

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ, БРОНХИАЛЬНУЮ ПРОХОДИМОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Фомина И.Г., Брагина А.Е., Ветлужский А.В.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета

В последнее время в литературе активно обсуждаются вопросы лечения больных артериальной гипертензией (АГ) с сочетанной патологией. Тактика антигипертензивной терапии во многом определяется наличием сочетанных и сопутствующих заболеваний, что отражено в международных и национальных руководствах по диагностике, профилактике и лечению АГ [1,2], которые содержат разделы, посвященные лечению АГ у больных сахарным диабетом, почечной недостаточностью, цереброваскулярной болезнью и т.д. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее социально значимых заболеваний, которое к 2020 году будет занимать пятое место в мире по уровню летальности и социального ущерба [3]. Распространенность АГ у больных ХОБЛ колеблется от 6,8% до 76,3% и составляет, в среднем, 37,3% [4]. Лечение обоих состояний нередко приводит к полипрагмазии, в связи с чем большое значение имеет более широкое внедрение препаратов, оказывающих патогенетически оправданное лечебное воздействие на оба патологических процесса.

Препаратами выбора при лечении АГ у больных с бронхообструктивным синдромом считаются дигидропиридиновые антагонисты кальция. Лечение АГ у данной категории больных представляет определенные трудности в связи с наличием ограничений в выборе антигипертензивных препаратов. Большинство бета-адреноблокаторов — в первую очередь, неселективные, абсолютно противопоказаны или плохо переносятся больными с бронхообструктивным синдромом, особенно при бронхиальной астме. Только части больных с ХОБЛ могут быть назначены высокоселективные бета-блокаторы — такие, как метопролол, бисопролол, целипролол и бетаксолол [5,6]. Широко используемые для лечения ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) у 20% больных с бронхообструкцией вызывают сухой кашель и усугубление бронхоспазма на фоне лечения [7, 8]. В связи с этим, антагонисты кальция являются уникальными антигипертензивными препаратами у данной категории больных, сочетая в себе хорошую переносимость, высокую антигипертензивную эффективность и способность воздействовать на патогенетические звенья ХОБЛ. Препараты вызывают дилатацию сосудов малого круга кровообращения, снижая выраженность легочной гипертензии, обладают

антиагрегантными свойствами, что в сочетании с умеренным бронходилатирующим эффектом приводит к нормализации вентиляционно-перфузионных отношений [9-11].

Для систематической антигипертензивной терапии в настоящее время рекомендуется применять дигидропиридиновые антагонисты кальция второго и третьего поколения. Показания к применению препаратов третьего поколения и, в частности, амлодипина, значительно расширены за счет их противоросклеротической активности, которая проявляется в виде нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации, подавления миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, снижения внутриклеточной аккумуляции липидов, антиоксидантного действия [12]. В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение антигипертензивной эффективности амлодипина, его влияния на бронхиальную проходимость, качество жизни и эндотелиальную функцию у больных АГ и ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 больных с эссенциальной АГ 1-2 степени (по классификации ВОЗ-МОАГ, 1999) и ХОБЛ без признаков обострения, с дыхательной недостаточностью 1 степени. В исследование не включались больные с тяжелым нарушением бронхиальной проходимости, с дыхательной недостаточностью 2-3 степени, с АГ 3 степени, симптоматической АГ, клиническими проявлениями ИБС, цереброваскулярной болезни, сахарного диабета, хронической почечной и печеночной недостаточности, а также больные с непереносимостью или аллергическими реакциями на препараты из группы дигидропиридиновых антагонистов кальция.

Группа была представлена 18 мужчинами и 12 женщинами. Средний возраст больных составил $54,7 \pm 6,8$ лет (от 45 до 72 лет), средняя продолжительность АГ — $8,5 \pm 5,8$ лет, ХОБЛ — $8,3 \pm 6,9$ лет. АГ 1-й степени (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999.) была диагностирована у 6 (20%) и 2-й степени — у 24 (80%) пациентов. ХОБЛ легкой степени (по классификации GOLD, 2003) имели 17 (57%) человек, средней степени тяжести — 13 (43%). На момент включения в исследование антигипертензивные препараты систематически принимали 16 человек (53% группы). Систематическая

Таблица 1

Показатели суточного ритма АД и ЧСС на фоне лечения Калчек® у больных АГ и ХОБЛ

Показатели	В исходном состоянии	Через 12 недель лечения	p
Степень ночного снижения САД, %	8,2 ± 4,7	11,2 ± 6,5	0,045
Степень ночного снижения ДАД, %	8,7 ± 5,3	11,6 ± 5,8	0,048
Вариабельность САД за дневные часы, мм рт.ст.	17,7 ± 5,9	15,3 ± 4,5	0,082
Вариабельность ДАД за дневные часы, мм рт.ст.	10,9 ± 3,9	10,4 ± 3,1	0,58
Вариабельность ЧСС за дневные часы, уд/мин	11,3 ± 4,1	10,6 ± 3,5	0,48
Вариабельность САД за ночные часы, мм рт.ст.	14,6 ± 6,6	11,6 ± 6,8	0,088
Вариабельность ДАД за ночные часы, мм рт.ст.	9,4 ± 3,9	9,2 ± 3,4	0,83
Вариабельность ЧСС за ночные часы, уд/мин	10,5 ± 4,1	7,7 ± 4,5	0,015

бронхолитическая терапия проводилась у 18 больных (60%), из которых 9 получали ингаляционные бета2-агонисты, 4 – ингаляционные холинолитики, 5 – комбинированные ингаляционные препараты, 5 – пролонгированные формы теофиллина. Остальные 12 больных (40%) принимали бронхолитики по потребности.

На протяжении семидневного вводного периода систематическая антигипертензивная терапия не проводилась. В дальнейшем, в течение 12 недель все пациенты получали амлодипин (Калчек, Ипка Лабораториз Лимитед, Индия) в начальной суточной дозе 5 мг (1 таблетка в сутки) с титрованием дозы до 10 мг через 2 недели терапии. Эффективность препарата оценивалась через 2, 4 и 12 недель лечения путем определения клинического артериального давления (АД) стандартным методом в соответствии с рекомендациями ВОЗ-МОАГ (1999). Титрование дозы амлодипина до 10 мг проводилось при отсутствии адекватного ответа на терапию через 2 недели приема препарата (сохранение АД > 150/90 мм рт.ст. или снижение менее 20 мм рт.ст. для систолического АД и/или менее 10 мм рт.ст. для диастолического АД). При необходимости через 4 недели лечения к проводимой терапии добавляли второй препарат – ингибитор АПФ. Проводился учет развития побочных эффектов, под которыми подразумевались появление новых или усугубление имевшихся объективных или субъективных симптомов во время активного лечения.

Обследование производилось в конце вводного периода до начала приема препарата и через 12 недель терапии на фоне приема препарата. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания, суточное мониторирование АД (СМАД) и оценка качества жизни. У 18 пациентов исследован суммарный уровень стабильных метаболитов эндотелий-зависимого вазодилатирующего фактора – оксида азота.

СМАД проводилось с помощью аппарата SpaceLabs Inc (США) с последующей компьютерной обработкой данных. Оценивался стандартный набор показателей циркадианного ритма АД, включающий среднесуточные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), средние показатели САД и ДАД за дневные и ночные часы, суточный индекс (СИ) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время, а также индекс времени и индекс площади САД и ДАД в ночное и дневное время, гипотоническая нагрузка и скорость утреннего подъема АД (СУП). Интервалы между измерениями АД в период бодрствования составляли 15 минут, в период ночного сна – 30 минут. За период бодрствования произвольно был выбран интервал между 7 и 22 часами, за период ночного сна – между 22 и 7 часами.

Качество жизни оценивалось с помощью опросника Nottingham Health Profile.

Суммарный уровень стабильных метаболитов NO (NO_2^- и NO_3^-) в сыворотке крови оценивался спектрофотометрическим методом с длиной волны 520 нм на приборе DU-50 (Bachman, США).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы SPSS 10. Все данные анализировались методом описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее средне-квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий использовался дисперсионный анализ, а также непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

На монотерапии препаратом Калчек целевое АД (< 140/80 мм рт.ст.) достигнуто у 23 пациентов (78%),

Таблица 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне приема препарата Калчек у больных АГ и ХОБЛ

Показатели	В исходном состоянии	Через 12 недель лечения	p
Объем форсированного выдоха за 1 секунду	66,5 ± 28,4	73,4 ± 32,8	> 0,05
Максимальная объемная скорость 50	62,8 ± 33,5	68,5 ± 41,8	> 0,05
Максимальная объемная скорость 25	48,3 ± 25,3	53,4 ± 26,6	> 0,05

у 12 (40%) пациентов потребовалось увеличение дозы до 10 мг, у 7 — присоединение ингибитора АПФ. Результаты СМАД свидетельствовали о достоверном снижении САД и ДАД на 15,7% и 8,5% за дневной и на 13,7% и 10,9% за ночной интервал мониторирования (рис. 1). За время наблюдения достоверного изменения ЧСС отмечено не было. Помимо снижения и нормализации АД выявлено восстановление суточного ритма АД с достоверным ($p < 0,05$) увеличением степени ночного снижения АД и тенденцией к нормализации вариабельности САД и ЧСС (табл. 1). Анализ динамики показателей вариабельности АД и ЧСС в подгруппе больных, получавших систематическую бронхолитическую терапию бета2-агонистами и метилксантинами, позволил выявить достоверное снижение вариабельности САД на 15,4% за дневное время и на 24,2% за ночное время.

При исследовании функции внешнего дыхания достоверных изменений показателей объема форсированного выдоха за 1 секунду и максимальных объемных скоростей не было (табл. 2).

Через 12 недель лечения препаратом Калчек выявлено недостоверное увеличение суммарного уровня стабильных метаболитов оксида азота на 13% с $62,4 \pm 19,6$ мкмоль/л до $70,6 \pm 21,5$ мкмоль/л ($p > 0,05$). При анализе динамики этого показателя у пациентов, не получавших до начала исследования систематическую антигипертензивную терапию, отмечено более выраженное, достоверное увеличение суммарного уровня стабильных метаболитов оксида азота с $53,8 \pm 18,8$ мкмоль/л до $69,8 \pm 22,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Побочные эффекты зарегистрированы у 4 (13%) пациентов: у 1 зарегистрирован отек лодыжек, у 3 — умеренная тахикардия и у 1 — головная боль при переходе на дозу в 10 мг.

Результаты оценки качества жизни с помощью опросника Nottingham Health Profile свидетельствовали о достоверном его улучшении по таким показателям как физическая активность (ФА), эмоциональное состояние (ЭС), энергичность (Э) и качество ночного сна (С). По остальным шкалам достоверность изменений отсутствовала (рис. 2).

Обсуждение

Современные препараты для лечения АГ должны иметь не только высокую антигипертензивную эффективность, но и не оказывать негативного влияния на другие органы и системы, что особенно важно для пациентов с сочетанными заболеваниями, а также благоприятное влияние препарата на патогенетические механизмы заболевания и качество жизни пациентов.

Полученные нами результаты демонстрируют хорошую эффективность монотерапии амлодипином у 78% пациентов с АГ и ХОБЛ. Сходные результаты

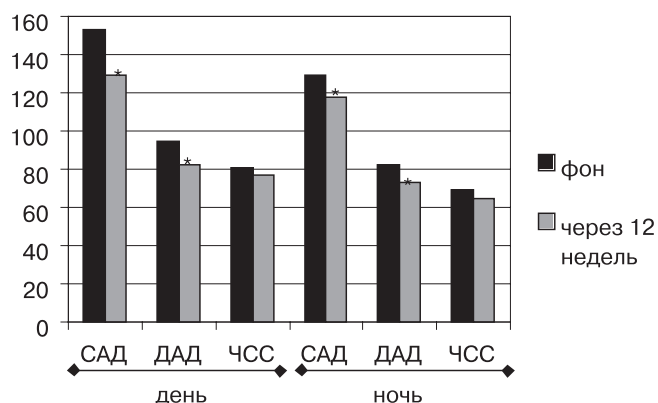


Рис. 1. Динамика уровня АД и ЧСС на фоне лечения препаратом Калчек больных АГ и ХОБЛ.

продемонстрированы рядом авторов при использовании дигидропиридиновых антагонистов кальция: амлодипина [13] и других препаратов этого класса [9-11,14]. Имеются данные о сопоставимой степени снижения САД и ДАД у больных АГ и ХОБЛ на фоне диуретиков, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция [14]. В настоящее время отсутствуют результаты крупномасштабных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований эффективности и переносимости лечения АГ у больных ХОБЛ, которые могли бы подтвердить преимущества того или иного лекарственного класса. Тем не менее, систематический анализ доступной современной литературы по данному вопросу, проведенный Dart R.A. et al (2003г), свидетельствует об особом месте антагонистов кальция при лечении данной категории больных [15], в связи с чем российское руководство по лечению АГ рекомендует их использование у больных ХОБЛ [2].

Результаты нашего исследования свидетельствуют не только о достоверном снижении АД, но и об улучшении его суточных параметров, в том числе, степени ночного снижения и вариабельности у наблюдаемых нами больных. Эти показатели являются прог-

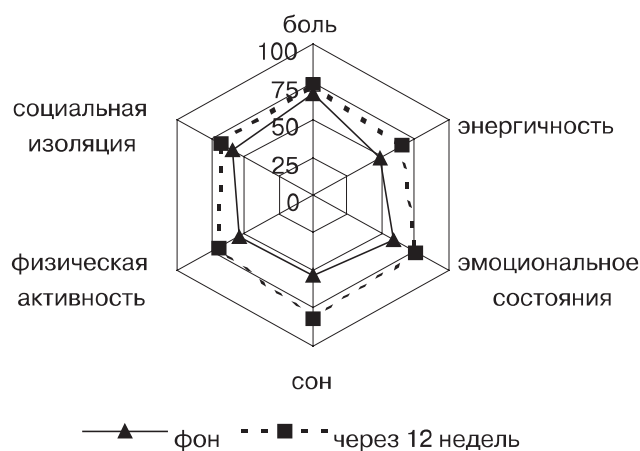


Рис. 2. Динамика качества жизни на фоне лечения препаратом Калчек больных АГ и ХОБЛ.

ностически важными факторами, определяющими риск развития сердечно-сосудистых осложнений [16], в том числе, при лечении бронхолитиками, которые повышают вариабельность АД и способствуют различным гемодинамическим сдвигам [13].

Одним из преимуществ антагонистов кальция при ХОБЛ является то, что они не только не усугубляют бронхообструкцию, но и улучшают показатели бронхиальной проходимости [9-11,13]. В нашем исследовании изменений показателей функции внешнего дыхания выявлено не было, что могло быть обусловлено критериями включения в наше исследование.

Коррекция эндотелиальной дисфункции с восстановлением эндотелий-зависимой вазодилатации является важным компонентом антигипертензивного эффекта дигидропиридиновых антагонистов кальция, который связан с увеличением концентрации NO за счет антиоксидантного действия препаратов, увеличения активности супероксиддисмутазы, уменьшения разрушения NO [17, 18, 19]. Наши результаты подтверждают способность амлодипина улучшать функцию эндотелия.

При использовании препарата Калчек у больных АГ и ХОБЛ отмечается хорошая переносимость с развитием небольшого количества побочных эффектов, отсутствие рефлекторной тахикардии, что особенно

актуально у пациентов с ХОБЛ, и благоприятное влияние препарата на качество жизни.

Следует подчеркнуть, что благоприятные эффекты амлодипина не ограничиваются полученными нами результатами. Однако, обращение к проблеме применения дигидропиридиновых антагонистов кальция при АГ у больных ХОБЛ связано с тем, что это состояние до сих пор не включено международными и национальными организациями в официальный перечень показаний для данной группы антигипертензивных препаратов.

Выводы

Препарат Калчек в монотерапии обладает высокой антигипертензивной эффективностью у 78% больных АГ 1-2 степени и ХОБЛ с отсутствием рефлекторной тахикардии.

Двенадцатинедельная терапия препаратом Калчек приводит к достоверному увеличению уровня оксида азота у пациентов с АГ и ХОБЛ.

Низкая частота побочных эффектов и благоприятное влияние на показатели качества жизни препарата Калчек способствуют повышению приверженности пациентов к лечению.

Калчек не ухудшает показателей бронхиальной проходимости.

Литература

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.// J. Hypertension 2003; 21: 1011-1053.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов. Секция артериальной гипертензии. Москва, 2004, 20с.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study// Lancet. 1997; 349: P.1498-1504.
- Stewart, AL, Greenfield, S, Hays, RD, et al Functional status and well-being of patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study// JAMA 1989;262,907-913
- Decalmer, PBG, Chatterjee, SS, Cruikshank, JM, et al. Я-Blockers and asthma// Br. Heart. J. 1978;40,184-189
- Lawrence, DS, Sahay, JN, Chatterjee, SS, et al. Я-Blockers in asthma.// Drugs 1983;25,232-236
- Goldszer, RC, Lilly, LS, Solomon, HS Prevalence of cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy// Am. J. Med. 1988;85,887
- Simon, SR, Black, HR, Moser, M, et al. Cough and ACE inhibitors// Arch. Intern. Med. 1992;152,1698-1700
- Barnes, PJ, Wilson, NM, Brown, MJ. A calcium antagonist, nifedipine, modifies exercise-induced asthma// Thorax 1981;36,726-730
- Williams, DO, Barnes, PJ, Vickers, HP, et al. Effect of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma// BMJ 1981;282,348
- Ballester E, Roca J, Rodriguez-Roisin R. et al. Effect of nifedipine on arterial hypoxemia occurring after methacholine challenge in asthma// Thorax. 1986;41,468-472
- Buington R.P., Chen J., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events and procedures// J. Am. Coll. Cardiol., 1999; 31: Suppl A: P. 314A.
- Задонченко В.С.. Применение пролонгированных антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией при ХОБЛ. В кн.: Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. М., Анахарсис, 2005, С. 93-106.
- Lin, M, Yang, YF, Lee, D, et al. Comparisons of long-term effects of lisinopril vs nifedipine vs conventional therapy in the treatment of mild-to-moderate hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease// Chinese. Med. J. 1996;57,392-400
- Dart R.A., Gollub S., Lazar J., et al. Treatment of Systemic Hypertension in Patients With Pulmonary Disease: COPD and Asthma// Chest. 2003;123:222-243.
- Fratolla A., Parati G., Guspardi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability.// J Hypertens. - 1993. - №11. - P.1133-1137.
- Berkels R, Egink G., Marsen T.A. et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms.// Hypertens., 2001, №37 (2), P. 240-245.
- Zhang X., Hintze TH. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of calcium-channel blocking agent// Circulation 1998; 97: 576-80.
- Ding Y., Vaziri ND. Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil Up-Regulate Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression// J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000; 292: 606-9.

Поступила 24/11-2005