

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОРДАФЛЕКСА РД У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

Игнатова Г. Л., Чусова Л. М., Готовцева Г. Е., Нисковская О. А., Гузь И. О.

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования; городская поликлиника № 8, Челябинск

В повседневной клинической практике постоянно приходится решать вопросы, связанные с ведением пожилых больных, страдающих сочетанием хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и артериальной гипертонии (АГ). Особого внимания заслуживает проблема терапии данной категории пациентов, тем более, что АГ у больных ХОБЛ диагностируется, по данным разных исследователей, в 6,8 – 67,5 % случаев [15]. При сочетании ХОБЛ и АГ в равной мере необходима одновременная коррекция как бронхообструктивного синдрома, так и гемодинамических нарушений.

Большинство из существующих в настоящий момент групп антигипертензивных препаратов имеют ряд существенных ограничений для применения у пациентов с ХОБЛ. Диуретики способны вызвать сухость слизистой оболочки бронхов, снизить мукозный индекс легких. При выраженной дыхательной недостаточности диуретики могут ухудшать реологические свойства крови и приводить к развитию метаболического алкалоза, который усиливает дыхательную недостаточность за счет уменьшения стимулирующего влияния углекислого газа на дыхательный центр. Назначение при сочетании АГ и ХОБЛ большинства бета-адреноблокаторов, даже селективных, традиционно считается потенциально опасным, особенно при длительном применении. Следует отметить, что продолжает интенсивно изучаться возможность применения при ХОБЛ антагонистов рецепторов ангиотензина 1 (АТ1), агонистов 11-имидазолиновых рецепторов, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Назначаемые антигипертензивные препараты должны быть совместимы с базисными средствами лечения бронхолегочного заболевания и не оказывать негативного влияния на его течение. Учитывая данное обстоятельство, сочетание ХОБЛ и АГ – та клиническая ситуация, когда монотерапия может быть оправдана [8].

Основные требования, предъявляемые к “идеальному” антигипертензивному препарату для применения у больных с ХОБЛ:

- обеспечение 24 часового контроля артериального давления (АД) при приёме 1–2 раза в сутки;
- адекватное снижение АД в течение суток;

- отсутствие негативного влияния на циркадные ритмы;

- нормализующее действие на структурно-функциональное состояние миокарда и сосудистой стенки;
- отсутствие негативного влияния на тонус бронхов, бронхиальную проходимость и бронхореактивность.

Препаратами выбора, наиболее соответствующими указанным требованиям, являются антагонисты кальция [6, 7]. Многочисленный опыт применения блокаторов кальциевых каналов при лечении АГ у больных ХОБЛ показал ряд их преимуществ:

- благоприятное действие на лёгочную гемодинамику за счёт пассивного расширения лёгочных сосудов, прямого расширяющего действия на лёгочное артериальное русло, системной вазодилатации и снижения общего периферического сопротивления сосудов;
- уменьшение лёгочной гипертонии и дисфункции правых отделов сердца;
- мембраностабилизирующее действие;
- релаксация гладкой мускулатуры бронхов.

На основании последних данных доказательной медицины стало очевидным, что предпочтение следует отдавать антагонистам кальция второго поколения, т. е. препаратам продленного действия [10, 13, 16]. Примером может служить Кордафлекс РД (нифедипин: таблетки с контролируемым высвобождением, компания “Egis”, Венгрия). Сердцевина таблеток этого препарата состоит из действующего вещества и гидродинамической матрицы, которая обеспечивает контролируемое высвобождение нифедипина. После растворения наружного слоя таблетки в желудке на поверхности ее ядра формируется гелеподобный слой, предотвращающий дальнейшее разрушение. Диффузия молекул нифедипина в просвет кишечника происходит под действием осмотического градиента. В результате концентрация антагониста кальция поддерживается на постоянном уровне в течение суток, что позволяет принимать Кордафлекс РД один раз в сутки.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости препарата Кордафлекс РД у пожилых пациентов, страдающих АГ в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе поликлиники и включало 112 пациентов (74 мужчины и 38 женщин) в возрасте от 60 до 73 лет. Средний возраст составил $64,5 \pm 3,0$ года. Диагноз был поставлен в результате тщательного клинического и инструментального обследования больных. Длительность заболевания АГ колебалась от 5 до 33 лет (в среднем $19,2 \pm 7,5$ лет).

Критериями включения в исследование были: наличие эссенциальной артериальной гипертензии мягкой и умеренной степени выраженности (систолическое артериальное давление более 140 мм рт.ст., но менее 180 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление более 90 мм рт.ст., но менее 110 мм рт.ст.) и ХОБЛ. В исследование не включались больные с симптоматической артериальной гипертензией, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс), гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжёлыми нарушениями ритма и проводимости.

Несмотря на то, что большинство больных ранее получали гипотензивную терапию различными препаратами, кроме блокаторов кальциевых каналов, она оказалась неэффективной и не приводила к достижению целевых уровней АД. После небольшого периода (2–3 дня), в течение которого пациенты не получали гипотензивного лечения, им назначался Кордафлекс РД в дозе 40 мг однократно утром. Кроме того, все пациенты параллельно получали стандартную терапию ХОБЛ.

Всем пациентам до начала приёма препарата и через 8 недель проводили определение содержания глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, креатинина, активности трансаминаз, регистрацию электрокардиограммы, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), исследование функции внешнего дыхания и проведение пробы с бронхолитиком.

При первом посещении поликлиники и через каждые 2 недели проводилось клиническое обследо-

вание пациентов (измерение АД методом Н. С. Короткова, определение ЧСС), учёт и регистрация нежелательных побочных эффектов. В качестве результирующего АД выбирали средний показатель из трёх измерений через каждые 2 минуты в положении сидя. Среднее АД в положении сидя должно было составлять $> 139/89$ мм рт.ст. и $< 179/109$ мм рт.ст. до начала гипотензивной терапии.

Для проведения СМАД использовали аппараты фирмы “Пётр Телегин”, модель МнСДП-2. СМАД проводили в стандартном режиме [9]. Интервалы между измерениями АД составляли 30 минут в дневное и ночное время. Критериями АГ считали следующие параметры: среднее АД в дневное время – выше $140/80$ мм рт.ст., в ночное время – выше $120/70$ мм рт.ст. Анализировали средние значения АД в дневное и ночное время, а также суточный индекс (степень ночного снижения АД – СНС АД). Его определяли как отношение разницы дневного и ночного АД к дневному АД, выраженное в процентах.

Статистический анализ полученных результатов проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$, достоверными считали изменения при $p < 0,05$.

Результаты

Полностью исследование завершили 101 пациент; 11 пациентов выбыли из исследования: отказ без объяснения причины – 7 человек, неэффективность терапии – 1 человек, побочные явления – 3 человека.

В результате приёма Кордафлекса РД в дозе 40 мг в сутки нормализация АД до целевого уровня в течение 4 недель была достигнута у 67 (66,4 %) больных; АД составило $134,4 \pm 2,1/85,4 \pm 1,8$ мм рт.ст. и находилось в этих пределах с незначительными колебаниями на протяжении всего исследования. У остальных 34-х (33,6 %) больных нормализация АД произошла к 8-й неделе от начала монотерапии – АД составило $137,5 \pm 2,2/81,2 \pm 1,7$ мм рт.ст. Данные СМАД при монотерапии препаратом представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне приёма кордафлекса РД

Показатель СМАД	Систолическое АД (САД)		Диастолическое АД (ДАД)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Сутки:				
Среднее АД	$149,3 \pm 3,1$	$133,4 \pm 4,1^*$	$90,5 \pm 1,3$	$81,4 \pm 3,1^*$
СНС АД, %	$19,5 \pm 2,2$	$6,6 \pm 1,5^*$	$13,5 \pm 2,1$	$10,2 \pm 6,8$
День:				
Среднее АД	$163,7 \pm 2,5$	$136,8 \pm 3,9^*$	$97,7 \pm 2,1$	$84,6 \pm 2,9^*$
Ночь:				
Среднее АД	$131,5 \pm 2,4$	$127,4 \pm 4,2^*$	$84,5 \pm 1,9$	$76,8 \pm 3,2^*$

Примечание: * – $p < 0,01$.

Из таблицы следует, что среднее АД за сутки, как систолическое, так и диастолическое, стало достоверно ниже исходных показателей. Приём Кордафлекса РД 1 раз в сутки обеспечивал контроль АД в течение 24 часов, не оказывая воздействие на физиологические колебания АД. Снижение САД и ДАД, вызванное приёмом Кордафлекса РД, было статистически достоверным как в дневное время суток, так и ночью.

При анализе влияния Кордафлекса РД на показатели АД у больных с разными вариантами суточного ритма АД наблюдалась нормализация суточного профиля при исходном его нарушении. Первоначально большинство пациентов имели СНС АД больше 10 % ($19,5 \pm 2,2 / 13,5 \pm 2,1$ %), что характерно при сочетании АГ и ХОБЛ. Лечение Кордафлексом РД привело к нормализации суточного профиля, что отразилось на изменении СНС АД до $6,6 \pm 1,5 / 10,2 \pm 6,8$ % ($p < 0,01$ для САД).

При исследовании функции внешнего дыхания у пациентов различия по основным показателям (жизненная ёмкость лёгких, форсированная жизненная ёмкость лёгких, объём форсированного выдоха за 1 секунду) до и после 8 недель приёма Кордафлекса РД были недостоверными ($p > 0,05$).

Достоверных изменений показателей биохимического анализа крови не наблюдалось. Метаболически нейтральный Кордафлекс РД в течение 8 недель не оказывал негативного влияния на содержание глюкозы, липидов, а также на функцию почек и печени. При монотерапии кордафлексом РД было отмечено 9 случаев (8 %) побочных явлений (табл. 2).

Следует отметить, что зарегистрированные побочные явления являются типичными для данного класса препаратов, и во всех случаях они не носили характера серьёзных – отмена препарата потребовалась лишь у 3 человек (2,6 %) [13].

Обсуждение

Антагонисты кальциевых каналов, особенно дигидропиридиновые производные пролонгированного действия, широко применяются для лечения пожилых больных АГ в сочетании с ХОБЛ во всем мире, включая Россию, благодаря высокой антигипертензивной активности и профилю безопасности, а также способности существенно снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что

Таблица 2

Побочные явления на фоне приёма Кордафлекса РД

Побочный эффект	Число случаев
Гиперемия лица	3
Чувство жара	2
Умеренная головная боль	1
Пастозность голеней	1
Сердцебиение	2

подтверждено многими рандомизированными клиническими исследованиями и данными ряда мета-анализов [5, 11, 12]. Это нашло отражение в том, что антагонисты кальция во всех последних рекомендациях включены в состав основных групп антигипертензивных препаратов, тем более что дополнительным показанием к назначению антагонистов кальция является АГ у пожилых людей и АГ на фоне ХОБЛ [1, 2, 3, 4, 14].

Проведенное нами исследование еще раз подтвердило высокую эффективность Кордафлекса РД у данной группы пациентов. Это действие было очевидным как при разовых измерениях АД, так и при СМАД. Очень важно, что для достижения отмеченного эффекта было достаточно принимать препарат 1 раз в сутки.

Таким образом, анализируя эффект действия Кордафлекса РД, можно сделать вывод, что последний по многим параметрам соответствует требованиям, предъявляемым к современным антигипертензивным препаратам.

Выводы

1. Монотерапия Кордафлексом РД даёт возможность достигнуть целевых уровней АД в группе пожилых пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ.

2. По данным СМАД, Кордафлекс РД контролирует АД в течение 24 часов, а также нормализует суточный профиль АД.

3. Отсутствует негативное влияние препарата на показатели функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ.

4. Отсутствие серьёзных побочных эффектов, метаболическая нейтральность препарата, а также однократный приём делает особенно актуальным применение Кордафлекса РД в группе пожилых пациентов.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва, 2004; 7–21.
2. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension, 1999; 17(2), 151–183.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension// J. Hypertension 2003; 21, 1011–1053.
4. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NHBLI, 2003.
5. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистые заболевания. Новые данные доказательной медицины// Кардиология 2001; 4, 87–93.
6. Задонченко В. С., Адашева Т. В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких. В кн. Руководство по артериальной гипертензии/ Под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. 2005; 454–465.
7. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Особенности лечения артериальной гипертензии при ХОБЛ// РМЖ 2003; 19.
8. Кобалава Ж. Д. Новое во взглядах на артериальную гипертензию. Труды Российского научного форума с международным участием// Кардиология 2000; 5, 144–154.
9. Кобалава Ж. Д., Ю. В. Котовская Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение/ Под ред. В. С. Моисеева. М., 1999.
10. Э. В. Кулешова Антагонисты кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Санкт-Петербург: Невский диалект, 2006.
11. Маколкин В. И. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии// РМЖ 2003; 9, 511–513.
12. Марцевич С. Ю. Антагонисты кальция – принципы терапии в свете данных доказательных исследований// РМЖ 2003; 27, 1542–1544.
13. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика, 2004.
14. Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. АРГУС – Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М., МИА, 2002; 446.
15. Оганов Р. Г. Проблема артериальной гипертензии среди населения// Кардиология 2004; 3, 80–83.
16. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Антагонисты кальция. М.: Информатик, 1997.

Поступила 04/12-2007

CARDIO.MEDI.RU – новый Интернет-сайт для врачей-кардиологов

The screenshot shows the website **cardio.medi.ru** in a Microsoft Internet Explorer browser window. The address bar shows <http://cardio.medi.ru/>. The page title is "Сайт для врачей-кардиологов". The main content area is divided into several sections:

- Кардиологические программы компаний:** Logos for Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, SCHWARZ PHARMA, and RANBAXY.
- Журналы и сайты:** A section for the "РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ" (Russian Cardiology Journal), issue No. 1.
- Main text area:** Contains several news items:
 - On 28 December, results of a prospective clinical study comparing the antiplatelet effect of aspirin (81mg) and enteric-coated aspirin (325mg) were presented at the 28th International Stroke Conference.
 - Diets recommended by the European Society of Cardiology and the European Society of Atherosclerosis.
 - Stem cell technology in medicine: A Lancet article from January 2007 discusses autologous stem cell transplantation for myocardial infarction.
 - December issue of *Circulation* (2007; 116:3443-3451) published the final version of the expert recommendations of the American Educational Program on Cholesterol, assessment and treatment of high cholesterol levels in adults (NCEP Adult Panel Treatment III).
 - December issue of the *Journal of the American Medical Association* (JAMA, 2007; 298:2981-2997) published the results of one of the largest clinical studies on the treatment of hypertension in the ALLHAT trial.
 - The annual session of the American Heart Association was held on 17-20 November in Chicago.
 - The 8th All-Russian Congress of Cardiovascular Surgeons was held on 18-22 November at the PAMN Center for Cardiovascular Surgery.
- Сердечно-сосудистые средства (Cardiovascular drugs):** A list of drug classes and specific medications:
 - Ингибиторы АПФ (ACE inhibitors): Каптоприл, Коверленд, Мозек, Моноприл, Теннолани, эналаприл, Берлиприл 5, Инворил, Кордил, Эналаприл-акри.
 - Антагонисты рецепторов ангиотензина (Angiotensin receptor antagonists): Атакант, Телестен.
 - Бета-адренблокаторы (Beta-blockers): Акрилол, Анаприлин, Атенолол-акри, Вискен, Коргард, Небивел ретард, Обидан, Самонорм.
 - Метопролол (Metoprolol).