

коэффициент Беккера более чем в 3 раза в основной и контрольной группах пациентов с развитой стадией ПОУГ.

Контрольные исследования пациентов с развитой стадией ПОУГ через 8 месяцев показали, что после БиоУЗТ острота зрения снизилась на 0,1 в 75% глаз, а в 25% наблюдений она повысилась или осталась на прежнем уровне. После УЗТ во всех случаях наблюдалось ухудшение зрительных функций. После БиоУЗТ наблюдалось расширение границ поля зрения на 10° в 18,7% случаев.

У пациентов с развитой стадией ПОУГ, получавших ультразвуковую терапию без биоуправления, через 8 месяцев внутриглазное давление вновь повысилось в 100% случаев в среднем на 4±1 мм рт.ст. В основной группе больных ПОУГ также отмечалось повышение ВГД, однако это увеличение было меньше – в пределах 1–3 мм рт.ст. Значения ВГД у половины пациентов основной группы (56,2%) не превышало 26 мм рт.ст., в отличие от контрольной группы, где глаза с таким давлением составили всего 43,8% случаев. У остальных пациентов контрольной группы ВГД достигало 28–32 мм рт.ст.

Диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы является одной из важнейших проблем современной офтальмологии, что обосновывает дальнейшую разработку новых хирургических и терапевтических методов лечения. Положительное воздействие ультразвука в комплексной терапии подтверждено применением данного метода физиотерапевтического воздействия в различных клиниках.

Промышленное производство современного ультразвукового аппарата, предназначенного для применения в офтальмологии, позволило широко использовать данный метод физиотерапевтического воздействия в клинике глазных болезней. Наши исследования показали, что применение аппарата УЗТ 1.04.О, модифицированного системой биоуправления, при первичной открытоугольной глаукоме оказывает значительное положительное влияние на динамику внутриглазного давления, гидродинамические показатели и

зрительные функции глаза. Биоуправляемая ультразвуковая терапия при первичной открытоугольной глаукоме по основным показателям в 1,1–6,3 раза более эффективна, чем ультразвуковая терапия без биоуправления.

Таким образом, биоуправляемая ультразвуковая терапия позволяет более надежно, чем обычная ультразвуковая терапия, стабилизировать глаукоматозный процесс и отсрочить хирургическое вмешательство при первичной открытоугольной глаукоме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.В. Дополнительное обоснование предлагаемой для обсуждения классификации открытоугольной глаукомы на основе представлений о патогенезе ее прогрессирования // Вестн. Офтальмологии. – 2007. – № 4. – С. 41–45.
2. Должич Г.И. О применении низкочастотного ультразвука в терапии глаукомы // Вестн. офтальмологии. – 1987. – № 3. – С. 5–7.
3. Загускин С.Д., Загускина Л.Д., Костровицкий Ю.В. Биоритмологические методы и аппараты для диагностики и биоуправляемой физиотерапии // В кн.: Методы исследования и лечения, аппаратные системы и ЭВМ в гастроэнтерологии. – Железноводск–Ессентуки, 1991. – С. 1468–1471.
4. Краснов М.М. О внутриглазном кровообращении при глаукоме // Вестн. офтальмологии. – 1998. – № 5. – С. 5–7.
5. Лазук В.А., Мамиконян В.Р., Варнаков С.И. и др. Анализ структуры офтальмологических больных, получивших высокотехнологичные (дорогостоящие) виды медицинской помощи в ГУ НИИ глазных болезней РАМН в 2005 и 2006 гг. // Вестн. офтальмологии. – 2008. – № 6. – С. 61–63.
6. Нестеров А.П. Глаукомная оптическая нейропатия // Вестн. офтальмологии. – 1999. – № 4. – С. 3–6.
7. Нестеров А.П. Глаукома: основные проблемы, новые возможности // Вестн. офтальмол. – 2008. – № 1. – С. 3–5.
8. Фламмер Дж. Глаукома. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 447 с.
9. Xanne B. Офтальмология / справочник практич. врача под ред. А.Н. Амирова. – М., 2005. – 351 с.
10. Bemd A. Effect of induced vasodilatation on the visual field in normal pressure and high pressure glaucoma // Res. in exper. and din ophthal. (EVER). – 1999, oct. – Palma de Mallorca. – P. 80.
11. Drance S.M. Glaucoma: a look beyond intraocular pressure // Amer. J. Ophthal. – 1997. – Vol. 123, N 6. – P. 817–819.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

© Прониченко Л.В., Маль Г.С.

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: Prona2006@mail.ru

В данной статье представлены результаты исследования влияния блокаторов кальциевых каналов (БКК) различных химических групп (фелодипина 5–10 мг/сут и верогалида ЕР 120–240 мг/сут) на уровень артериального давления, структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, вегетативный тонус центральной нервной системы и функцию внешнего дыхания у пациентов с артериальной гипертензией I–II степени I–II стадии и хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого течения II стадии в поликлинических условиях. Установлено, что монотерапия исследуемыми препаратами позволяет достичь целевого уровня артериального давления, способствует регрессу патологического ремоделирования миокарда, а также благоприятно влияет на бронхиальную проходимость и активирует симпатическое звено центральной нервной системы, что способствует более выраженному ответу на базисную терапию хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, фелодип, верогалид ЕР 240.

MORPHOFUNCTIONAL & CLINICAL EFFECTS OF CALCIUM BLOCKERS OF CANNELS AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE

Pronichenko L.V., Mal G.S.

Department of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy of the Kursk State Medical University, Kursk

The paper contains the results of efficiency of calcium blockers of cannels of different chemical groups (Phelodipin of 5–10 mg per day and Verogalide of 120–240 mg per day) on arterial tension, structural and functional indicts of the cardiovascular system, vegetative tonus of the central nervous system, external respiration level in /out at patients with arterial hypertension and chronic obstructive disease of I–II degrees and the I–II stages. It has been determined that monotherapy with drugs under investigation allows to achieve normal level of arterial pressure and helps to achieve regress of pathological remodeling of the myocard exerts favorable effect on bronchial lumen and activates sympathetic part of the central nervous system.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive disease, calcium blockers of cannels, Phelodipin, Verogalide.

Данные о сочетании артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) варьируют от 6,8% до 76,2%, в среднем 34,3% [1, 9, 13]. Наиболее трудную задачу представляет ранняя диагностика АГ у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Чрезвычайно широкая субъективная симптоматика ХОБЛ маскирует симптомы АГ [8, 9, 14]. Это оттягивает момент обращения пациента, что влечет за собой позднюю диагностику и отсутствие контроля артериального давления (АД). Ассоциированными факторами риска (ФР) развития и прогрессирования АГ и ХОБЛ являются курение, избыточный вес, низкая физическая активность, вторичный эритроцитоз, вторичный гиперальдостеронизм, обструктивное апноэ во сне, легочная гипертензия, хроническая гипоксия, гипертонический эффект препаратов для лечения ХОБЛ (глюкокортикостероиды, бета-агонисты) [11, 12, 13, 14].

Сочетанное течение имеет ряд особенностей, обусловленных тесной структурно-функцио-

нальной связью между дыхательной и сердечно-сосудистой системами [5, 6]. Подход как к лечению АГ, так и к лечению ХОБЛ начинается с коррекции ассоциированных модифицируемых факторов риска. При данной коморбидности фармакотерапия сталкивается с рядом трудностей, так как при лекарственном воздействии на одно заболевание возможно ятрогенное обострение сопутствующего [2, 3, 5, 7]. Например, возможен гипертензивный эффект препаратов для терапии ХОБЛ (бета-агонисты, ингаляционные стероиды). Не стоит забывать и об усугубление синдрома бронхообструкции, при антигипертензивной терапии некоторыми бета-блокаторами, или появлении сухого кашля в ответ на прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [5]. Согласно национальным рекомендациям по АГ (2008), препаратом выбора гипотензивной терапии у хронических пульмонологических больных являются блокаторы кальциевых каналов (БКК) [7, 8].

В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение эффективности фармакотерапии пациентов с АГ I-II степени I-II стадии и ХОБЛ среднетяжелого течения II стадии, при назначении БКК различных химических групп (фелодипина, верогиала).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 72 пациента с АГ I-II стадии I-II степени и ХОБЛ II стадии среднетяжелого течения. Средний возраст составил $47,5 \pm 8,45$ года (табл. 1).

Критериями включения являлись: АГ I-II стадии I-II степени, среднетяжелая ХОБЛ II стадии, базисная терапия ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2006), согласие больного участвовать в исследовании и способность адекватно оценивать свое состояние. Критериями исключения являлись: недостаточность кровообращения; сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ; перенесенные нарушения мозгового кровообращения; сахарный диабет; обострение ХОБЛ; печеночная, почечная недостаточность; обострение сопутствующих заболеваний; онкологические заболевания; употребление алкоголя, наркотиков; аллергическая реакция на любой из назначаемых препаратов. Исследование проводилось открытым проспективным рандомизированным способом. Дизайн предусматривал четыре основные точки наблюдения: I визит (первичный скрининг), II визит (через 4 недели), III визит (через 12 недель), IV визит (через 24 недели). При первичном скрининге учитывали клинические, анамнестические данные, факторы риска, степень и стадию АГ и ХОБЛ. Начиная со второй точки и весь последующий период наблюдения осуществлялся контроль нарушений дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Верификация диагноза АГ осуществлялась в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК по АГ (2008). Верификация ХОБЛ проводилась на основании

программы GOLD (2006). Общеклинические исследования проводились по общепринятым методам, включавшим физикальное обследование, лабораторные и инструментальные (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки) методы исследования. Программа инструментального обследования была расширена за счет проведения эхокардиографического сканирования датчиком 3,5 МГц. Учитывались морфофункциональные показатели левого и правого желудочков: конечный систолический размер (КСР, см), конечный диастолический размер (КДР, см), толщина миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП, см), толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) (ЗСЛЖ, см), толщина передней стенки правого желудочка (ТСПЖ, см); масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда (ИММЛЖ, г/м²), фракция выброса (ФВ, %), конечный систолический объем (КСО, мл), конечный диастолический объем (КДО, мл), пиковая скорость фазы раннего диастолического наполнения (Е, м/сек), пиковая скорость фазы позднего диастолического наполнения (А, м/сек), отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения между собой (Е/А), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт.ст.) и другие. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась с помощью диагностической системы «Валента». Измерялись дыхательный объем (ДО, л), резервный объем вдоха (РОВд, л), резервный объем выдоха (РОВыд, л), остаточный объем легких (ООЛ, л), жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1, л), общая емкость легких (ОЕЛ, л). Дополнительно проводили оценку динамики показателей бета-адренореактивности (усл. ед.) клеточных мембран, оцениваемую по методике И.Г. Длусской и соавт. (1996) [4]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена [10].

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов (n=72)

Показатель	M±m
Муж./жен.	42/32
Возраст, годы	$47,5 \pm 8,45$
Индекс массы тела, кг/м ²	$24,2 \pm 1,3$
Курение, муж./жен.	37/6
САД, мм рт.ст.	$162,95 \pm 9,75$
ДАД, мм рт.ст.	$95,25 \pm 6,7$
ОФВ1	$52,1 \pm 7,6$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: первая группа (n=38) получала препарат из группы дигидропиридиновых антагонистов кальция – фелодипин (Фелодип, АЙВЭКС Фармасьютикалс с. р. о., Чешская Республика) в дозе 5-10 мг/сут.; вторая группа (n=34) препарат из группы недигидропиридиновых антагонистов кальция – верапамил (Верогалид ЕР 240, АЙВЭКС Фармасьютикалс с. р. о., Чешская Республика) в дозе 120–240 мг/сут. В комбинированную терапию с БКК была включена базисная терапия ХОБЛ (GOLD, 2006). В группу контроля вошли 20 здоровых пациентов без АГ и ХОБЛ, сопоставимых по возрастным и гендерным особенностям. До лечения у пациентов с АГ и ХОБЛ не наблюдалось статистически значимых различий изучаемых показателей.

В течение месяца регулярного приема исследуемых препаратов наметилась тенденция к снижению АД. У пациентов 1-й группы на фоне приема фелодипа в дозе 5 мг в сутки выявлено достоверное снижение систолического АД с $164,8,7 \pm 9,3$ до $149,5 \pm 8,2$, диастолического с $97,1 \pm 7,8$ до $87,4 \pm 5,2$. У пациентов 2-й группы при фармакотерапии верогалидом ЕР240 в дозе

120 мг в сутки произошло снижение систолического АД с $161,5 \pm 10,2$ до $148,4 \pm 8,7$, диастолического с $93,4 \pm 5,6$ до $82,8 \pm 5,5$ соответственно. Результат был расценен как недостаточная гипотензивная терапия, и рекомендовано изменение дозового режима исследуемых препаратов. На фоне регулярного приема 10 мг фелодипина и 240 мг верогалида ЕР 240 в течение 6 месяцев, целевого уровня АД достигли 94,7% (36) и 91,7% (31) пациентов соответственно. Анализируя влияние фелодипина 10 мг/сут (верогалида ЕР 240 мг/сут) на эхокардиографические показатели, было выявлено достоверное уменьшение объемных размеров: ЛП сократилось на 14,8% (11,7%); КДО уменьшился на 10,9% (6,9%); КСО уменьшился на 10,5% (12,36%); ДПЖ – на 12,8% (12,3%), соответственно. Учитывая увеличение показателя Е/А на 10,7% (12,2%), предполагалось корректирующее влияние исследуемых препаратов на активную релаксацию миокарда. Достоверно более выражено, на 31,8%, снизилось СрДЛА на фоне приема фелодипина 10 мг/сут., нежели при лечении верогалидом ЕР 240 мг/сут. – на 14,4%, что в сочетании с АД корректирующим действием на системное АД способствовало снижению постнагрузки на миокард как левых, так и правых отделов сердца (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная динамика эхокардиографических показателей на фоне фармакотерапии фелодипином 10 мг/сут. (n= 38), верогалидом ЕР 240 мг/сут. (n=34) в течение 24 недель

Показатель	I группа (n=38) (M±m)		II группа (n=34) (M±m)	
	до лечения (I)	после лечения (IV)	до лечения (I)	после лечения (IV)
ЛП, см	$3,93 \pm 0,04$	$3,39 \pm 0,04^*$	$3,93 \pm 0,03$	$3,51 \pm 0,03^*$
ТМЖП, см	$1,20 \pm 0,01$	$1,18 \pm 0,01$	$1,21 \pm 0,01$	$1,18 \pm 0,01$
КДО, мл	$146,2 \pm 4,4$	$130,1 \pm 3,9^*$	$139,4 \pm 5,5$	$131,3 \pm 4,7$
КСО, мл	$59,1 \pm 3,3$	$52,9 \pm 3,7^*$	$60,1 \pm 3,1$	$53,1 \pm 2,9^*$
ДПЖ, см	$2,64 \pm 0,05$	$2,33 \pm 0,05^*$	$2,66 \pm 0,08$	$2,36 \pm 0,08^*$
ТСПЖ, см	$0,57 \pm 0,04$	$0,53 \pm 0,01$	$0,58 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,01$
СрДЛА мм Hg	$27,6 \pm 0,57$	$19,1 \pm 0,57^*$	$24,7 \pm 0,59$	$21,4 \pm 0,62^*$
АТпж, мс	$136,4 \pm 5,2$	$143,8 \pm 4,8^*$	$138,3 \pm 4,9$	$144,6 \pm 3,9^*$
ЕТпж, мс	$374,0 \pm 14,6$	$354,4 \pm 11,7$	$372,5 \pm 13,8$	$352,8 \pm 10,6$
АТ/ЕТпж	$0,366 \pm 0,05$	$0,405 \pm 0,05^*$	$0,371 \pm 6,02$	$0,419 \pm 0,02^*$

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 3

Динамика спирометрических показателей у пациентов с АГ I-II стадии I-II степени и ХОБЛ среднетяжелого течения II стадии при фармакотерапии фелодипином 10 мг/сут. в течение 24 недель (n=38)

Показатель	Группа I (n=38) (M±m)	
	до лечения (I)	после лечения (IV)
ФЖЕЛ, %	59,10±6,2	67,8±5,3*
ОФВ1, %	51,1±5,8	66,4±4,7*
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	69,9±4,1	74,8±2,4
МОС25	44,2±5,3	55,7±4,7*
МОС50	41,8±2,6	57,5±3,1*
МОС75	46,9±3,8	59,1±3,7*

Примечание. * – p<0,05.

В комплексную оценку клинической эффективности БКК была включена характеристика спирометрических показателей. У всех пациентов, принимавших фелодипин 10 мг/сут., зарегистрировано достоверное увеличение маркера прогрессирования ХОБЛ – ОФВ1 – на 29,9%, улучшилась проходимость на уровне мелких и сегментарных бронхов. Это позволило предположить бронходилатирующий эффект фелодипина (табл. 3). При терапии верогалидом ЕР 240 достоверных изменений показателей ФВД зарегистрировано не было.

При изучении динамики уровня адренореактивности рецепторов мембран эритроцитов в обеих группах было выявлено изменение показателя бета-адренореактивности, величина которого приближалась к показателям здоровых лиц – 18,0±

4,5 усл. ед. Так, в 1-й группе, на фоне приема фелодипина величина бета-адренореактивности уменьшилась с 47,2±6,4 усл. ед. до 26,1±3,4 усл. ед. (p<0,05), во второй группе, при лечении верогалидом ЕР 240, – с 47,9±6,6 усл. ед. до 25,8±7,5 усл. ед. (p<0,05), что свидетельствовало об увеличении реактивности бета-адренорецепторов клеточных мембран и позволило предположить более выраженный ответ на терапию ХОБЛ.

Результаты серии крупномасштабных проспективных рандомизированных клинических испытаний, в ходе которых сравнивали БКК непосредственно с другими гипотензивными препаратами – INSIGHT (Вмешательство как цель гипотензивной терапии), NORDIL (Северные испытания дилтиазема), ALLHAT, CONVINCЕ, INVEST (Международные исследования верапамила и трандоприла) и VALUE [5, 9], – доказали эффективность БКК [13, 15, 16]. Это нашло свое отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертонии [3].

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. При сочетании АГ и ХОБЛ происходит патологическое ремоделирование как левых, так и правых отделов сердца.

2. Монотерапия антагонистами кальция фелодипином 10 мг/сут. и верогалидом ЕР 240 мг/сут. в течение 24 недель позволила достичь целевого уровня АД у 94,7% и 91,7% соответственно.

3. Прием фелодипина 10 мг/сут. в течение 24 недель способствовал возрастанию большинства показателей функции внешнего дыхания.

4. На фоне фармакотерапии верогалидом ЕР 240 мг/сут. в течение 24 недель достоверного влияния на клиническое течение и спирометрические показатели зарегистрировано не было.

5. В результате терапии исследуемыми БКК были выявлены статистически значимые изменения эхокардиографических параметров, свидетельствующие в пользу регресса ремоделирования миокарда.

6. Прием фелодипина 10 мг/сут. и верогалида ЕР 240 мг/сут. в течение 24 недель у больных АГ и ХОБЛ способствовал изменению вегетативного баланса с активацией симпатического звена регуляции, что имеет важное значение для базисной фармакотерапии ХОБЛ.

Изучаемые БКК позволили оптимизировать фармакотерапию у пациентов с АГ I-II стадии I-II степени и ХОБЛ среднетяжелого течения II стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 3. – С. 144–148.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006. – М., 2007.