,8	82,8 $\pm$ 3,2	0,0001
P поміж групами	0,0001	0,001	—

САТ, так і ДАТ ($p < 0,001$). При цьому напrikінці дослідження рівень САТ знизився в середньому на 31 мм рт. ст., а ДАТ — на 15 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Середня добова доза фелодипіну в групах на 4 тиж прийому склала в першій групі 6,9 мг на добу, у другій — 6,7 мг на добу. На 8 тиж прийому дози залишилися без змін.

Рівня АТ менше 140/90 мм рт. ст. напrikінці дослідження досягли 50,6 % пацієнтів 1 групи і 47,7 % пацієнтів 2 групи. Зниження САТ < 140 мм рт. ст. або зниження на 20 мм рт. ст. і більше від вихідного рівня, а також ДАТ < 90 мм рт. ст. або зниження на 10 мм рт. ст. і більше відбулося у 98,8 % пацієнтів у 1 групі і в 98,4 % — у 2 групі.

Вивчення якості життя — важливий аспект оцінки проведеної терапії. Аналіз даних ВАШ на початку дослідження виявив вірогідно нижчу якість життя в групі пацієнтів з НПЛ. Через 8 тиж спостереження якість життя достовірно покращилася в обох групах, однак у групі НПЛ це поліпшення було більш вираженим (табл. 1).

Переносимість терапії пацієнти охарактеризували як відмінну та хорошу в 79 % випадків (група НПЛ) і в 80,4 % випадків (група ВПЛ) ($p = 0,7$).

Поліпшення самопочуття відзначили 95 % пацієнтів у групі НПЛ і 94,2 % пацієнтів у групі ВПЛ ($p = 0,3$). Самопочуття не змінилося (за суб'єктивною оцінкою пацієнтів) у 5 % випадків у групі НПЛ і в 5,8 % випадків у групі ВПЛ. Виявили бажання продовжити терапію фелодипіном 90,1 % хворих у групі НПЛ та 89,7 % — у групі ВПЛ.

Серед побічних реакцій за час спостереження в пацієнтів найчастіше спостерігали набряки гомілок (28,4 %), головний біль (19,6 %) і гіперемію обличчя (17,5 %), тахікардію (16,8 %), що узгоджується з даними інших авторів.

На тлі лікування відмічено достовірне підвищення прихильності до терапії в обох групах пацієнтів. До того ж у групі з початково низькою прихильністю відзначена більш виражена зміна відповідей на питання тесту Мориски—Гріна (табл. 2).

Аналіз групи НПЛ показав, що 37 % пацієнтів, які були некомплаєнтні, такими ж і залишилися. Водночас 63 % хворих у групі з НПЛ на завер-

Таблиця 3. Динаміка кількості хворих з позитивною відповіддю на питання тесту Мориски—Гріна протягом дослідження

Питання	Відповідь	Група НПЛ	Група ВПЛ
1. Чи забували Ви коли-небудь прийняти препарати? (Ні/так)	Так, забуваю	–53 %*	–3 %*
2. Чи ставитеся Ви іноді неухважно до часу прийому ліків? (Ні/так)	Так, ставлюсь	–46 %*	–3 %*
3. Чи пропускаєте Ви прийом препаратів, якщо почуваете себе добре? (Ні/так)	Так, пропускаю	–49%*	–4 %*
4. Якщо Ви почуваете себе погано після прийому ліків, чи пропускаєте Ви наступний прийом? (Ні/так)	Так, пропускаю	–39 %*	–4 %*

Примітка. * $p < 0,0001$.

шальному візиті продемонстрували підвищення прихильності до терапії (за даними тесту Мориски—Гріна). У групі ВПЛ 3 % пацієнтів стали менш комплаєнтними, а 86 % пацієнтів зберегли високу комплаєнтність.

Аналізуючи прихильність до терапії в пацієнтів за даними літератури, треба зазначити, що прихильність і утримання на терапії значно зменшуються з часом. Так, тільки 61,8 % пацієнтів з АГ і 65,6 % пацієнтів з дисліпідемією регулярно приймають призначені препарати через рік лікування.

Таким чином, двомісячна терапія фелодипіном мала добрий гіпотензивний ефект у переважної кількості пацієнтів. Більше 98 % хворих, які закінчили дослідження, або досягли цільового рівня АТ, або знизили його більш ніж на 20 і 10 мм рт. ст. (САТ і ДАТ відповідно). Отримані дані свідчать про ефективність проведеної терапії та узгоджуються з результатами інших досліджень. Так, за даними різних авторів, зниження офісного АТ (САТ і ДАТ) становило при різних термінах спостереження 23–30 мм рт. ст. і 11–24 мм рт. ст. відповідно (у нашому дослідженні 31 і 15 мм рт. ст. відповідно).

Переносимість терапії пацієнти оцінювали як відмінну й хорошу більш ніж у 80 % випадків. Поліпшення самопочуття відзначили понад 90 % пацієнтів обох груп. Виявили бажання продовжити терапію фелодипіном 90,1 % хворих у групі НПЛ та 89,7 % — у групі ВПЛ.

Привертає увагу той факт, що в групі з НПЛ рівень АТ знизився так само добре, як і в групі пацієнтів з ВПЛ. Рівень АТ практично не відрізнявся між групами на останньому візиті. Цей факт можна пояснити декількома моментами. На тлі лікування відмічено достовірне поліпшення комплаєнтності в обох групах. До того ж у групі з початково низькою комплаєнтністю це поліпшення було більш вираженим. Відзначено,

що досить велика частина пацієнтів (23 %), некомплаєнтних до лікування на початковому візиті, стали прихильні до лікування в кінці спостереження ($p = 0,001$). Пацієнти відвідували лікаря поліклініки через 1 і 2 міс, що мобілізувало пацієнтів і стало одним із чинників підвищення прихильності до лікування.

Дуже важливий момент в амбулаторному спостереженні та лікуванні — це оцінка якості життя. У разі поганої переносимості лікування, складного режиму прийому ліків, погіршення самопочуття пацієнта знижується якість життя. Підвищення якості життя мотивує хворих до прийому препаратів, призначених лікарем, що, своєю чергою, слугує одним із факторів підвищення комплаєнтності в амбулаторних умовах. У нашому дослідженні продемонстровано достовірне поліпшення якості життя, більш виражене в групі з початковою НПЛ. Крім того, велика частина пацієнтів у групі з НПЛ показала значне підвищення прихильності до лікування на кінцевій точці спостереження.

Висновки

1. Застосування антагоністу кальцію фелодипіну в амбулаторних умовах дало змогу досягти вираженого гіпотензивного ефекту у хворих на АГ як у період підбору дози, так і під час подальшого спостереження.

2. Більше 90 % пацієнтів відзначили поліпшення самопочуття на тлі терапії фелодипіном. На тлі тривалої терапії фелодипіном відбулося достовірне поліпшення комплаєнтності в групі пацієнтів з низькою прихильністю до лікування.

3. Підвищення комплаєнтності пацієнтів, гарна переносимість і незначна кількість побічних ефектів дозволяє рекомендувати активне використання фелодипіну в амбулаторній практиці сімейного лікаря, лікаря-кардіолога й дільничного терапевта.

Список літератури

1. Давыдова И.В., Перепельченко Н.А., Клименко Л.В. Блокаторы кальциевых каналов: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению // *Новости медицины и фармации*. — 2009. — № 274. — С. 12—15.
2. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции // *Артериальная гипертензия*. — 2004. — Т. 10. — № 3. — С. 137—143.
3. Котовская Ю.В., Багманова Н.Х., Мильто А.С. и соавт. Эффективность и переносимость антигипертензивной терапии, основанной на фелодипине, у больных артериальной гипертензией в условиях стационара // *Кардиология*. — 2004. — № 3. — С. 47—51.
4. Нейко І.М., Оринчак М.А. Проблеми питання артеріальної гіпертензії за матеріалами 10-річного спостереження // *Матеріали науково-практичної конференції «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширення, профілактика та лікування» (пам'яті проф. М.М. Бережницького), Івано-Франківськ*. — 2011. — С. 21—27.
5. Орлова Я.А., Кулев Б., Лахова Е.Л. и соавт. Применение блокатора кальциевых каналов фелодипина у больных артериальной гипертензией: клинические и сосудистые эффекты // *Сердце*. — 2007. — № 3. — С. 36—38.
6. Рабочая группа Европейского общества гипертензии. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии // *Артериальная гипертензия*. — 2010. — № 1(9). — С. 9—28.
7. Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М. та ін. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска». — К., 2008. — 55 с.
8. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность фелодипина у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ФАУСТ») // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — № 216. — С. 14—18.
9. Barrios V., Escobar C., Calderon A. et al. Cardiovascular risk profile and risk stratification of the hypertensive population attended by general practitioners and specialists in Spain: The CONROLRISK Study // *J. Hum. Hypertens.* — 2007. — Vol. 21. — P. 479—485.
10. Hobbs F.D.R., Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey // *Fam. Pract.* — 2002. — Vol. 19. — P. 596—604.
11. Jonsson B., Hansson L., Stalhammar N.O. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension // *J. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 253. — P. 472—480.
12. Liu L., Zhang Y., Liu G. et al. The Felodipine EVEnt Reduction (FEVER) study: A randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2005. — Dec: 23(12). — P. 2157—2172.
13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288. — P. 2981—2997.
14. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1105—1187.
15. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364. — P. 937—952.

Е.Я. Николенко, И.В. Летик, О.В. Сокуро, Н.И. Питецкая, К.В. Вовк, Н.К. Александрова

Использование антагонистов кальция для лечения артериальной гипертензии в амбулаторной практике

Обследовано 185 больных с артериальной гипертензией (АГ). Оценена клиническая эффективность препарата «Фелодипин» и проведен анализ приверженности больных к терапии в условиях реальной амбулаторной практики. Отмечено, что использование фелодипина в амбулаторных условиях позволяет достичь выраженного гипотензивного эффекта у больных с АГ как в период подбора дозы, так и при дальнейшем наблюдении. На фоне длительной терапии препаратом отмечено достоверное улучшение комплаентности в группе пациентов с низкой приверженностью к лечению. Повышение комплаентности пациентов, хорошая переносимость и незначительное количество побочных эффектов позволяет рекомендовать активное использование фелодипина в амбулаторной практике семейного врача, врача-кардиолога и участкового терапевта.

Ye.Ya. Nikolenko, I.V. Letik, O.V. Sokruto, N.I. Pytetska, K.V. Vovk, N.K. Alexandrova

The use of calcium antagonists for the treatment of arterial hypertension in out-patient setting

The examinations included 185 patients with arterial hypertension (AH). Clinical efficacy of felodipine has been assessed and patients' treatment compliance has been evaluated in the conditions of real out-patient practice. It has been noted that the use of felodipine in outpatient settings provided the achievement of pronounced hypertensive effect in hypertensive patients both on the stages of dose titration and later follow-up. The significant improvement of compliance has been revealed in the group of patients with low adherence to treatment against the background of long-term felodipine therapy. The raise of compliance, good tolerance and a few of side effects enables recommending the active use of felodipine in the out-patient practice of a family doctor, cardiologist and a general practitioner.