! ZU_12_ ardio_2_NEW.qxd 04.05.2012 19:48 Page 72

Н.Ю. Осовська, д.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ефективність амлодипіну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з високим кардіоваскулярним ризиком

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) через велику поширеність і прогностичну значущість і в Україні, і в інших країнах є найважливішою медичною і соціально-економічною проблемою. Значна частка серед них належить артеріальній гіпертензії (АГ) і різним формам ішемічної хвороби серця (ІХС), а також їх поєднанню, яке спостерігається у більшості таких пацієнтів і значно ускладнює як стан хворого, так і прогноз. Саме цих пацієнтів апріорі відносять до групи дуже високого ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, які чинні і в Україні, виділяють три групи осіб, у яких ризик виникнення ССЗ розцінюють як високий. У першу чергу це хворі з будь-якими клінічними проявами ІХС, з периферичним атеросклерозом, атеросклерозом мозкових артерій та аневризмою черевного відділу аорти. У другу чергу – особи, у яких відсутні клінічні ознаки ССЗ, проте існує високий ризик розвитку атеросклерозу у зв'язку з наявністю декількох факторів ризику, під час оцінки яких за таблицею SCORE встановлено 10-річний ризик фатальних подій ≥5%, вираженого підвищення одного з факторів ризику (загальний холестерин ≥8 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПНЩ ≥6 ммоль/л, артеріальний тиск, АТ ≥180/110 мм рт. ст.), а також цукрового діабету (ЦД) 2 типу або ЦД 1 типу з мікроальбумінурією. По-третє, це найближчі родичі хворих з раннім початком ССЗ (у чоловіків віком менше 55 років, у жінок – 65 років).

Для лікування ССЗ застосовують багато класів лікарських засобів, серед яких на перший план у терапії пацієнтів з високим ризиком виходять антагоністи кальцію (АК). Цей клас препаратів об'єктивно можна назвати фундаментальною складовою терапії при таких важких захворюваннях, як ІХС й АГ. Їх ефективність доведено в численних великих міжнародних дослідженнях, що відображено у відповідних рекомендаціях. Проте вибір препарату і комбінація його з іншими лікарськими засобами у деяких випадках є непростим завданням для лікаря-практика.

Антагоністи кальцію – велика група препаратів, основною властивістю яких є здатність до зворотного інгібування потоку іонів кальцію через повільні кальцієві канали, локалізовані у міофібрилах міокарда, непосмугованих м'язових клітинах судинної стінки, скелетних м'язах, що спричиняє виразний судинорозширювальний ефект. Ці лікарські засоби використовують у кардіології понад 45 років, і вони й сьогодні посідають одне з перших місць за частотою призначення серед препаратів для лікування ССЗ завдяки їх високій антигіпертензивній і антиангінальній ефективності, метаболічній нейтральності й добрій переносимості.

Серед АК особливе місце належить амлодипіну – представнику III покоління дигідропіридинів, який має тривалу антигіпертензивну й антиішемічну дію й успішно пройшов вивчення в багатьох клінічних дослідженнях. Механізм дії пролонгованого АК амлодипіну полягає в перешкоджанні внутрішньоклітинній гіперкальціємії та зменшенні скорочення лейоміоцитів, що зумовлює тривалий судинорозширювальний ефект. Гіпотензивна дія препарату пов'язана головним чином з розвитком вазодилатації переважно на рівні резистивних судин. У терапевтичних дозах амлодипін не діє на венозне русло, тому під час його застосування рідко виникає ортостатична гіпотензія. Зменшення загального периферичного судинного опору і зниження рівня АТ стимулює барорецептори і викликає рефлекторну тахікардію – такий ефект притаманний дигідропіридиновим АК, але не властивий амлодипіну, що пов'язано з поступовим початком дії і тривалим періодом напіввиведення. Також амлодипін чинить антиангінальну дію, і завдяки цьому в рекомендаціях з лікування хворих з АГ і стенокардією він є одним із препаратів першого вибору.

Ефективність і безпеку застосування амлодипіну вивчали в багатьох контрольованих рандомізованих багатоцентрових дослідженнях. За кількістю таких досліджень (STOP-2, NORDIL, INSIGHT, ALLHAT, CONVINCE, INVEST, CAMELOT, PRAISE, PREVENT, VALUE, ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH, CAPE, TOMHS) амлодипін займає провідні позиції в лікуванні різних варіантів АГ і хронічних форм ІХС. Антигіпертензивна ефективність монотерапії амлодипіном при м'якій і помірній АГ відповідає такій для інших базисних антигіпертензивних препаратів. На тлі терапії спостерігають стійке покращення добового профілю АТ, у разі тривалого застосування відбувається регресія гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Одним з важливих ефектів препарату, підтвердженим у низці великих досліджень, є зниження ризику розвитку мозкових інсультів.

! Амлодипін добре комбінується з усіма групами препаратів, які використовують у кардіологічній практиці, включаючи діуретики, b-адреноблокатори, інгібітори АПФ, сартани, серцеві глікозиди, статини, антитромбоцитарні засоби, антагоністи альдостерону, нітрати.

Згідно з європейськими рекомендаціями 2007 року й пізнішими амлодипін є препаратом вибору у пацієнтів з ізольованою систолою АГ, стенокардією, гіпертрофією міокарда ЛШ, захворюваннями периферичних судин, під час вагітності, у разі атеросклерозу сонних і коронарних артерій.

На українському фармацевтичному ринку нещодавно з'явився вітчизняний амлодипін європейської якості, який відповідає всім вимогам, які висувають до генериків, – Аладин (Фармак, Україна). Метою нашої роботи було вивчення ефективності й безпеки застосування препарату Аладин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) і високим кардіоваскулярним ризиком.

Матеріали і методи

До участі в дослідженні залучили 60 пацієнтів з ГХ, які перебували на поліклінічному спостереженні і стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. ГХ II стадії мали 74 (61,7%), ГХ III стадії – 26 (38,3%) хворих. Порушення мозкового кровообігу в анамнезі спостерігали у 13 (20%) пацієнтів. Стабільну стенокардію напруги I-III функціонального класу (ФК) за NYHA мали 30 хворих (50%). У 20 (33%) пацієнтів в анамнезі був перенесений інфаркт міокарда. Усі пацієнти мали ознаки хронічної серцевої недостатності I-II ФК за NYHA. Співвідношення чоловіків і жінок у дослідженні становило 80 (66,7%):40 (33,3%). Середній вік пацієнтів – 56,4±2,9 року.

Згідно з дизайном дослідження до першої групи увійшли всі хворі до систематизованого контрольованого лікування (60 пацієнтів), після дослідження й аналізу отриманих даних її розділили на дві рівні групи лікування: одну групу становили 30 пацієнтів, які отримували стандартну терапію ГХ й ІХС без включення до схеми лікування амлодипіну, хворим іншої групи призначили терапію на основі амлодипіну (Аладин, Фармак, Україна), добова доза якого становила 2,5-10 мг на 1-2 приймання. З огляду на високий і дуже високий кардіоваскулярний ризик усі пацієнти отримували статини в рекомендованих дозах. Термін лікування становив 6 місяців, у перший місяць терапії здійснювали підбір доз і комбінацій антигіпертензивних препаратів.

До участі в дослідженні не залучали хворих зі стабільною стенокардією IV ФК за NYHA, нестабільною стенокардією, АГ III ступеня, симптоматичними АГ, ЦД й іншими ендокринними захворюваннями, вродженими та набутими вадами серця, виразними змінами з боку печінки і нирок, нормальною фракцією викиду (ФВ) і ФВ ≤40% за даними ЕхоКГ.

Для оцінки стану ЛШ визначали: кінцеводіастолічний розмір і об'єм з визначенням індексів, ФВ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШ), ударний індекс (УІ) за стандартною розрахунковою методикою, поперечний розмір лівого передсердя з визначенням індексу (ІЛП) й індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ).

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за даними допплерівської ЕхоКГ 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) і час ізоволюмічного розслаблення (IVRT).

Холтерівський моніторинг ЕКГ проводили в амбулаторних і стаціонарних умовах. Запис ЕКГ під час моніторингу був безперервний у трьох відведеннях, які відповідали стандартним відведенням II, V2 і V5. Під час моніторингу хворі дотримувалися рухового режиму, який відповідав повсякденному рівню фізичного навантаження. Аналіз порушень ритму й відхилень сегмента ST щодо ізолінії проводили автоматично, відповідно до загальноприйнятих критеріїв. Визначали такі показники: середню добову частоту серцевих скорочень (ЧСС), загальну кількість шлуночкових екстрасистол за добу, клас шлуночкових екстрасистол за класифікацією Лауна, загальну кількість надшлуночкових екстрасистол за добу, наявність епізодів шлуночкових і надшлуночкових тахікардій, наявність і тривалість епізодів депресії ST за добу, а також сумарну добову тривалість ішемії.

При добовому моніторингу АТ (ДМАТ) інтервали між вимірюваннями становили 15 хв із 7:00 до 22:00 і 30 хв у нічний період – із 22:00 до 7:00. Оцінювали такі показники: середній добовий систолічний АТ (САТ), середній добовий діастолічний АТ (ДАТ), індекс часу підвищення САТ і ДАТ (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ), добові індекси АТ (ДІ САТ, ДІ ДАТ), варіабельність САТ і ДАТ за добу, швидкість ранкового підвищення (ШРП САТ, ШРП ДАТ).

Визначення морфофункціонального стану сонних артерій (СА) проводили методом дуплексного сканування й кольорового допплерівського картування потоку крові за загальноприйнятою методикою. Оцінювали проходження артерій, судинну геометрію, стан комплексу інтима-медіа СА, наявність змін, їх виразність і структуру, лінійну й об'ємну швидкість кровотоку в загальній СА. В усіх пацієнтів визначали: діаметр судини, товщину комплексу інтима-медіа (ТІМ) судини, наявність, локалізацію і розміри (діаметр) атеросклеротичних бляшок, максимальний стеноз СА у відсотках, лінійну швидкість кровотоку (V), індекс пульсації (Pi), індекс периферичного опору (Ri). Гемодинамічну значущість атеросклеротичних уражень і деформації артерій визначали за наявністю чи відсутністю позитивного градієнта пікової систолічної лінійної швидкості кровотоку до і після ділянки судини, яка зазнала змін, і/або якісної зміни спектра допплерівського зсуву частот. ТІМ визначали у В-режимі на рівні біфуркації зовнішньої СА тричі з обчисленням середнього значення. Ознаками ураження судин вважали ТІМ >0,9 мм або наявність атеросклеротичної бляшки.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами параметричної та непараметричної статистики. У вибірках з нормальним розподілом даних результати представлено у вигляді M±m, де M – середня величина, m – математична похибка середньої. Порівняння результатів проведено за параметричним методом лінійних контрастів з використанням критерію Шеффе. У вибірках з ненормальним розподілом даних результати представлено у вигляді Med (kvart_1; kvart_3), де Med – медіана і kvart_1 – kvart_3 – 1 і 3 квартилі відповідно, порівняння результатів проведено за непараметричним – медіанним методом. Оцінку нормальності розподілу проведено за методом Шапіро-Уілка і Ліллієфорса. Порівняння відсотків між групами проводили за критерієм χ^2, середніх значень кількісних показників – за t-критерієм Стьюдента, медіан кількісних показників – за критерієм U Манна-Уітні.

Результати й обговорення

ДМАТ як метод контролю досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів, які увійшли в дослідження і щодо яких застосовували різні схеми антигіпертензивної терапії, має суттєві переваги перед апаратним вимірюванням: показники ДМАТ значно відрізняються від величин офісного АТ, виміряного під час візиту до лікаря, і значень, отриманих унаслідок самостійного вимірювання, і мають більшу достовірність і об'єктивність. Середні показники ДМАТ, отримані

Таблиця. Динаміка показників ДМАТ під впливом різних варіантів терапії

Показники і параметри	До лікування (1)	Терапія без амлодипіну (2)	Терапія на основі амлодипіну (3)	P1-2	P1-3	P2-3
Середньодобовий САТ	142,0 (128,0; 181,0)	126,0 (115,0; 144,0)	121,2 (106,0;132,0)	0,044	0,014	0,03
Середньодобовий ДАТ	93,5 (78,0; 100,1)	82,2 (76,7; 92,0)	72,0 (71,0; 81,0)	0,30	0,007	0,028
ІЧ САТ	39,0(24,0; 52,0)	31,0 (27,0; 51,0)	25,5 (19,0; 44,0)	0,026	0,039	0,17
ІЧ ДАТ	25,0 (7,0; 41,0)	19,5 (14,0; 36,0)	18,0 (12,0; 30,0)	0,012	0,007	0,09
Варіабельність САТ	16,4 (12,5; 25,1)	12,9 (14,2; 20,0)	11,5 (7,5; 12,0)	0,014	0,0007	0,07
Варіабельність ДАТ	12,6 (9,9; 15,0)	11,1 (9,0; 17,2)	6,7 (4,9; 8,9)	0,21	0,003	0,018
ШРП САТ	12,0 (7,0; 15,0)	10,5 (7,0; 14,0)	7,5 (8,0; 19,0)	0,74	0,05	0,05
ШРП ДАТ	10,0 (6,0; 14,2)	9,0 (5,0; 13,0)	7,0 (5,0; 10,0)	0,23	0,05	0,52
ДІ САТ	10,6 (5,5; 12,0)	8,2 (3,7; 12,2)	8,3 (4,4; 11,9)	0,84	0,68	0,91
ДІ ДАТ	14,5 (8,0; 15,7)	12,3 (9,8; 16,5)	12,0 (8,9; 13,0)	0,16	0,044	0,08

Примітки: дані кількісних показників представлено як M±m – середнє значення ± математична похибка середнього і як Med (per25; per75) – медіана і міжквартильний розмах; порівняння відсотків між групами проводили за критерієм χ^2, середніх значень кількісних показників – за t-критерієм Стьюдента, медіан кількісних показників – за критерієм U Манна-Уітні.

! ZU_12_ ardio_2_NEW.qxd 04.05.2012 19:48 Page 73

в амбулаторних умовах, і їх підвищення позитивно корелюють з наявністю і ступенем уражень органів-мішеней, таких як ГЛШ, серцева недостатність, нефропатія, ретинопатія, а також з такими життєво небезпечними ускладненнями АГ, як інсульт й інфаркт міокарда.

За даними ДМАТ, у пацієнтів, яких залучили до участі в дослідженні, середньодобові значення АТ (САТ, ДАТ) помірно перевищували рекомендовані норми для ДМАТ, які в середньому у групі становили 142/94 мм рт. ст., що відповідає 1 ступеню підвищення АТ (табл.). Помірне підвищення цих показників пов'язане з тим, що пацієнти до участі в дослідженні отримували певну антигіпертензивну терапію й певною мірою знижували АТ, не доводячи його до цільового рівня. Крім того, загалом у групі спостерігали перевищення майже всіх показників, які характеризують добовий профіль АТ: удвічі перевищували нормативні величини індекси часу САТ і ДАТ, варіабельність САТ, ШРП як САТ, так і ДАТ. Зважаючи на те, що перевищення цих показників на тлі помірного зростання середньодобових значень АТ є прогностично небажаним явищем і маскує дійсну картину суттєвого недосягнення оптимального рівня АТ, цим пацієнтам було запропоновано систематизоване контрольоване лікування антигіпертензивними засобами та їх комбінаціями.

Після шестимісячного систематичного лікування було отримано значне достовірне зменшення середніх показників як САТ, так і ДАТ, до цільового рівня, причому в пацієнтів групи, у якій основу антигіпертензивної терапії становив амлодипін (Аладин, Фармак, Україна), зниження АТ було достовірно меншим, ніж у пацієнтів паралельної групи, що особливо стосувалося систолічного АТ.

Показники ІЧ САТ й ІЧ ДАТ відображають добове навантаження тиском і характеризують тривалість підвищення АТ протягом доби. Він більш точно, ніж середні значення АТ, характеризує гіпербаричне навантаження на органи-мішені. Численні дослідження довели, що тривалість підвищення АТ є важливим фактором ризику серцево-судинних ускладнень: установлено більш тісний кореляційний зв'язок ІММ ЛШ, максимальної швидкості наповнення ЛШ, ІЛП з ІЧ, ніж із середніми й абсолютними показниками АТ.

Під впливом систематизованої тривалої антигіпертензивної терапії відбулося зменшення цих показників майже на 25% у контрольній і на 35% в основній (на основі амлодипіну) групах з достовірними розбіжностями між групами щодо ІЧ САТ.

У 75% хворих на ГХ спостерігають підвищену варіабельність АТ у нічний час, яка знижується в міру прогресування хвороби й ураження органів-мішеней. Дослідження ролі варіабельності АТ показали, що підвищення цього показника має тісну кореляційну залежність з тяжкістю АГ, раннім розвитком ГЛШ та його діастолічної дисфункції, а також ретинопатії. Таким чином, є всі підстави для того, щоб розглядати підвищену варіабельність АТ як незалежний фактор ризику ураження органів-мішеней і розвитку ускладнень при АГ. Під впливом лікування у пацієнтів, які увійшли в дослідження, відбулося суттєве зменшення варіабельності САТ в обох групах майже без суттєвих відмінностей між ними. Проте варіабельність ДАТ у групі амлодипіну зменшилася майже удвічі, що є об'єктивно добрим результатом, який забезпечує покращення прогнозу в цих пацієнтів. Більш істотний вплив на варіабельність ДАТ, імовірно, пов'язаний з притаманною всім АК периферичною вазодилатацією, яка сприяє зменшенню як периферичного опору судин, так і ДАТ.

Фрамінгемське дослідження, яке вважають еталоном епідеміологічних досліджень, виявило роль ранкового підвищення АТ у розвитку таких ускладнень АГ, як інсульт, інфаркт й раптова смерть, ризик яких був на 70% вищий у ранковий час порівняно з іншими періодами доби. У результаті антигіпертензивного лікування достовірне зменшення цього показника відбулося лише у групі амлодипіну; у групі, пацієнти якої отримували інший базисний антигіпертензивний препарат, визначилася лише тенденція до зменшення ШРП як САТ, так і ДАТ (табл.).

Таким чином, унаслідок систематичного приймання антигіпертензивної терапії на основі амлодипіну спостерігалася нормалізація всіх показників ДМАТ, що є істотним позитивним результатом, який впливає насамперед на віддалений прогноз ССЗ, тобто попереджає розвиток ускладнення.

Наявність і ступінь органопротекторного ефекту довготривалої систематизованої антигіпертензивної терапії щодо серцевого м`яза було оцінено за допомогою ехокардіографії. У пацієнтів, які отримували терапію на основі амлодипіну, достовірно зменшився ІММ ЛШ (з 128 г/м^2 до 121 г/м^2, p=0,048), тоді як у пацієнтів, яким призначили іншу терапію, з'явилася лише позитивна тенденція. Ці зміни визначилися завдяки зменшенню не стільки товщини міокарда стінок ЛШ, скільки порожнини ЛШ, що відображено в достовірному зменшенні індексу кінцеводіастолічного об'єму. Зменшення ГЛШ супроводжувалося також невеликим, хоча достовірним зростанням ФВ ЛШ із 46 до 53%. Варто зазначити, що в паралельній групі також відмічали тенденцію до зростання скоротливої функції. Отже, отримані результати аналізу стану внутрішньосерцевої гемодинаміки визначили наявність органопротекторної дії амлодипіну, яка виявилася у зменшенні гіпертрофії й покращенні систолічної функції ЛШ на тлі тривалої терапії.

Діастолічну дисфункцію ЛШ I типу спостерігали у 44 (73,3%) пацієнтів до початку дослідження, що й зумовило дані трансмітрального кровотоку у групі, характерні для порушення розслаблення ЛШ. На тлі лікування в обох групах відбулося достовірне однакове зростання співвідношення швидкостей раннього й пізнього навантаження (E/A), що чітко визначило покращення фази розслаблення ЛШ. Проте у пацієнтів, які отримували амлодипін, спостерігали ще й переконливе зменшення показника Tdec, достовірно більше, ніж у пацієнтів паралельної групи лікування (173 проти 153 мс, p=0,038), що вказувало на більший ступінь покращення розслаблення ЛШ саме в цій групі. Імовірно, такий ефект зумовлений прямою релаксуючою дією АК на кардіоміоцити і лейоміоцити судинної стінки. Зникнення в більшої половини пацієнтів, які отримували амлодипін, інструментальних ознак діастолічної дисфункції ЛШ, вірогідно, стало причиною невеликого, але достовірного зменшення порожнини лівого передсердя унаслідок зменшення кінцеводіастолічного тиску в ЛШ.

! Органопротекторний ефект тривалої антигіпертензивної терапії на основі амлодипіну був більш суттєвим, ніж у пацієнтів, які отримували терапію на основі іншого антигіпертензивного засобу, що виявилося у зменшенні ГЛШ, покращенні як систолічної, так і діастолічної функції ЛШ.

Органопротекцію у пацієнтів з ГХ і високим кардіоваскулярним ризиком забезпечує також зменшення ішемії й аритмогенної дестабілізації міокарда ЛШ. З метою аналізу цих процесів у досліджуваних пацієнтів проводили холтерівський моніторинг ЕКГ. На тлі лікування кількість нападів серцевого болю за добу у групі амлодипіну зменшилася у 12 разів, тоді як у паралельній групі – у 3,4 раза. При цьому кількість епізодів депресії сегмента ST у групі амлодипіну зменшилася у 5,3 раза, а в паралельній групі – у 2,5 раза. Тобто в обох групах спостерігали достовірний позитивний ефект щодо кардіалгій та ішемії, проте у групі амлодипіну він був набагато кращим. Це зумовило відмову від застосування пролонгованих нітратів 12 (40%) пацієнтів групи амлодипіну й 6 пацієнтів (20%) паралельної групи. Отримані дані свідчать на користь більш істотного антиангінального й антиішемічного ефекту терапії на основі амлодипіну. Імовірно, у цьому випадку амлодипін не можна позиціонувати виключно як антигіпертензивний препарат через його доведені в численних дослідженнях антиангінальні, антиішемічні й антисклеротичні ефекти, які було чітко продемонстровано й у нашому дослідженні на прикладі препарату Аладин (амлодипін, Фармак, Україна). Амлодипін може бути препаратом вибору для антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ГХ й ІХС, тобто для лікування хворих з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

Антиішемічний і антиремоделювальний ефект запропонованих у дослідженні варіантів терапії призвів також до зміцнення електричної стабільності міокарда: у пацієнтів обох груп через 6 місяців лікування кількість як надшлуночкових, так і шлуночкових екстрасистол зменшилася майже у 3 рази у групі амлодипіну й у 2 рази в паралельній групі, достовірності між групами щодо зменшення пароксизмів тахікардій не спостерігали.

Маркерною судиною для оцінки стану комплексу інтима-медіа, за яким роблять висновок про наявність ремоделювання судини та її атеросклеротичного ураження, у всьому світі вважають загальну СА. Тому всім пацієнтам до початку лікування і через 6 місяців систематичної терапії було запропоновано дуплексне сканування СА. Ураження екстракраніальних судин як органа-мішені було зареєстровано в усіх пацієнтів, що зрозуміло з діагнозу і встановленого ризику. ТІМ на початку лікування становила 0,95 мм (при нормі менше 0,9 мм). Після проведеного лікування у пацієнтів обох груп цей показник був достовірно меншим, ніж початковий, загалом у групах зменшився до норми, досягши достовірності в розбіжностях між групами лікування на користь амлодипіну. Паралельно зі зменшенням ТІМ на тлі терапії відбулося достовірне зниження лінійної швидкості кровотоку в СА (V), показників індексу пульсації (Pi) й індексу периферичного опору (Ri), за якими непрямо можна судити про зменшення величини периферичного опору судин головного мозку. Взаємне зростання опору судин і швидкості кровотоку в них зумовлено ремоделюванням судин унаслідок як тиску, так і атеросклерозу, є провідним патогенетичним механізмом виникнення хронічної гіпоперфузії мозку й гострих порушень мозкового кровотоку. Тому зменшення комплексу цих показників свідчило не тільки про антисклеротичний ефект амлодипіну, а й про органопротекторний ефект щодо судин головного мозку. Про антисклеротичний ефект більшою мірою свідчило зменшення максимального стенозу в СА, який після лікування був більш виразним у пацієнтів групи амлодипіну. Не треба вважати амлодипін відповідальним за основний антисклеротичний ефект, адже всі пацієнти, зважаючи на дуже високий кардіоваскулярний ризик і переважне поєднання ГХ з ІХС, приймали адекватні контрольовані дози статинів. Більш суттєве покращення стану СА у групі амлодипіну, вірогідно, пов'язане із сумарною дією статину й АК амлодипіну.

Висновки

1. Пацієнти з гіпертонічною хворобою і високим кардіоваскулярним ризиком є тим контингентом хворих, з яким найчастіше зустрічається лікар-практик, тому покращення прогнозу у них – вкрай актуальне завдання. З позиції доказової медицини амлодипін упевнено демонструє поряд з добрими антигіпертензивними властивостями **ефективність у профілактиці коронарних і цереброваскулярних подій, ураження органів- мішеней, прогресування атеросклерозу й серцевої недостатності**.

2. Застосування препарату Аладин (амлодипін, Фармак, Україна) як антигіпертензивного засобу **впродовж 6 місяців у пацієнтів з поєднанням ГХ й ІХС сприяло майже повній нормалізації показників добового профілю АТ**. Цей ефект поєднувався з більш істотною антиангінальною й антиішемічною дією порівняно з пацієнтами, які отримували терапію на основі іншого антигіпертензивного засобу першого ряду для лікування АГ.

3. Тривале лікування на основі препарату Аладин (амлодипін, Фармак, Україна) сприяло покращенню структурно-функціонального стану серця, що виявилося **у зменшенні ГЛШ й інструментальних ознак як систолічної, так і діастолічної дисфункції ЛШ. Антиремоделювальний ефект амлодипіну був більш суттєвим**, ніж ефект терапії із застосуванням інших антигіпертензивних засобів.

4. **Антисклеротичний ефект терапії із застосуванням амлодипіну зі статинами більш виразний**, ніж аналогічний ефект поєднання статинів з іншими антигіпертензивними засобами, що підтверджено даними дуплексного сканування екстракраніальних судин з визначенням як ТІМ, так і максимального стенозу.