

УДК: 615.22: 616.12 – 008.331.1: 616.24 – 007.272 – 036.12

## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Прониченко Л.В., Маль Г.С.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет министерства здравоохранения и социального развития», Курск, e-mail: Prona2006@mail.ru

В данной статье представлены результаты исследования влияния блокаторов кальциевых каналов различных химических групп: дигидропиридинов (фелодипина 10 мг/сут) и фенилалкиламинов (верогалида ЕР 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.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, антагонисты кальция, фелодипин, верогалид

## STARTFRAGMENT FEATURES OF INFLUENCE OF THERAPY OF CALCIUM ANTAGONIST OF DIFFERENT CHEMICAL GROUPS IN PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE

Pronichenko L.V., Mal G.C.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: Prona2006@mail.ru

The paper contains the results of investigation of calcium antagonists of different chemical groups dihydropyridines (phelodipin of 10 mg per day) and phenylalkylamines (verogalide of 240 mg per day) effect on arterial tension, structural and functional indices of the cardiovascular system, vegetative tonus of the central nervous system, external respiration level in outland patients arterial with hypertension and chronic obstructive disease of I–II degrees and the I–II stages.

**Keywords:** arterial hypertension, chronic obstructive disease, calcium antagonists, phelodipin, verogalide

Патогенетическая связь между хроническими обструктивными заболеваниями легких и артериальной гипертензией (АГ) определяется тесной морфофункциональной связью дыхательной и сердечно-сосудистой систем [1, 9].

Определенные трудности встречаются и в фармакотерапии данной коморбидности, так как попытка активного лекарственного воздействия на одно заболевание, во многих случаях, сопряжена с угрозой развития ятрогенного обострения сочетанного [5]. При сочетании АГ и ХОБЛ антигипертензивным препаратом выбора являются блокаторы кальциевых каналов [3, 6].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью при назначении антагонистов кальция различных химических групп: дигидропиридиновых – фелодипин (препарат фелодип в дозе 10 мг/сут) и недигидропиридиновых антагонистов кальция – верапамил (препарат верогалид ЕР 240 мг/сут), выпускаемых компанией АЙ-ВЭКС Фармасьютикалс с. р. о., Чешская Республика).

### Материалы и методы исследования

В клиническое наблюдение было включено 126 пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения. Средний возраст всех обследуемых составил  $44,6 \pm 7,2$  лет. Мужчины составили 66,7%, женщины – 33,3% от общего количества пациентов.

Верификация диагноза АГ осуществлялась в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК по АГ (2008). Верификация ХОБЛ проводилась на основании программы GOLD (2006) [8]. В группу контроля вошли 60 пациентов с изолированной артериальной гипертензией и 30 здоровых пациентов, сопоставимых по возрастным и гендерным особенностям. 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.

Исходя из цели исследования, пациенты, были разделены на две группы, в зависимости от планируемой терапии. Пациенты с АГ и ХОБЛ получали базисную терапию ХОБЛ: беродуал Н 2 вдоха 3 раза в день, согласно рекомендациям GOLD 2006. В качестве гипотензивной терапии, первая группа ( $n_1 = 62$ ) получала фелодип 10 мг/сут; вторая группа ( $n_2 = 64$ ) верогалид 240 мг/сут, выпускаемые АЙВЭКС Фармасьютикалс с. р. о., Чешская Республика.

Исследование проводилось открытым проспективным рандомизированным способом. При первич-

ном скрининге учитывали клинические, анамнестические данные, факторы риска, степень и стадию АГ и ХОБЛ. Исследование геометрии и функционального состояния сердца проводили методом эхокардиографии (ЭхоКГ) с применением ультразвукового сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась с помощью диагностической системы «Валента» [4].

Клинический эффект сравниваемой фармакотерапии оценивали по регрессу симптоматики ХОБЛ и достижению целевого уровня АД. Также оценивали динамику эхокардиографических, спирометрических показателей.

Статистический анализ результатов исследования, представленных как  $M \pm m$  (среднее арифметическое, стандартная ошибка средней), осуществлялся с помощью компьютерных программ Statistica 6.0, MS Excel 2007, BIostat. Для сравнения двух независимых групп с нормальным распределением применен критерий Стьюдента. Связь между исследуемыми показателями определялась с помощью методов корреляционного анализа с использованием критериев Пирсона ( $r$ ) и Спирмена ( $r_s$ ) [2].

#### Результаты исследования и их обсуждение

После приема фелодипина 10 мг в сут в течение 24 недель, выявлен достоверный

регресс индекса массы миокарда левого желудочка с  $157,8 \pm 3,9$  до  $141,8 \pm 4,1$  г/м<sup>2</sup> (на 10,1%). Наметилась тенденция к сокращению линейных размеров и увеличению фракции выброса левого желудочка, но показатели недостоверны. На фоне фармакотерапии верогалидом EP 240 мг в сутки достоверных изменений морфометрических показателей левого желудочка зарегистрировано не было.

Фармакотерапия изучаемыми блокаторами кальциевых каналов оказала корригирующее действие на диастолическую функцию левого желудочка. На фоне приема фелодипина 10 мг/сут было отмечено более выраженное перераспределение трансмитрального кровотока. На 19,4% ( $p < 0,05$ ) увеличилась скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е), а вклад систолы предсердий (А) сократился на 37,7% ( $p < 0,001$ ). Показатель отношения Е/А увеличился более чем в 2 раза.

При лечении верогалидом EP 240 мг/сут статистически значимо увеличилась только Е с  $0,57 \pm 0,01$  до  $0,66 \pm 0,07$  м/с (на 15,8%) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ доплерэхокардиографических показателей диастолической функции левого желудочка на фоне фармакотерапии изучаемыми БКК у пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения

Показатель	$n_1$ (до лечения)	$n_1$ (после лечения фелодипином)	$n_2$ (до лечения)	$n_2$ (после лечения верогалидом)
Е, м/с	$0,62 \pm 0,02^*$	$0,74 \pm 0,1$	$0,57 \pm 0,01\#$	$0,66 \pm 0,07$
А, м/с	$0,69 \pm 0,04^{**}$	$0,43 \pm 0,06$	$0,71 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,02$
Е/А	$0,89 \pm 0,01^{**}$	$1,73 \pm 0,02$	$0,802 \pm 0,02$	$0,97 \pm 1,3$
DT, мс	$216,4 \pm 4,2^*$	$152,7 \pm 1,05$	$208,3 \pm 2,07\#$	$160,6 \pm 4,03$
IVRT, мс	$111,3 \pm 2,1^*$	$89,5 \pm 1,4$	$100,8 \pm 2,1$	$90,1 \pm 0,3$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – сравнение до и после фармакотерапии фелодипином 10 мг/сут, # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,001$  – верогалидом.

Повышение давления в легочной артерии является следствием ремоделирования сосудов малого круга кровообращения и причиной формирования хронического легочного сердца [3, 7].

На фоне гипотензивной терапии фелодипином статистически значимо снизилось давление в легочной артерии (СрДЛА) с  $36,15 \pm 3,4$  до  $24,21 \pm 5,2$  мм т. ст. – на 33,03% от исходного. Был отмечен регресс гипертрофии миокарда правого желудочка (ТПС ПЖ уменьшилась на 8,5%) и конечного диастолического размера (КДР ПЖ) на 9,2%. Это свидетельствовало о снижении давления в полости правого желудочка и напряжения в его стенке. На фоне приема верогалида было выявлено достоверно снижение только среднего давления в легочной

артерии на 23,5%, а морфометрические показатели значимо не изменились, что, видимо, обусловлено тропностью изучаемых БКК к кальциевым каналам различной локализации (табл. 2).

Было выявлено перераспределение трикуспидального кровотока в пользу его раннего компонента, о чем свидетельствует увеличение скорости пассивного наполнения правого желудочка на 32,6% ( $p < 0,001$ ), при снижении скорости активного наполнения на 15,7% ( $p < 0,05$ ). Показатель отношения Е/А, на фоне фармакотерапии фелодипином, достоверно увеличился более чем в 1,5 раза.

Было выявлено более выраженное корригирующее влияние фелодипина на диастолическую функцию правого желудочка (табл. 3).

**Таблица 2**

Эхокардиографическая динамика показателей правых камер сердца на фоне плановой терапии у пациентов с АГ I-II степени, I-II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения

Показатель	$n_1$ (до лечения)	$n_1$ (после лечения фелодипом)	$n_2$ (до лечения)	$n_2$ (после лечения верогалидом)
СрДЛА, мм рт. ст.	$36,15 \pm 3,4^{**}$	$24,21 \pm 5,2$	$35,74 \pm 2,1^{\#}$	$27,34 \pm 2,2$
ТПС ПЖ, мм	$5,9 \pm 0,09^*$	$5,4 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,07$
КДР ПЖ, мм	$28,74 \pm 0,4^*$	$26,12 \pm 0,3$	$29,13 \pm 0,2$	$28,11 \pm 0,3$
КСР ПЖ, мм	$20,32 \pm 0,2$	$19,56 \pm 0,3$	$21,33 \pm 0,1$	$21,17 \pm 0,02$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – сравнение до и после фармакотерапии фелодипом, # –  $p < 0,05$ , – верогалидом.

**Таблица 3**

Сравнительный анализ доплерэхокардиографических показателей диастолической функции правого желудочка на фоне фармакотерапии изучаемыми БКК у пациентов с АГ I-II степени, I-II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения

Показатель	$n_1$ (до лечения)	$n_1$ (после лечения фелодипом)	$n_2$ (до лечения)	$n_2$ (после лечения веро-галидом)
Е, м/с	$0,46 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,04^{**}$	$0,44 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,06^{\#}$
А, м/с	$0,51 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,03^*$	$0,49 \pm 0,05$	$0,39 \pm 0,01^{\#}$
Е/А	$0,90 \pm 0,03$	$1,42 \pm 0,01^{**}$	$0,89 \pm 0,04$	$1,28 \pm 0,04^{###}$
DT, мс	$231,6 \pm 5,1$	$184,6 \pm 4,4^*$	$235,2 \pm 4,3$	$221,4 \pm 2,2$
IVRT, мс	$99,8 \pm 2,5$	$79,4 \pm 1,6^*$	$97,7 \pm 1,9$	$90,4 \pm 3,4$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – сравнение до и после фармакотерапии фелодипом, # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,001$  – верогалидом.

При изучении изменений функции внешнего дыхания было выявлено изменение большинства спирометрических показателей в ответ на комплексную 24-недельную терапию, включающую БКК дигидропиридинового ряда фелодипин 10 мг в сутки. Наибольшее влияние фелодипина было оказано на проходимость на уровне мелких и сегментарных бронхов (табл. 4).

**Таблица 4**

Сравнительная динамика спирометрических показателей на фоне фармакотерапии изучаемыми БКК у пациентов с АГ I-II степени, I-II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения.

	$n_1$ (до лечения)	$n_1$ (после лечения фелодипом)	$n_2$ (до лечения)	$n_2$ (после лечения верогалидом)
ЖЕЛ	$77,5 \pm 1,2$	$91,4 \pm 3,1^*$	$80,1 \pm 3,4$	$84,1 \pm 2,7$
ОФВ1	$50,1 \pm 1,4$	$59,4 \pm 3,4^*$	$51,4 \pm 3,4$	$52,9 \pm 1,5$
Индекс Тиффно	$69,6 \pm 1,3$	$74,7 \pm 0,9$	$69,9 \pm 1,7$	$69,7 \pm 3,2$
МОС-25	$48,3 \pm 3,3$	$66,9 \pm 4,1^{**}$	$47,5 \pm 4,1$	$48,3 \pm 3,1$
МОС-50	$46,9 \pm 2,5$	$62,4 \pm 3,1^{**}$	$46,8 \pm 2,2$	$46,4 \pm 3,1$
МОС 75	$50,4 \pm 1,1$	$67,1 \pm 1,8^{**}$	$48,3 \pm 3,1$	$49,3 \pm 1,8$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – сравнение до и после фармакотерапии фелодипом 10 мг/сут в группе  $n_1$ .

Показатели проходимости сегментарных бронхов (МОС-25, МОС-50, МОС-75) достоверно увеличились более чем на треть. Увеличились показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) – на 17,9% ( $p < 0,05$ ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – на 12,5% ( $p < 0,05$ ). Маркер прогрессирования ХОБЛ – объем форсированного выдоха за секунду (ОФВ1) статистически достоверно увеличился более чем на 7,3%.  
На фоне фармакотерапии верогалидом ЕР 240 мг в сут, достоверных изменений функции внешнего дыхания не произошло.

**Выводы**

1. На фоне фармакотерапии фелодипином 10 мг/сут в течение 24 недель у пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения был выявлен статистически значимый регресс гипертрофии миокарда левого желудочка с тенденцией к некоторому сокращению его линейных размеров.

2. Относительно фелодипина было выявлено более выраженное корригирующее влияние на диастолическую функцию левого желудочка, что является признаком снижения давления в его полости и способствует снижению преднагрузки.

3. Изучаемые БКК аналогично снижали давление в легочной артерии, но при приеме фелодипина были выявлены снижение толщины стенки и линейных размеров правого желудочка.

4. При гипотензивной терапии фелодипином было выявлено более выраженное корригирующее воздействие на диастолическую функцию правого желудочка.

5. Для фелодипина было выявлено положительное влияние на бронхиальную проходимость, преимущественно на уровне мелких и сегментарных бронхов, что, возможно, потенцирует действие бронхолитиков.

**Список литературы**

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–116.

2. Годин А.М. Статистика: учебник. – М., 2006. – 460 с.

3. Кароли Н.А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Терапевтический архив. – 2005. – № 3. – С. 87–26.

4. Лышова О.В. Прогностическое значение показателей функции внешнего дыхания и уровня среднего давления в легочной артерии / О.В. Лышова, В.М. Провоторов // Российские медицинские вести. – 2004. – № 3. – С. 33–36.

5. Рябченко С.В. Фармакоэкономическая оценка рентабельности терапии больных с артериальной гипертензией лацидипином, дилтиаземом и их сочетанием с эналаприлом / С.В. Рябченко, С.В. Поветкин // Человек и его здоровье. – 2006. – №1. – С. 60–64.

6. Рябченко С.В. Нейросетевой подход к прогнозированию фармакодинамических эффектов лацидипина, дилтиазема и их комбинации с эналаприлом у больных с артериальной гипертензией / С.В. Рябченко, С.В. Поветкин // Человек и его здоровье. – 2006. – №1. – С. 80–86.

7. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc Am Thorac Soc. – 2005. – № 2(4) – P. 367.

8. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K. Chapman, A. Buist, M. Thun et al. // Eur Respir J – 2006. – № 27(1) – P. 188–207.

9. Taddei S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // Clin Exp Hypertens. – 1996. – Apr–May, №18. – P. 323–335.

**Рецензенты:**

Макконен К.Ф., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 НИУ «Белгородский государственный университет», г. Белгород;

Вишневский В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орёл.

Работа поступила в редакцию 26.05.2011.