

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

С. Л. ПОЛЬЩИКОВА, Т. В. БЕЗДЕТКО

Харьковский национальный медицинский университет Областная клиническая больница, г. Харьков

Многоцентровые масштабные исследования последних лет убедительно доказали не только чрезвычайно широкое распространение артериальной гипертензии (АГ) среди лиц среднего и пожилого возраста, но и необходимостью постоянного контроля за уровнем артериального давления (АД) в целях снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. [1]. Вместе с тем, в последние годы отмечается увеличение удельного веса больных с сочетанными заболеваниями, в частности с болезнями органов дыхания. Причины АГ у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких многообразны [5]. По данным литературы, частота АГ у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8 до 76,3%, в среднем составляет 34,3%. [6]. Мнение о том, что АГ при бронхиальной астме (БА) является пульмоногенной и имеет специфические патогенетические механизмы, по-прежнему остается спорным. Однако большинство авторов согласны с тем, что наличие АГ оказывает негативное влияние на внутрилегочную симптоматику и бронхиальную проходимость, и значит, и на течение БА [2].

В патогенезе БА особое значение придается нарушению гомеостаза кальция. Бронхоспазм, обусловленный спазмом гладкой мускулатуры является результатом повышения концентрации внутриклеточного свободного кальция в миоцитах гладкой мускулатуры бронхов с последующим связыванием его со специфическим белком кальмодулином. Образующийся при этом комплекс активирует процессы фосфорилирования, что и приводит к сокращению гладких мышц, т.е. бронхообструкции. При бронхоспазме происходит увеличение содержания внутриклеточного кальция за счет выхода его из саркоплазматического ретикулума и митохондрий, а также за счет транспорта ионов кальция из межклеточного пространства через так называемые клеточные каналы [3].

С учетом механизма действия, фармакологическими препаратами выбора в лечении БА в сочетании с АГ, признаны антагонисты кальция [4].

Целью работы явилось исследование показателей ионизированного кальция у больных БА в сочетании с АГ, и оценка терапевтической эффективности дилтиазема — антагониста кальция при лечении АГ у больных БА.

Нами было обследовано 40 больных БА в сочетании с АГ, из них 25 женщин и 15 мужчин в возрасте от 32 до 67 лет, средний возраст составил $(47,8 \pm 2,3)$ лет.

Больные были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести заболевания БА.

Первую группу составили 5 (12,5%) больных бронхиальной астмой легкой степени (БАЛ) контролируемой и частично контролируемой, в сочетании с АГ 1, 2, 3 степени. Жалобы на приступы удушья более 1 раз в неделю, ночные симптомы возникали более 2 раз в месяц. Базисная терапия включала β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол), по показаниям ингаляционные кортикостероиды (фликсотид в дозе 100–250 мкг в сутки, или будесонид в дозе 200–500 мкг в сутки).

Вторую группу составили 20 (12,5%) больных бронхиальной астмой средней степени (БАС) неконтролируемой и частично контролируемой, в сочетании с АГ 1, 2, 3 степени. Симптомы возникали ежедневно, обострение вызывало нарушение ночного сна. С целью купирования обострения БА больные получали преднизолон внутривенно в дозе 60–120 мг/сут, β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол), ингаляционные кортикостероиды (фликсотид в дозе 250–500 мкг, будесонид-форте в дозе 400–1200 мкг).

Третью группу составили 15 (37,5%) больных бронхиальной астмой тяжелой степени (БАТ) неконтролируемой, в сочетании с АГ 1, 2, 3 степени. Больные поступили в клинику с ежедневной высокой (более 6 вдохов) потребностью в β_2 -агонистах короткого действия. Все пациенты длительно получали внутрь глюкокортикостероиды (ГК). Симптомы возникали ежедневно, обострение вызывало нарушение ночного сна. С целью купирования обострения БА больные получали преднизолон внутривенно в дозе 90–720 мг/сут, и per os (максимальная доза 40 мг/сут), β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол), ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах (фликсотид в дозе 500–1000 мкг, будесонид-форте в дозе 1000–2000 мкг). У больных этой группы были выявлены осложнения в виде стероидного сахарного диабета (n=3), синдрома Кушинга (n=4), язвенной болезнью (n=1).

Согласно классификации ВНОК, 2004, АГ 1 степени (140–159/90–99 мм рт. ст.) диагностирована у 16 больных, 2 степени (АД 160–179/100–109 мм рт. ст.) — у 17 больных, 3 степени (АД более 180/110–120 мм рт. ст.) — у 8 больных.

Мы не выявили достоверной корреляции между степенью тяжестью течения БА и степени тяжести АГ. У больных легкой, средней ст. тяжести, тяжелой формой БА отмечалась АГ как 1 степени, так и 2, 3 степени.

Во время наблюдения проводили ежедневное троекратное измерение АД. Критерием оценки гипотензивного эффекта дилтиазема была динамика абсолютных величин систолического и диастолического давления. Терапию считали эффективной при снижении систолического артериального давления (САД) на 20–25% от исходного, а диастолического артериального давления (ДАД) — на 15–20%.

Определение содержания ионизированного кальция проводилось с помощью кальций-селективного твердоконтактного электрода.

Исследования функции внешнего дыхания (ФВД) осуществляли методом спирографии (спирограф MicroLab 3300). Степень нарушения ФВД оценивали согласно общепринятым рекомендациям.

Контрольная группа включала 10 относительно здоровых людей, уровень АД у которых не превышал нормальных показателей, и в среднем составил: САД — $(115,4 \pm 0,33)$ мм рт. ст., ДАД — $(75,0 \pm 0,42)$ мм рт.ст. Содержание ионизированного кальция в пределах нормы и составило $(1,08 \pm 0,02)$ ммоль/л. ФВД не изменено, показатели объема форсированного выдоха за секунду ($ОФВ_1$) — $(85,2 \pm 3,6\%)$, жизненной функции легких (ЖЕЛ) — $(97,5 \pm 0,82\%)$.

Эффективность терапии контролировали по субъективным и объективным признакам переносимости терапии больными. В процессе наблюдения проводили повторное исследование ФВД через 10 дней.

Особое внимание уделяли диагностике возможных побочных эффектов, свойственных ряду антагонистов кальция: головная боль, гиперемия лица, учащение сердцебиения, отеки на ногах.

Результаты и обсуждения

До начала терапии наряду с определением уровня АД, было определено содержание ионизированного кальция сыворотки крови. У больных с БАЛ уровень ионизированного кальция был повышен у 4-х человек и составил $(1,24 \pm 0,04)$ ммоль/л ($p < 0,05$). У одного больного ионизированный кальций находился в пределах нормы и составил $(1,14 \pm 0,02)$ ммоль/л (рис.2). До начала терапии дилтиаземом у наблюдавшихся больных БАЛ средняя величина САД составляла $(167,3 \pm 3,14)$ мм рт. ст., ДАД — $(100,4 \pm 3,28)$ мм рт.ст. (рис.1). У 3-х больных АД в течение суток было стабильно высоким, у остальных — не изменялось. Показатели ФВД составили: $ОФВ_1$ $(83,2 \pm 3,6\%)$, ЖЕЛ $(97,5 \pm 0,08\%)$ (рис.3)).

В группе пациентов БАС уровень ионизированного кальция был повышен у 4-х человек и составил $(1,26 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$). У 2-х больных ионизированный кальций находился в пределах нормы и составил $1,1 \pm 0,06$ ммоль/л ($p > 0,01$). Содержание ионизированного кальция у 5-ти больных было снижено

и составило $(0,82 \pm 0,01)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Средняя величина САД составляла $(163,35 \pm 3,59)$ мм рт. ст., ДАД — $(102,4 \pm 2,34)$ мм рт. ст. Показатели ФВД составили: $ОФВ_1$ $(43,4 \pm 0,7\%)$, ЖЕЛ $(67,4 \pm 0,26\%)$.

Содержание ионизированного кальция в группе больных БАТ было повышено у части больных (9 человек) и составило $(1,32 \pm 0,04)$ ммоль/л ($p < 0,05$); у другой части больных (3 человека) ионизированный кальций находился в пределах нормы и составил $(1,13 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,05$); у остальных (3 больных) содержание ионизированного кальция было снижено и составило $(0,79 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Средняя величина САД равнялась $(163,8 \pm 3,9)$ мм рт.ст., ДАД — $(104,4 \pm 2,13)$ мм рт.ст. Показатели ФВД составили: $ОФВ_1$ $(40,2 \pm 0,57\%)$, ЖЕЛ $(60,0 \pm 0,9\%)$.

У больных АГ 1, 2 степени начальная доза дилтиазема колебалась от 120 до 180 мг/сут, при 2 и 3 степени 180 мг/сут.

У больных БАЛ в 4-х случаях стойкий гипотензивный эффект был достигнут на 7–10 день приема 120–180 мг дилтиазема, в дальнейшем дозу препарата не меняли. Средний уровень САД в этой группе больных снизился до $(132,8 \pm 9,8)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД до $(89,0 \pm 3,63)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (рис.1)

Одному больному в группе БАЛ дозу дилтиазема увеличили с 120 мг до 180 мг, в результате чего получен положительный гипотензивный эффект. После проведенного лечения содержание ионизированного кальция в группе больных БАЛ составило $(1,15 \pm 0,02)$ ммоль/л. (рис.2).

У 12-ти больных в группе с БАС 12 больных стойкий гипотензивный эффект был достигнут на 7–10 день приема 120–180 мг дилтиазема, в дальнейшем дозу препарата не меняли. Средний уровень САД в этой группе больных снизился до $(133,4 \pm 3,8)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД до $(89,0 \pm 2,04)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) (рис.1). У пяти больных АД сохранялось на цифрах САД $(162,23 \pm 2,58)$, ДАД $(103,3 \pm 2,2)$ мм рт. ст. в связи, с чем доза дилтиазема была увеличена с 120 мг до 180 мг. У некоторых больных ($n=3$), нормализация давления на уровне САД $(130,4 \pm 3,5)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД $(90,1 \pm 2,01)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) была достигнута увеличением дозы дилтиазема до 240 мг/сут. Увеличение дозы препарата до 180 мг дало положительный гипотензивный эффект у 4-х пациентов, однако у одного пациента к 10-му дню терапии АД вновь повысилось, последовательное увеличение дозы препарата до 240 мг не привело к снижению АД. При дозе дилтиазема 240 мг положительный эффект был достигнут у 2-х пациентов. Пять больных, не достигших положительного гипотензивного эффекта при увеличении дозы дилтиазема, были переведены на лечение другими антигипертензивными препаратами (ингибиторы АПФ, диуретики). После проведенного лечения содержание ионизированного кальция в группе больных БАС в среднем составило $(1,16 \pm 0,13)$ ммоль/л, что не отличалось от показателей контрольной группы. (рис.2).

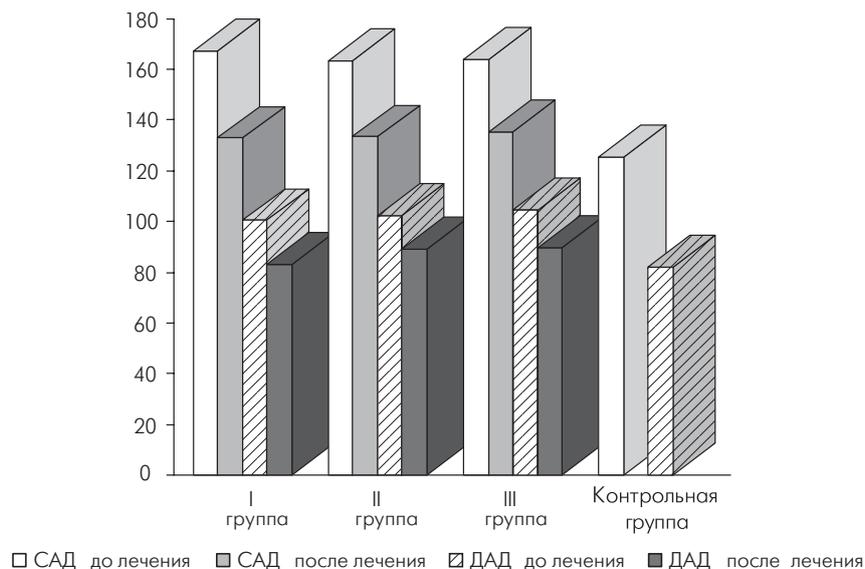


Рис. 1. Динамика показателей АД (мм рт. ст.)

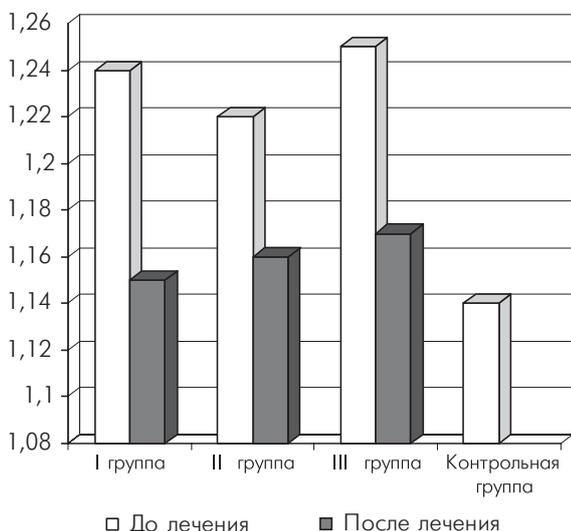


Рис. 2. Динамика показателей уровня ионизированного кальция (ммоль/л)

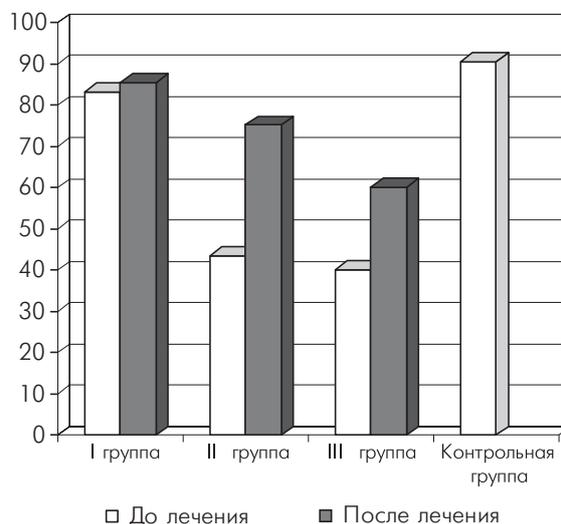


Рис. 3. Динамика показателей ОФВ1 (%)

У 8-ми больных в группе БАТ стойкий гипотензивный эффект был достигнут на 10 день приема 120–180 мг дилтиазема. Средний уровень САД в этой группе больных снизился до (135,2 ± 4,35) мм рт. ст. (p<0,05), ДАД до (89,7 ± 2,08) мм рт. ст. (p<0,05). У 3-х больных дозу дилтиазема увеличили с 120 мг до 180 мг, и при отсутствии эффекта у 4-х пациентов дозу дилтиазема увеличили до 240 мг/сут. В результате увеличения дозы препарата до 180 мг положительный гипотензивный эффект наблюдался у двух пациентов, а в дозе 240 мг у 4-х пациентов. У одного пациента увеличенная доза дилтиазема 240 мг/сут вызвало появление головной боли. Жалобы исчезли при снижении дозы препарата. У 1 больного был получен хороший гипотензивный эффект при дозе 240 мг дилтиазема, но в связи с появлением

отеков на ногах препарат был отменен. После проведенного лечения содержание ионизированного кальция в группе больных БАТ составило (1,17 ± 0,12) ммоль/л (p<0,05).

Назначение дилтиазема было эффективно во всех группах больных. Положительный гипотензивный эффект был достигнут у 80% больных, получавших дилтиазем (рис.1). Динамическое наблюдение показало, что препарат не оказывал влияния на бронхиальную проходимость. На фоне базисной противовоспалительной терапии и приема дилтиазема было купировано обострение БА, что сопровождалось уменьшением потребности в β₂-агонистах короткого действия, улучшением показателей ФВД (рис. 3), и снижением содержания ионизированного кальция у 11 пациентов 42%.

Выводы

Таким образом, дилтиазем — антагонист кальция, ввиду хорошей переносимости, эффективности,

обеспечивающий в большинстве случаев надежный контроль АД, может быть препаратом выбора при лечении АГ у больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" [Текст]: Совместный доклад национального института сердце, легкие, кровь и Всемирной организации здравоохранения. — Москва, 1996. — 161 с.
2. Латышева, Е. А. Гипотензивная терапия у больных бронхиальной астмой, сочетающейся с гипертонической болезнью [Текст]: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.36 "Внутренние болезни" / Латышева Е. А. — М., 2007. — 32 с.
3. Ольбинская, Л. И. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при их сочетании с артериальной гипертензией [Текст] / Л. И. Ольбинская, А. А. Белов, Ф. В. Опаленов // Российский кардиологический журнал. — 2000. — № 2 — С. 20–25.
4. Царев, С. В. Особенности обмена ионов Ca^{2+} в лимфоцитах больных бронхиальной астмой [Текст] / С. В. Царев, Е. И. Асташкин // Иммунология. — 2003. — № 5. — С. 289–292.
5. Марченков Я. В. Лечение артериальной гипертензии у больных с бронхиальной астмой и ХОБЛ [Текст] // Я. В. Марченков // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2002. — № 2. — С. 28–29.
6. Zannad, F. Through peak ratios of onset daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists [Text] / F. Zannad, J. Matzinger // Am. J Hypertens — 2005. — № 65 — P. 34–45.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

С. Л. Польщикова, Т. В. Бездетко

Резюме

Проведено дослідження впливу ділтеазему на артеріальний тиск у хворих на бронхіальну астму (БА) та урахування вмісту іонізованого кальцію. Результат дослідження показав, що ділтеазем — антагонист кальцію — препарат, який добре переносять хворі на бронхіальну астмою з артеріальною гіпертензією (АГ). Динамічний нагляд за хворими, які приймали ділтеазем, показав, що препарат у хворих на бронхіальною астмою з артеріальною гіпертензією надійно забезпечує контроль артеріального тиску. Результати дослідження дозволяють вважати, що ділтеазем може бути препаратом вибору при лікуванні АГ у хворих на БА.

THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

S. L. Polshikova, T. V. Bezdetko

Summary

Diltiazem, as an antagonist of calcium, has a high rate of effect, which provide high control of arterial pressure, can be a first drug for treatment of arterial hypertension in cose patients with a bronchial asthma.