

С.М.Кляшев, Ю.М.Кляшева, А.Ю.Рычков, Е.Н.Кузьмина

## ВЛИЯНИЕ ОСМО-АДАЛАТА НА СОСТОЯНИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Государственная медицинская академия. Областная клиническая больница. г. Тюмень, Россия.*

*Показано положительное влияние осмо-адалата на состояние кардиореспираторной системы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и артериальной гипертензией.*

**Ключевые слова:** ОСМО-адалат, ИБС, артериальная гипертензия.

*The favorable effect of OSMO-Adalat was shown on the state of the cardiorespiratory system in the patients with coronary heart disease in combination with chronic obstructive bronchitis and arterial hypertension.*

**Key words:** OSMO-Adalat, coronary heart disease, arterial hypertension.

Высокая распространенность ИБС и хронических обструктивных заболеваний легких, весьма частое их сочетание [9], а также присоединение системной артериальной гипертензии, которая может носить как эссенциальный, так и пульмоногенный характер [1], диктуют необходимость комплексного подхода к лечению. Для медикаментозной коррекции поражения миокарда, нарушений внутрисердечной, легочной и системной гемодинамики наиболее перспективными средствами являются пролонгированные формы антагонистов кальция [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния курсовой терапии нифедипином в форме «ОСМО-адалат» (фирма «Bayer AG», Германия) на выраженность ишемии миокарда (ИШМ), частоту и характер аритмий, системную и легочную гипертензию, состояние внутрисердечной гемодинамики, у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией и хроническим обструктивным бронхитом (ХрОБ).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Комплексное обследование проведено до лечения и на фоне терапии ОСМО-адалатом в суточной дозе 30 мг длительностью 6 недель у 21 больного мужского пола (средний возраст  $52,2 \pm 1,4$  года). У всех пациентов диагностировано сочетание хронической ИБС, стенокардии напряжения II-III функционального класса, с ХрОБ вне обострения и артериальной гипертензией.

Четверо больных (19,1%) перенесли в прошлом крупноочаговый инфаркт миокарда. Длительность заболевания ИБС составила в среднем  $5,8 \pm 1,4$  года, ХрОБ –  $13,3 \pm 1,5$  года, артериальная гипертензия –  $7,1 \pm 1,8$  года. Хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) у 16 (76,2%) и II функционального класса у 5 (23,8%) больных.

Дыхательная недостаточность отсутствовала у 1 (4,8%), соответствовала стадии I – у 11 (53,3%), II – у 9 (42,9%). Суточное мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью кардиомониторной системы «RhythmScan» фирмы «Brentwood» (США). При анализе желудочковых аритмий использовали модифицированную градацию В. Lown и М. Wolf [3, 5]. Суточное мониторирование арте-

риального давления (АД) проводилось с помощью системы «Hillmed Revelation» (США).

Во время мониторирования соблюдались следующие интервалы: 15 минут – день и 30 минут – ночь. При анализе суточного профиля АД, полученного в результате проведенного исследования использовались следующие показатели: средние значения уровней систолического и диастолического АД за день (с 7 до 23 часов – бодрствование) и ночь (с 23 до 7 часов – сон): САДд – среднее систолическое АД за день, САДн – среднее систолическое АД за ночь, ДАДд – среднее диастолическое АД за день, ДАДн – среднее диастолическое АД за ночь.

Вариабельность АД в указанные периоды мониторирования оценивали по величине стандартного отклонения. ВАРСАДд – вариабельность систолического АД за день, ВАРДАДд – вариабельность диастолического АД за день, ВАРСАДн – вариабельность систолического АД за ночь, ВАРДАДн – вариабельность диастолического АД за ночь. Рассчитывались индексы времени гипертензии:

- ИВСАДд – процент измерений САД, превышающих 140 мм.рт.ст. в период бодрствования;
- ИВСАДн, – процент измерений САД, превышающих 120 мм.рт.ст. в период сна;
- ИВДАДд – процент измерений ДАД, превышающих 90 мм.рт.ст. в период бодрствования;
- ИВДАДн – процент измерений ДАД, превышающих 80 мм.рт.ст. в период сна.

Степень ночного снижения систолического (СНССАД,%) и диастолического АД (СНСДАД,%) определяли по формулам:

$$\text{СНССАД} = (\text{САДд} - \text{САДн}) / \text{САДд} \times 100\%; \quad (1)$$

$$\text{СНСДАД} = (\text{ДАДд} - \text{ДАДн}) / \text{ДАДд} \times 100\%. \quad (2)$$

Эхокардиографическое исследование выполнялось по традиционной методике на эхокардиографе «Vingmed CFM 800» (США). Определялись также следующие показатели: конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС), ударный объем

(УО), фракция выброса (ФВ) левого желудочка, передне-задний размер (ДПЖ) и толщина стенки (ТСПЖ) правого желудочка.

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux [10]. Оценивали также индекс ММЛЖ (ИНММ), отнесенный к площади поверхности тела. Максимальное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли как сумму градиента трикуспидальной регургитации и давления в правом предсердии. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате «Спиротест-РС» (Россия) в режиме ATS. Парциальное давление кислорода ( $PO_2$ ) и углекислого газа ( $PCO_2$ ) в капиллярной крови с помощью микроанализатора «Stat-Profile-5» фирмы «Nova» (США).

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием статистической программы «Statgraphics». Достоверность динамики показателей определяли с помощью парного критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона. За достоверность различий изучаемых параметров принимали  $p < 0,05$ . Для проведения сравнительного статистического анализа сложности желудочковых нарушений ритма градации желудочковых экстрасистол переведены в баллы: 0 – 0; I – 1; II – 2; III – 3; IVa – 4 балла, IVб – 5 баллов с последующим вычислением среднего значения максимумов градаций в различных группах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели суточного мониторирования ЭКГ до лечения и на фоне терапии осмо-адалатом представлены в табл. 1. Количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки уменьшилось с  $2,38 \pm 0,43$  до  $0,91 \pm 0,22$  ( $p < 0,01$ ), общая продолжительность депрессии – с  $11,54 \pm 2,44$  до  $2,81 \pm 0,74$  минут ( $p < 0,01$ ). Отмечалось достоверное снижение частоты регистрации наджелудочковых экстрасистол, наджелудочковых тахикардий, желудочковых аритмий высоких градаций, исчезновение эпизодов желудочковой тахикардии.

На фоне лечения уменьшилось количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол за сутки, отмечено снижение максимума регистрируемой градации желудочковых аритмий. Средняя частота сердечных сокращений в результате проведенного лечения достоверно не изменялась. Динамика показателей суточного мониторирования АД у больных ИБС в сочетании с ХрОБ и артериальной гипертензией в результате лечения осмо-адалатом представлена в табл. 2. На фоне курсовой терапии наблюдалось достоверное снижение средних значений систолического и диастолического АД как в дневное, так и в ночное время, а также уменьшение перегрузки систолическим и диастолическим

давлением (индекса времени), как в дневное, так и ночное время. Вариабельность систолического и диастолического АД достоверно не изменилась. При анализе показателей эхокардиографии (табл. 3) не было выявлено достоверной динамики размеров и объемов левого желудочка. ТМЖП и ТЗС, ММЛЖ и ее индекс также существенно не изменились, однако отмечена тенденция к их уменьшению. На фоне терапии наблюдались достоверное снижение ДПЖ и значительное снижение СДЛА.

В результате лечения осмо-адалатом отмечено улучшение показателей функции внешнего дыхания, ОФВ1 возросла с  $62,5 \pm 4,6\%$  до  $73,3 \pm 4,6\%$  ( $p < 0,001$ ). Наблюдалось повышение  $PO_2$  с  $66,0 \pm 1,6$  мм рт.ст. до  $72,1 \pm 2,0$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) и понижение  $PCO_2$  с  $44,2 \pm 1,0$  мм. рт. ст. до  $42,0 \pm 0,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Группа дигидропиридиновых антагонистов кальция относится к основным антиангинальным препаратам. Определенная осторожность в их использовании обусловлена возможным увеличением смертности больных при использовании нифедипина короткого действия в больших дозах (более 40 мг).

Однако, у пролонгированных форм этот эффект не отмечен, что позволяет широко использовать их в терапии ИБС [8, 11]. Выраженный антиишемический эффект осмо-адалата, «сверхретардной» формы нифедипина, проявился у наших больных уменьшением как частоты эпизодов, так и общей длительности эпизодов депрессии сегмента ST при проведении суточного мониторирования ЭКГ.

Особенностью группы больных включенных в исследование являлось сочетание ИшМ с системной арте-

Таблица 1.

Показатели суточного мониторирования ЭКГ у больных ИБС в сочетании с ХОБ и артериальной гипертензией исходно и после лечения осмо-адалатом

Показатель	ИБС+ХОБ+АГ (n=21)	
	исходно	после лечения
Наличие наджелудочковых экстрасистол	20 (95,2%)	14 (67,7%) *
Эпизоды наджелудочковой тахикардии	6 (28,6%)	1 (4,8%) *
Суточное количество наджелудочковых экстрасистол	$254,2 \pm 67,4$	$94,8 \pm 21,4$ ***
Наличие желудочковых экстрасистол	18 (85,7%)	15 (71,4%) *
Желудочковые экстрасистолы высоких градаций	13 (61,9%)	5 (23,8%) *
Эпизоды желудочковой тахикардии	2 (9,5%)	–
Суточное количество желудочковых экстрасистол	$459,5 \pm 121,0$	$102,2 \pm 22,0$ **
Максимальные градации желудочковых экстрасистол, баллы	$2,38 \pm 0,31$	$1,14 \pm 0,23$ **
Средняя ЧСС	$72,2 \pm 1,3$	$73,1 \pm 1,6$
Количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки	$2,38 \pm 0,43$	$0,91 \pm 0,22$ **
Общая продолжительность депрессии сегмента ST за сутки, мин	$11,54 \pm 2,44$	$2,81 \pm 0,74$ **

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; достоверность различий по критерию Вилкоксона

Таблица 2.

*Показатели суточного мониторирования АД у больных ИБС в сочетании с ХОБ и артериальной гипертензией исходно и после лечения осмо-адалатом*

Показатель	ИБС+ХОБ+АГ (n=21)	
	исходно	после лечения
САДд, мм.рт.ст.	152,1±2,5	141,9±2,1 ***
ДАДд, мм.рт.ст.	94,0±1,8	87,4±1,7 ***
САДн, мм.рт.ст.	139,2±2,6	130,0±1,8 ***
ДАДн, мм.рт.ст.	85,7±1,9	78,3±1,7 ***
ВАР САДд, мм.рт.ст.	15,4±0,5	14,9±0,5
ВАР ДАДд, мм.рт.ст.	12,2±0,4	11,9±0,4
ВАР САДн, мм.рт.ст.	12,8±0,4	12,5±0,4
ВАР ДАДн, мм.рт.ст.	10,6±0,4	10,3±0,4
ИБ САДд, %	65,3±5,3	47,8±4,4 ***
ИБ ДАДд, %	55,1±4,3	38,9±4,3 ***
ИБ САДн, %	83,8±4,9	55,0±4,9 ***
ИБ ДАДн, %	59,2±5,1	37,1±4,4 ***
СНС САД, %	8,5±0,4	8,4±0,4
СНС ДАД, %	8,9±0,6	10,4±0,7 *

Примечание: \* – p<0,05; \*\*\* – p<0,001

Таблица 3.

*Показатели эхокардиографии у больных ИБС в сочетании с ХОБ и артериальной гипертензией исходно и после терапии осмо-адалатом*

Показатель	ИБС+ХОБ+АГ (n=21)	
	исходно	после лечения
КДР, см	5,34±0,08	5,33±0,07
КСР, см	3,70±0,10	3,68±0,09
ТМЖП, см	1,21±0,03	1,18±0,03
ТЗС, см	1,11±0,03	1,09±0,03
ДПЖ, см	2,62±0,06	2,47±0,04 *
ТСПЖ, см	0,56±0,02	0,54±0,02
ММЛЖ, г	299,3±12,0	285,9±10,1
ИНММ, г/м2	161,0±6,0	154,2±5,9
КДО, мл	138,9±5,0	138,1±4,5
КСО, мл	59,5±3,9	58,3±3,6
УО, мл	79,1±3,1	79,7±2,7
ФВ, %	57,3±1,8	58,0±1,6
СДЛА, мм.рт.ст.	32,1±1,3	25,1±1,2 ***

Примечание: \* – p<0,05; \*\*\* – p<0,001

риальной гипертензией и ХрОБ. То есть, наряду с атеросклерозом коронарных артерий присутствовали перегрузка миокарда и нарушения функции дыхания, факторов усугубляющих ишемическое поражение миокарда [5,11].

Таким образом, у этой категории пациентов необходим выбор лекарственного препарата, обладающего не только антиишемическим действием, но и способностью снижать системную и легочную артериальную гипертензию, улучшать бронхиальную проходимость.

Имеются единичные сообщения об успешном применении ряда антагонистов кальция для коррекции сис-

темной и легочной артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [2, 4, 14, 15]. Выраженное гипотензивное действие нифедипина в ретардных формах, отмеченное ранее [8, 11], проявилось и в нашем исследовании.

Оно характеризовалось снижением как систолического, так и диастолического АД и в дневное и в ночное время суток. Хотя вариабельность систолического и диастолического АД достоверно не изменилась, наблюдалась тенденция к ее уменьшению, что можно расценить как благоприятный признак. Не было отмечено существенного изменения степени ночного снижения систолического АД, однако степень ночного снижения диастолического АД в результате лечения осмо-адалатом увеличилась достоверно.

Последнее можно расценить как положительное влияние препарата, поскольку среди больных преобладали лица с исходно недостаточной степенью ночного снижения АД. Антагонисты кальция обладают также способностью снижать давление в легочной артерии и улучшать проходимость бронхиального дерева [7]. На фоне приема осмо-адалата отмечалось достоверное улучшение показателей бронхиальной проходимости, в том числе ОФВ1, повышение парциального давления кислорода в крови.

Данные динамические изменения свидетельствуют об улучшении вентиляции легких, увеличении оксигенации артериальной крови. Вследствие вазодилирующего эффекта осмо-адалата отмечена значительная регрессия как системной, так и патогенетически связанной с ней легочной артериальной гипертензией.

Нормализация давления в легочной артерии способствовала уменьшению и ликвидации уменьшения его передне-заднего размера. Данные факты свидетельствуют о нормализации внутрисердечной гемодинамики, в частности косвенно говорят о снижении конечно-диастолического давления в правых камерах сердца.

Механизм антиаритмического эффекта осмо-адалата у больных ИБС в сочетании с ХрОБ и артериальной гипертензией представляется достаточно сложным и до конца не ясным. Поскольку в отличие от верапамила и дилтиазема нифедипин не обладает прямым антиаритмическим действием, наблюдавшееся у наших больных улучшение количественных и качественных показателей нарушений сердечного ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ представляет определенный интерес.

Наиболее вероятно, что этот эффект обусловлен влиянием ряда факторов: антиишемическое действие осмо-адалата, благоприятные изменения внутрисердечной, легочной и системной гемодинамики, улучшение оксигенации крови.

## ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС в сочетании с ХрОБ и артериальной гипертензией курсовое лечение осмо-адалатом позволяет достичь комплексного благоприятного влияния на состояние кардиореспираторной системы.
2. Проводимая терапия приводит к уменьшению частоты и длительности эпизодов ишемии миокарда, а также количества наджелудочковых и желудочковых аритмий.
3. Лечение осмо-адалатом позволяет снизить системную

и легочную артериальную гипертензию у больных с сочетанной патологией кардиореспираторной системы.

4. Осмо-адалат благоприятно влияет на показатели фун-

кции внешнего дыхания у больных ИБС в сочетании с ХОБ и артериальной гипертензией, улучшая бронхиальную проходимость и газовый состав крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.А., Поливода С.Н., Фуштей И.М., Янушевская Т.А. Артериальная гипертензия при хронической бронхиальной обструкции и некоторые вопросы ее лечения. // Кардиология. – 1985. – №6. – С. 67–70.
2. Волкова Н.В. Применение норваска для коррекции системной и легочной артериальной гипертензии при хроническом бронхообструктивном синдроме. // Пульмонология. – 1997. – №4. – С. 24–26.
3. Данилов А.А., Вангели Р.С., Ходжакулиев Б.Г. и др. Желудочковые аритмии у больных с митральным пороком сердца (данные суточного мониторирования ЭКГ). // Тер. архив. – 1990. – №8. – С.114–117.
4. Кахновский И.М., Сивков С.И., Маркова З.С. и др. Возможности лечения изоптином легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом. // Клин. медицина. – 1997. – №12. – С. 48–52.
5. Кокосов А.И., Некрасов Ю.Ф., Матковский С.К. и др. Особенности течения легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными бронхитами: сообщение 2-е. // Тер. архив. – 1988. – № 12. – С. 124–126.
6. Лаун Б. Внезапная смерть при коронарных болезнях сердца. // Тер. архив. – 1973. – №2. – С. 40–55.
7. Палеев Н.Р., Царькова Л.И., Урие-Эччеверия Э.Э. и др. Лечение нифедипином легочной гипертензии, осложняющей хронические обструктивные болезни легких. // Клин. медицина. – 1989. – №6. – С. 117–120.
8. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. – М.: АОЗТ «Информатик», – 1997. – 176 с.
9. Харламов В.В., Чупахина В.А., Пордников А.И. и др. О частоте ишемической болезни сердца у больных хроническим бронхитом. // Коронарная болезнь сердца. – Красноярск, –1982. – С. 132–137.
10. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to nekropsy findings. // Am J Cardiol. – 1986. – V. 57. –P. 450–458.
11. Just H., Frey M., Zehender M. Calcium antagonist drugs in hypertensive patients with angina pectoris. // Eur. Heart J. – 1996. – V.17. – P. 20–24.
12. Opie L. Calcium channel antagonists: part III: Use and comparative efficacy in hypertension and supraventricular arrhythmias. Minor indications. // Clinical use of calcium channel antagonist drugs Ed by L.H. Opie.– Boston, Dordrecht, London: Kluwer Acad. Publishers: 1990.
13. Roth A., Harrison E., Mitani et al. Efficacy and safety medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. // Circulation. – 1986. – V.73. – P. 316–324.
14. Sajkov D., Wang T., Frith P.A. et al. A comparison of two long-acting vasoselective calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. // Chest. – 1997. – V.111. – N 6. – P. 1622–1630.
15. Wanstall J.C., Jeffery T.K. Recognition and management of pulmonary hypertension. // Drugs. – 1998. – V.56. – N 6. – P. 989–1007.

#### ВЛИЯНИЕ ОСМО-АДАЛАТА НА СОСТОЯНИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*С.М.Кляшев, Ю.М.Кляшева, А.Ю.Рычков, Е.Н.Кузьмина.*

С целью изучения влияния курсовой терапии нифедипином в форме ОСМО-адалат (фирма «Bayer AG», Германия) в суточной дозе 30 мг на состояние кардиореспираторной системы, обследован 21 пациент (возраст  $52,2 \pm 1,4$  года) с ИБС в сочетании с артериальной гипертензией и хроническим обструктивным бронхитом. Суточное мониторирование ЭКГ и АД, эхокардиография, определение ОФВ<sub>1</sub> и газового состава крови проводились до лечения и на 6-й неделе терапии. Показано комплексное благоприятное влияние ОСМО-адалата на коронарное кровообращение, бронхообструкцию, степень дыхательной недостаточности, нарушения сердечного ритма, а также на системную и легочную гипертензии.

#### EFFECT OF OSMO-ADALAT ON THE STATE OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

*S.M.Klyashev, Yu.M.Klyasheva, A.Yu.Rychkov, E.N.Kuz'mina*

To study the effect of treatment with nifedipine (OSMO-Adalat®, Bayer AG, Germany) in a dose of 30 mg per day on the state of cardiorespiratory system, twenty one patients (age  $52.2 \pm 1.4$  years) with the coronary heart disease in combination with arterial hypertension and chronic obstructive bronchitis were examined. The 24-hour ECG and BP monitoring, the echocardiography, the evaluation of FEV<sub>1</sub> and of blood gases were performed before the treatment and in the 6<sup>th</sup> week of treatment. A combined favorable effect of OSMO-Adalat was shown in respect of the coronary circulation, bronchial obstruction, degree of respiratory failure, cardiac arrhythmias as well as on the level of systemic and pulmonary hypertensions.