

О.Н. Надашкевич

Львівський державний  
медичний університет

# ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ВЕРАПАМІЛОМ У РІЗНИХ ДОЗАХ З ПРИВОДУ СИНДРОМУ РЕЙНО, АСОЦІЙОВАНОГО З СИСТЕМНОЮ СКЛЕРОДЕРМІЄЮ

**Ключові слова:** верапаміл, антагоністи кальцію, синдром Рейно, системна склеродермія.

**Резюме.** Наведено дані щодо ефективності двох різних режимів дозування блокатора кальцієвих каналів верапамілу (160 та 320 мг на добу) в лікуванні хворих з синдромом Рейно, асоційованим із системною склеродермією. Препарат у дозі 320 мг/добу виявився більш ефективним, ніж у дозі 160 мг/добу, але кількість побічних ефектів була більшою. Автор запропонував схему лікування хворих з синдромом Рейно з використанням верапамілу.

## ВСТУП

Ефективність антагоніста кальцію ніфедипіну за наявності синдрому Рейно (СР), асоційованого із системною склеродермією (ССД), сьогодні вважається доведеною (Kahan A. et al., 1985; Finch M.B. et al., 1986). В літературі є лише одна робота (Щербаков А.Б. и соавт., 1987), присвячена вивченню ефективності іншого поширеного в кардіології антагоніста кальцію – верапамілу у лікуванні хворих з цією патологією. У власне плацебо-контрольованому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні (дані подані до публікації) виявлено ефективність верапамілу у хворих з вторинним щодо ССД СР. Препарат використовували в низькій дозі – 160 мг на добу.

Мета роботи – порівняння клінічної ефективності верапамілу в низьких і високих дозах у пацієнтів з асоційованим з ССД СР в плацебо-контрольованому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ефективність верапамілу у різних дозах з приводу СР вивчали у 30 хворих з достовірною, за критеріями Н.Г. Гусевої (1993), ССД з лімітованим, згідно з класифікацією (LeRoy E.C. et al., 1988), ураженням шкіри. Вік пацієнтів становив від 18 до 69 років.

Дослідження тривало 2 тиж. Хворі були рандомізовано розподілені на дві групи (по 15 в кожній): 1-ша – яким призначали верапаміл в дозі 160 мг/добу, 2-га – у дозі 320 мг/добу. Хворі обох груп були співставні за клінічною характеристикою і вихідними показниками ефективності терапії вазодилаторами.

Рандомізацію здійснювали за датою народження: хворим, які народилися в першу половину місяця, призначали один вид лікування, а хворим, які народилися у другу половину місяця, – інший. Після набору в одну з груп 5 осіб цей принцип рандомізації тимчасово призупинявся до вирівнювання кількості пацієнтів, починаючи з групи з їх меншим числом.

Для оцінки ефективності лікування при вторинному до ССД СР використовували загальноприйняті показники (Щербаков А.Б. и соавт., 1985), які можна виразити у числах: 1) кількість нападів; 2) тривалість нападів; 3) час відновлення нормальної температури тіла.

Ні пацієнт, ні дослідник не знали справжнього характеру терапії до її завершення і статистичного опрацювання результатів, а кодом володів лише спеціально підготовлений асистент.

Результати аналізували за допомогою методу варіаційної статистики. Для оцінки динаміки показників у групах застосовували метод визначення середньої різниці (Сигидин Я.А., Цветкова Е.С., 1976).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведення двотижневої терапії верапамілом у добовій дозі 160 мг у хворих 1-ї групи і у добовій дозі 320 мг – 2-ї групи мало позитивний вплив на всі три показники вазодилатуючого ефекту (табл. 1).

Результати порівняння середніх відмінностей показників вазодилатуючого ефекту за період двотижневого лікування хворих із ССД і вторинним СР верапамілом у різних дозах наведені у табл. 2.

За всіма показниками вазодилатуючого ефекту 2-га група достовірно переважала 1-шу. Важливо та-

Таблиця 1

Вплив верапамілу у різних дозах на вираженість синдрому Рейно (M±m)

Показник	Група			
	1-ша		2-га	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість нападів	8,86±0,72	5,79±0,79*	9,0±1,01	4,07±0,84
Тривалість нападів (хв)	184±25	106±20*	185±22	60±17*
Час відновлення нормальної температури тіла (хв)	20,7±1,0	16,5±1,3*	21,1±1,1	5,47±0,77*

\* Відмінності показників до та після лікування достовірні.

Середні відмінності показників вазодилатуючого ефекту під час двотижневого лікування хворих із ССД і вторинним СР верапамілом у різних дозах ( $M_{\text{різн.}} \pm m_{\text{різн.}}$ )

Показник	Група		p
	1-ша	2-га	
Кількість нападів	-3,07±0,32	4,93±0,51	p<0,01
Тривалість нападів (хв)	-78±12,2	-125±15,2	p<0,05
Час відновлення нормальної температури тіла (хв)	-4,15±0,74	-15,6±0,84	p<0,001

кож зазначити, що із 15 хворих, яких лікували верапамілом у добовій дозі 320 мг, у 3 - напади припинились, у 7 - їх кількість і тривалість зменшились на 50%, у 4 - на 30%, у 1- змін не було. В той же час із 15 хворих, яких лікували верапамілом у добовій дозі 160 мг, кількість нападів зменшилась на 50% у 5, на 30% - у 6; тривалість нападів зменшилась на 50% у 4, на 30% - у 7; у 4 - змін не було.

Отже, отримані дані свідчать про більш виражений вплив верапамілу в добовій дозі 320 мг, ніж у добовій дозі 160 мг, на тяжкість асоційованого з ССД СР.

Проте слід відзначити, що переносимість препарату у вищій дозі була значно гіршою, ніж у нижчій. Так, у 2 хворих 1-ї групи відзначали гіперемію обличчя і в 1 - періодично незначно виражений головний біль. У 7 пацієнтів 2-ї групи на 2-3-й день від початку терапії виник інтенсивний головний біль, і лише прийом анальгетиків дозволив їм завершити двотижневий курс лікування; у 2 із них і ще у 4 також відзначали гіперемію обличчя. В одного хворого відзначено серцебиття. Загалом побічні ефекти виникли у 3 (20%) пацієнтів 1-ї групи та у 12 (80%) - 2-ї групи.

Важливо звернути увагу на те, що серед хворих з найбільш вираженим головним болем були і ті 3 пацієнтів, у яких під впливом лікування верапамілом припинилися напади СР. Погану переносимість верапамілу у високих дозах у хворих із СР відзначали також А.Б. Щербakov та співавтори (1987).

На підставі отриманих даних запропонована така схема застосування верапамілу за наявності СР: у перші три дні по 160 мг/добу; надалі, якщо клінічний ефект недостатній, а побічних явищ нема, дозу слід підвищувати до 240 мг/добу, а ще через три дні (за відсутності вираженого клінічного ефекту і за умови доброї переносимості) - до 320 мг/добу.

## ВИСНОВКИ

1. Клінічний ефект верапамілу у хворих із вторинним до ССД СР був більш вираженим у разі його застосування у добовій дозі 320 мг, ніж у добовій дозі 160 мг.

2. Оскільки частота виникнення побічних реакцій у хворих із ССД під дією верапамілу у дозі 320 мг/добу висока, препарат слід призначати у початковій дозі 160 мг/добу, за відсутності клінічного ефекту і побічних реакцій дозу доцільно поступово підвищувати до 320 мг/добу.

## ЛІТЕРАТУРА

Гусева Н.Г. (1993) Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Медицина, Москва, 270 с.

Сигидин Я.А., Цветкова Е.С. (1976) К разработке объективных методов клинического изучения новых антиревматических средств. Вопр. ревматизма, 3: 18-23.

Щербakov А.Б., Гусева Н.Г., Мач Е.С. (1985) Коринфар в лечении синдрома Рейно при системной склеродермии. Терапевт. арх., 4: 141-144.

Щербakov А.Б., Гусева Н.Г., Мач Е.С. (1987) Лечение синдрома Рейно блокаторами входа кальция. Терапевт. арх., 4: 89-92.

Finch M.B., Dawson J., Johnston G.D. (1986) The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double blind crossover study. Clin. Rheumatol., 5(4): 493-498.

Kahan A., Weber S., Amor B. (1985) Nifedipine and Raynaud's phenomenon associated with connective tissue diseases. Int. Angiol., 4: 221-223.

LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R., Seibold J.R., Clements P.J., Furst D.E., Medsger T.A., Steen V.D., Masi A.T., Jablonska S., White B., Jimenez S.A., D'Angelo W.A. (1988) Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J. Rheumatol., 15: 202-205.

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ВЕРАПАМИЛОМ В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗАХ ПРИ СИНДРОМЕ РЕЙНО, АССОЦИИРОВАННОМ С СИСТЕМОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

О.Н. Надашкевич

**Резюме.** Приведены данные об эффективности двух различных режимов дозирования блокатора кальциевых каналов верапамила (160 и 320 мг в сутки) в лечении больных с синдромом Рейно, ассоциированным с системной склеродермией. Препарат в дозе 320 мг/сут оказался более эффективным, чем в дозе 160 мг/сут, но количество побочных эффектов было больше. Автор предложил схему лечения синдрома Рейно с использованием верапамила.

**Ключевые слова:** верапамил, антагонисты кальция, синдром Рейно, системная склеродермия.

## COMPARITIVE STUDY OF DIFFERENT DOSAGES OF VERAPAMIL IN THE TREATMENT OF RAYNAUD'S SYNDROME ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS (SCLERODERMA)

О.Н. Nadashkevitch

**Summary.** Two different dosages of calcium channel blocker verapamil - 160 mg daily and 320 mg daily - were studied in Raynaud's syndrome associated with systemic scleroderma. The dosage of 320 mg daily proved to be more effective for this condition as compared to the dosage of 160 mg daily, but caused more side effects. The author elaborated a protocol for the treatment of Raynaud's syndrome with verapamil.

**Key words:** verapamil, calcium channel blocker, Raynaud's syndrome, systemic scleroderma.

## Адреса для листування:

Надашкевич Олег Никонович  
79010, Львів, вул. Пекарська, 69  
Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб