

УДК [616.233-002+616.12-008.331.1]:615.225.2

О.А. ЯКОВЛЕВА, Т.Н. МАСЛОЕД

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ КОМПЛЕКСНОЙ БАЗИСНОЙ И ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИЕЙ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Авторами изучена эффективность и безопасность дополнительной гипотензивной терапии (рампиприлом и амлодипином) при применении базисной терапии хронической обструктивной болезни легких, коморбидной с гипертонической болезнью. Полученные результаты свидетельствуют, что такая комплексная терапия оказывает положительное влияние на показатели качества жизни по САТ-тесту, а также улучшает динамику ОФВ<sub>1</sub>, давление в легочной артерии и среднее систолическое и диастолическое давление.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь, легочная артериальная гипертензия, рампирил, амлодипин.

По данным ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – фактор инвалидности взрослого населения в мире. Смертность от ХОБЛ возрастает с 70-х годов и будет постоянно увеличиваться по распространенности до 4-го места в 2030 годах [1, 2]. Курение – до 90% случаев главный интегральный фактор риска ХОБЛ, он объединяет системное воспаление, оксидативный стресс, поражение органов-мишеней, в первую очередь сердечно-сосудистой системы (ССС), и вызывает обострение процесса в бронхах. Курение приводит к дисбалансу эндотелиальной функции, общего патогенетического фактора для ХОБЛ и гипертонической болезни, вызывает уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации, подавляет активность эндотелиальной синтазы (eNOS) при увеличенном ее синтезе. Бесспорным роковым фактором для коморбидных состояний является наличие этого общего риска – курения [3, 4]. Как главный фактор формирования ХОБЛ, он имеет значительное влияние и на развитие ишемической болезни сердца (ИБС), что показано на уровне доказательной медицины и в пределах нескольких метаанализов: отказ от курения даже при остром инфаркте миокарда уменьшал смертность на 30% [5]. Метаанализ 19 эпидемиологических исследований подтвердил рост риска ИБС для пассивного курения на 30%, так же как даже 1 сигарета – на 30% [6]. В 1995 г. во всем мире насчитывалось ~ 1,1 млрд курильщиков в возрасте ≥15 лет (29% от мировой популяции; 4% мужчин и 12% женщин). В период 2002–2003 гг. в Европейском Союзе установлена средняя распространенность курения в 29% (35% мужчин и 22% женщин). По данным ВОЗ, оно становится причиной смерти 50% курильщиков и, как ожидается, унесет жизни приблизительно 1 млрд человек в XXI столетии [7]. Полиморбидность – существенная проблема сегодня, с учетом увеличения продолжительности жизни населения и накоплением гериатрических нарушений здоровья. Комбинации заболеваний могут быть среди различных систем, но наиболее частыми вариантами является сочетание нозологических форм в единой кардиореспираторной системе, так же как и преобладание смертности у этих больных не от легочных, а от сердечных причин [8]. В то же время наиболее физиологическое сочетание функций легких и ССС исследовано недостаточно, что подтверждает отсутствие однозначного мнения относительно динамики направленности артериального давления при ХОБЛ [3, 4]. Именно сердечно-сосудистая смертность при ХОБЛ преобладает среди ее причин [1, 2].

Частота гипертонической болезни при ХОБЛ ко-

леблется от 0,4 до 28%, или даже от 6,8 до 76,3% [9]. Коморбидность двух заболеваний вызывает ряд нерешенных вопросов, особенно по ремоделированию левого и правого желудочков сердца [10, 11]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) сначала возникает при обострении ХОБЛ, но через 3-5 лет формируется гиперкинетический тип гемодинамики. Прогрессирование ХОБЛ с ухудшением легочных функций (то есть постоянной гипоксемией) реализуется тем, что отдельные показатели функции внешнего дыхания становятся независимыми факторами поражения ССС. Так, например, доказано, что отрицательная динамика ОФВ<sub>1</sub> или ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ имеет обратную связь с увеличением скорости пульсовой волны (признаком атерогенеза в сосудах), это стало основой для отнесения этих показателей к независимым факторам риска эндотелиальной дисфункции, так же как очень опасно быстрое снижение ОФВ<sub>1</sub> способствует приросту фатальных кардиальных событий, развитию аритмий в 3-5 раз больше (или даже в 4-10) против медленной динамики ОФВ<sub>1</sub> [3], причем наблюдения за больными продолжались до 13-16 и более лет [12]. Поэтому коморбидность ХОБЛ с кардиореспираторной системой активно изучается [11].

Фармакотерапия ЛАГ остается сложной задачей благодаря многофакторному патогенезу ее течения. При оценке эффективности терапии используют ограниченные конечные точки, которые преимущественно касаются качественных показателей состояния больных, а не непосредственно динамики давления в легочной артерии, так как она недостаточно информативна [13]. Сочетание патологии в кардио-респираторной системе проявляется синдромом взаимного ухудшения, трудностями диагностики измененного клинического течения и, самое главное, проблемами терапии [14, 15]. Главным правилом должно быть отсутствие взаимной токсичности как на ССС, так и на легкие, что ограничивает выбор фармакотерапии. Итак, принципы выбора антигипертензивных лекарственных средств достаточно требовательны: не должно быть негативного влияния на бронхиальную обструкцию и кашель, отсутствие гипокалиемии и антагонистических вариантов взаимодействия с бронхолитиками, необходима положительная динамика ЛАГ, агрегации тромбоцитов и эндотелия [14]. Со стороны фармакоэкономики препараты должны быть доступны по цене для широких масс населения.

В практической медицине существует ограничение для использования некоторых лекарственных средств: в первую очередь, β-адреноблокаторов, хотя теоретически они и допустимы у таких больных, однако практически их

назначение требует осторожности, так как селективность не может быть абсолютной. Применение диуретиков также ограничено у больных с ХОБЛ, они не имеют непосредственного влияния на бронхиальные мышцы и проходимость бронхов, данные препараты вызывают сухость слизистой оболочки бронхов и ухудшают реологические свойства крови. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов не влияют на активность других нейрогуморальных систем: на их фоне использование каких-либо изменений в легочной артерии не зафиксировано.

Антагонисты медленных кальциевых каналов наиболее часто являются препаратами выбора при лечении ХОБЛ с гипертонической болезнью. Перспективно их применение для коррекции нарушений в малом круге кровообращения при ХОБЛ, они относятся к легочным вазодилататорам и могут положительно влиять на такие звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперсекрецию слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов.

Ингибиторы АПФ за последнее время нашли свое применение в лечении гипертонической болезни при ХОБЛ, учитывая такие их фармакологические эффекты, как уменьшение образования ангиотензина II, секреции альдостерона и снижение активности симпатoadrenalовой системы. Однако наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией является возникновение сухого кашля, частота которого, по данным литературы, колеблется от 0,7 до 44%, что и было основным препятствием для использования данной группы препаратов у таких пациентов [8]. Незначительная частота кашля наблюдалась у препарата данной группы рамиприла (3%) [16]. Рамиприл – это длительно действующий ингибитор АПФ, который не содержит сульфгидрильной группы, с двумя основными путями выведения. После приема внутрь он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (50–60%), прием пищи не влияет на полноту всасывания. Рамиприл подлечит интенсивному метаболизму (в печени путем гидролиза), в результате образуется его единственный метаболит – рамиприлат, активность которого в отношении ингибирования АПФ почти в 6 раз превышает активность рамиприла. Биодоступность рамиприлата после приема внутрь 2,5 и 5 мг рамиприла соответствует 45–65%. Применение рамиприла у пациентов с гипертонической болезнью снижает давление, без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений, значительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов, практически не вызывает изменений в кровообращении почек и скорости клубочковой фильтрации. Гипотензивное действие начинается через 1–2 часа после применения препарата, достигая максимального значения через 3–9 часов, и сохраняется в течение 24 часов. При регулярном применении рамиприла гипотензивный эффект постепенно увеличивается и стабилизируется до 3–4-й недели и сохраняется долгое время. Отмена препарата не приводит к быстрому и значительному повышению артериального давления (отсутствует синдром «отмены»). Помимо снижения артериального давления, рамиприл способствует улучшению эндотелиальной функции, предотвращению сосудистого ремоделирования. Известно, что рамиприл способен эффективно препятствовать наступлению неблагоприятных исходов у пациентов с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность коррекции коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и гипертонической болезни путем применения комплексной базисной и гипотензивной терапии: ингибитором АПФ рамиприлом и амлодипином.

### Материал и методы

При госпитализации в пульмонологическое отделение областной клинической больницы города Винницы было обследовано 42 пациента с обострением ХОБЛ второй и третьей стадий, осложненной ЛАГ и коморбидной гипертонической болезнью второй стадии, в возрасте от 35 до 65 лет (в среднем  $50,86 \pm 4,76$  года). Среди них было 8 женщин и 34 мужчины. Всеми больными было оформлено письменное информированное соглашение на участие в исследовании.

Критериями исключения были: индивидуальная непереносимость препаратов амлодипина, рамиприла или их ингредиентов; пациенты с ХОБЛ первой и четвертой стадиями, бронхиальной астмой, острым бронхитом, пневмонией, сахарным диабетом, острым коронарным синдромом, острыми заболеваниями печени, почек и надпочечников, системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными и приобретенными пороками сердца, заболеваниями крови, тяжелой сердечной недостаточностью, обострением туберкулеза.

Все пациенты были разделены на две группы: 18 пациентов с ХОБЛ второй стадии и 24 пациента с ХОБЛ третьей стадии. Диагноз верифицирован по разработанному нами подробному протоколу обследования больного и инструментально-лабораторными методами, согласно приказу МОЗ Украины №128 от 19.03.2007 г.

Как известно, при монотерапии гипертонической болезни удается достигнуть целевого артериального давления только у 30–40% больных. Это вполне естественно, поскольку один класс препаратов не в состоянии контролировать все патогенетические механизмы повышения артериального давления: активность симпатической нервной и ренин–ангиотензин–альдостероновой систем, объем-зависимые механизмы. Комбинация антагонистов кальциевых каналов и ингибиторов АПФ имеет незначительную частоту осложнений на уровне доказательной медицины [17].

Все обследуемые пациенты принимали базисную терапию при обострении ХОБЛ (согласно приказу МОЗ Украины): антибактериальные препараты, муколитики первые 10 дней пребывания в стационаре и комбинированную бронхолитическую ингаляционную терапию 3 месяца, а также комбинированную гипотензивную терапию для коррекции давления в малом и большом кругах кровообращения амлодипином и рамиприлом (Рамизес, ПАО Фармак, Украина) 3 месяца. Из анамнеза установлено, что больные предварительно нерегулярно использовали чаще каптоприл, эналаприл, амлодипин без достаточной эффективности стабилизации артериального давления. Применение гипотензивных препаратов осуществляли методом титрования дозы, начиная с 2,5 мг амлодипина 1 раз в сутки и до 5 мг в сутки и 2,5 мг рамиприла 1 раз в сутки и до 5 мг в сутки. Все исследования проводили до и через 3 месяца после лечения.

Влияние ХОБЛ на качество жизни оценивали с помощью САТ-теста (P.W. Jones). Больной отвечал на вопросы, которые отражали следующие аспекты: кашель, продукцию мокроты, тяжесть дыхания, одышку, ограничение активности, уверенность в себе, сон и энергичность. Каждый ответ оценивался по 5-балльной шкале. Результаты теста интерпретировались по следующей схеме: 0–10 баллов – «незначительное влияние» ХОБЛ на жизнь пациента, 11–20 баллов – «умеренное влияние», 21–30 баллов – «сильное влияние», 31–40 баллов – «чрезмерно сильное влияние». Вычисляли индекс курения в пачка/лет по формуле: число сигарет, выкуренных за сутки, умножено на стаж курения (в годах) и разделено на 20 (стандартное количество сигарет в пачке). Спирографическое исследование проводилось на аппарате Microlab Spiro: определяли бронхиальную

Таблица 1 – Динамика показателей у пациентов с ХОБЛ второй и третьей стадий

Показатели	ХОБЛ второй стадии (n=18)		ХОБЛ третьей стадии (n=24)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САТ-тест, баллы	26,81±0,42	16,56±0,38***	28,75±0,50	18,06±0,28***
ОФВ1, %	56,25±0,92	76,85±0,97***	34,25±0,59	46,75±0,54***
MRC-тест, баллы	2,58±0,13	1,63±0,15***	2,94 ±0,18	1,97±0,13***

Примечание: \*\*\* p < 0,001 между показателями до и после лечения.

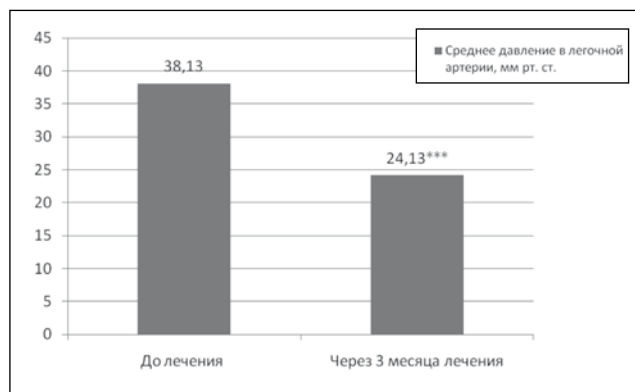


Рисунок 1 – Динамика давления в легочной артерии у больных ХОБЛ при второй стадии

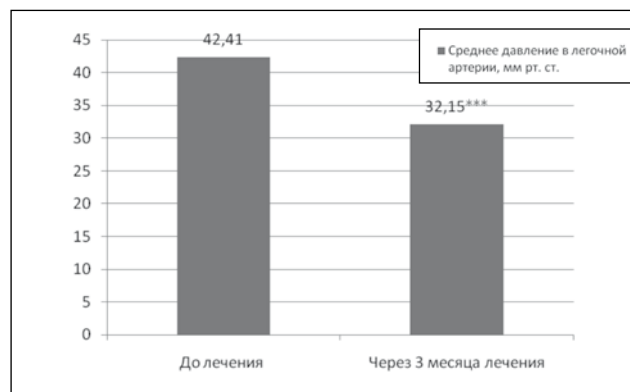


Рисунок 2 – Динамика давления в легочной артерии при ХОБЛ третьей стадии

обструкцию по показателю ОФВ1 в процентах к должному. Оценку степени одышки и ее влияние на состояние здоровья проводили по опроснику Британского медицинского исследовательского совета (MRC). Одышка оценивалась по 5 степеням (от 0 до 4 степени), большой показатель отражал увеличение степени одышки. Ультразвуковое исследование сердца проводили с помощью аппарата «HDI-5000» в импульсном режиме. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчитывали по формуле, предложенной А. Kitabatake и другими (1983), по времени ускорения потока из правого желудочка. Уровень артериального давления оценивали при помощи суточного мониторинга артериального давления на аппарате АВРМ-04 («Meditel», Венгрия), оценивали показатели среднего суточного систолического артериального давления (САД) и среднего суточного диастолического артериального давления (ДАД). Статистическую обработку материала проводили методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение**

Все женщины исследуемой группы не курили, а среди мужчин выявлен 31 пациент, который долгое время курил сигареты, что составило 73,8% больных. Среди них средний стаж курения у пациентов с ХОБЛ второй стадии составил 32,56±1,62 года, а при третьей стадии – 39,72±1,48 года. Индекс курения у больных с ХОБЛ второй стадии достигал 36,87±1,52 пачки/лет, а при третьей стадии – 42,35±1,63 пачки/лет. Это подтверждает тот факт, что частая причина развития ХОБЛ – курение. Полученные данные отражают достаточно тяжелое состояние больных с высоким риском для ССС, который требует внимания к адекватной фармакотерапии, а также ее тщательного анализа. Со слов больных, прогрессирование кашля за период лечения отмечено не было, что нашло свое отражение в результатах САТ-теста. Это подтверждает безопасность применения рамиприла в комплексной терапии пациентов при коморбидных ХОБЛ с гипертонической болезнью.

Проанализировав результаты исследования, можно утверждать, что после проведенной комплексной фар-

макотерапии показатели САТ-теста при ХОБЛ второй стадии улучшились на 38,23%, при ХОБЛ третьей стадии на 37,18%. Интерпретация этих величин определяет переход из «значительного» влияния заболевания в пределы «умеренного» влияния ХОБЛ на качество жизни больных. Показатель ОФВ1 вырос на 26,85% у пациентов с ХОБЛ второй стадии и на 26,74% при третьей стадии. По результату MRC-теста, одышка при ХОБЛ второй стадии уменьшилась на 36,82%, а при третьей стадии на 34,01% (табл. 1).

Ингибиторы АПФ имеют вазопротективные, антипролиферативные и антисклеротические свойства. В результате сложного механизма сосудорасширяющего действия ингибиторы АПФ расширяют и венозные сосуды, в связи с чем уменьшаются возврат крови к сердцу (преднагрузка) и давление в малом круге кровообращения. Ингибиторы АПФ нейтрализуют возможную активацию симпатoadреналовой системы под действием антагонистов кальция. Обладая венодилатирующими свойствами, ингибиторы АПФ уменьшают частоту периферических отеков, развивающихся в результате артериальной дилатации под влиянием антагонистов кальция.

Давление в легочной артерии у пациентов с ХОБЛ второй стадии за три месяца лечения комплексной базисной и гипотензивной терапией снизилось на 36,72% (p<0,001) (рис. 1), однако у пациентов с ХОБЛ третьей стадии в аналогичных условиях снизилось только на 24,19% (p<0,001) (рис. 2).

Показатели систолического артериального давления после трех месяцев лечения комплексной терапией снизились на 18,13%, диастолического артериального давления – на 23,41% у больных второй стадии (p<0,001) (рис. 3), хотя показатели систолического артериального давления после указанной терапии (рамипилом и амлодипином) снизились на 17,69%, а показатели диастолического артериального давления на 23,67% при ХОБЛ третьей стадии (p<0,001) (рис. 4).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что комплексная базисная и гипотензивная

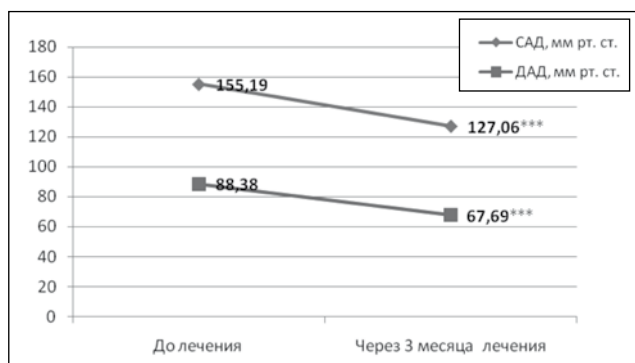


Рисунок 3 – Динамика показателей артериального давления при ХОБЛ второй стадии

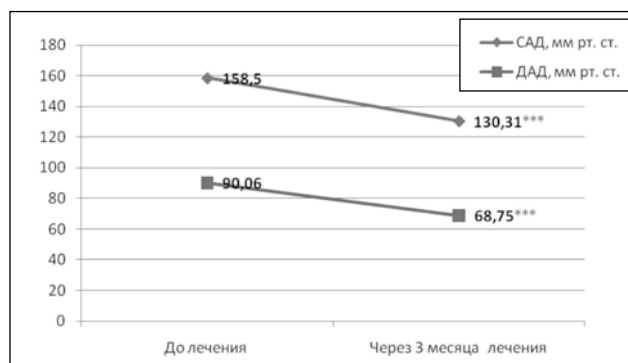


Рисунок 4 – Динамика артериального давления при ХОБЛ третьей стадии

терапия с безопасным использованием рамиприла, как ингибитора АПФ, была способна влиять на различные патогенетические звенья коморбидных состояний – ХОБЛ, ЛАГ и гипертоническую болезнь. Следует подчеркнуть, что наблюдалась положительная динамика для самооценки качества жизни непосредственно самими больными (которая не может завышать результатов), так и гемодинамики. Одновременно наблюдали улучшение вентиляционных показателей (ОФВ1, MRC-теста). Итак, одновременное применение рамиприла с амлодипином позволяет внедрить эффективную и безопасную терапию с широким спектром положительных реакций в условиях такого опасного коморбидного сочетания нарушений в кардиореспираторной системе.

#### Выводы

1. Прогрессирование течения ХОБЛ от второй к третьей стадии сопровождается ухудшением ОФВ1 и ростом давления в легочной артерии, но в меньшей степени влияет на качество жизни по САТ-тесту и MRC-тесту (возможно, за счет адаптации пациента к длительной болезни).

2. Комплексная базисная и гипотензивная терапия ингибитором АПФ рамиприлом и амлодипином способствует положительной динамике давления как в легочной артерии, так и нормализации систолического и диастолического давления.

3. Ингибитор АПФ рамиприл можно широко использовать в комплексной гипотензивной терапии при коморбидности ХОБЛ с гипертонической болезнью с доказанной его эффективностью и безопасностью.

4. Предложенная схема комплексной фармакотерапии требует внедрения в практику пульмонологов, кардиологов и семейных врачей для улучшения прогноза ХОБЛ из-за предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Berry C.E., Wise R.A. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention // COPD. – 2010. – № 7. – P. 375-382

2 Ekstrom M.P., Wagner P., Strom K.E. Trends in cause-specific mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. // Am J Respir Crit Care Med. – 2011. – № 183. – P. 1032-1036

3 Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5-12

4 Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сердечно-сосудистая патология // Клиницист. – 2007. – № 1. – С. 13-19

5 Dankner R., Goldbourt U., Boyko V., Reicher-Reiss H. Predictors of cardiac and noncardiac mortality among

14,697 patients with coronary heart disease // Am. J. Cardiol. – 2003. – № 91 (2). – P. 121-127

6 Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. // BMJ. 1997. – № 315. – P. 973-980

7 Тоннесен П., Карроззи Л., Фагерстрем К.О. и др. Отказ от курения у больных с респираторными заболеваниями: первоначальный компонент лечения // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 9-36

8 Задионченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И. В. и др. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клиничко-патогенетические параллели и возможности терапии // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 6 (80). – С. 62-68

9 Задионченко В.С., Адашева Т.В., Погонченкова И.В. и др. Артериальная гипертония у больных хроническими обструктивными болезнями легких: клиничко-функциональные особенности, выбор терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3. – С. 33-42

10 Sabit R., Bolton C.E., Fraser A.G. et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in COPD // Respir. Med. – 2010. – № 104. – P. 1171-1178

11 Macchia A., Moncalvo J.J., Kleinert M., et al. Unrecognized ventricular dysfunction in COPD // Eur. Respir. J. – 2012. – № 39. – P. 51-58

12 Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J. B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities // Eur. Respir. J. – 2006. – № 28(6). – P. 124-1257

13 Peacock A.J., Naeije R., Galie N., Rubin L. End-points and clinical trials design in pulmonary arterial hypertension: have we made progress // Eur. Respir. J. – 2009. – № 34. – P. 231-242

14 Дворецкий Л.И., Сергеева Е.В. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких и ассоциированная сердечно-сосудистая патология // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 9. – С. 27-35

15 Яковлева О.А., Коновалова Н.В., Дорошкевич И.А. Особенности фармакотерапии коморбидной патологии «легкие – сердце» в гериатрической практике // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 7-8. – С. 24-30

16 Kaplon N.M. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11.100 patients // Clin. Ther. – 1996. – № 18. – P. 658-670

17 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. – 1998. – № 351 – P. 1755-1762

ТҰЖЫРЫМ

О.А. ЯКОВЛЕВА, Т.Н. МАСЛОЕД

*Н.И. Пирогов атындағы Винница ұлттық*

*медициналық университеті, г. Винница, Украина*

**ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКЦИЯЛЫҚ АУРУЫНЫҢ ЖӘНЕ ГИПЕРТОНИЯЛЫҚ АУРУЛАРДЫҢ ҚОСЫМША АҒЫНЫН КЕШЕНДІК НЕГІЗГІ ЖӘНЕ ГИПОТЕНЗИЯЛЫҚ ТЕРАПИЯМЕН ТҮЗЕТУ ТИІМДІЛІГІ**

ДДҰ мәліметтері бойынша өкпенің созылмалы обструкциялық ауруы (ӨСОА) – дүние жүзінде ересектердің мүгедектік факторы. ӨСОА қайтыс болу таралымы бойынша 2030 жылдарда 4 орынға дейінгі үнемі ұлғайып тұрады. Жиі ӨСОА кезінде гипертониялық ауру 6,8-ден 76,3%-ке дейін өзгеріп тұрады. Патологияның кардио-респираторлық жүйеде үйлесуі өзара нашар сезіну, өзгертілген клиникалық диагностиканың қиыншылықтарының синдромымен, ең бастысы – терапия мәселесімен білінеді.

**Зерттеу мақсаты:** Кешендік негізгі және гипотензиялық терапиямен пайдалану арқылы өкпенің созылмалы обструкциялық ауруы және гипертониялық аурулардың қосымша ағынының тиімділігі мен түзету қауіпсіздігін зерттеу: АПФ рамиприл ингибитормен (Рамизеспен, УАО Фармак, Украина) және амлодипинмен.

**Материалдар мен зерттеу әдістері.** 42 емделуші тексерілді, екінші және үшінші кезеңдегі асқынған ӨСОА, асқынған ЛАГ және екінші кезеңдегі гипертониялық ауру, орташа жас шамасы 50,86 ± 4,76 жас. Барлық емделушілер екі топқа бөлінді: екінші кезеңдегі ӨСОА-мен 18 емделуші және 24 емделуші үшінші кезеңдегі ӨСОА-мен. Емделушілер ӨСОА асқынғанда негізгі терапияны қабылдады: бактерияға қарсы дәрі-дәрмектер, стационардағы алғашқы 10 күннің ішінде муколитиктер және 3 ай құрамдастырылған бронхальдық ингаляциялық терапия, сонымен қатар құрамдастырылған гипотензиялық терапия амлодипинмен және рамиприлмен (Рамизес, ПАО Фармак, Украина) 3 ай. Барлық зерттеулер емделгенге дейін 3 ай және емделгеннен кейін 3 айдан кейін жүргізілді. Формула бойынша темекі шегудің қорап/жыл индексін есептеді, ӨСОА тіршілік сапасына әсерін САТ-тесттің (P.W. Jones) көмегімен бағалады. Ентігу деңгейінің бағасын және оның денсаулыққа әсер ету жағдайын (MRC) сауалнама бойынша жүргізді, пайызбен ОФВ1 көрсеткіші бойынша бронхиалдық обструкцияны анықтады. Жүректің ультра дыбыстық зерттелуін импульстық тәртіппен «HDI – 5000» аппаратының көмегімен жүргізді. Өкпе артериясындағы орташа қысымды (ӨАОртқ) А. Kitabatake ұсынған формула бойынша артериалды есептедік. Артериалдық қысымның деңгейін артериалдық қысымды тәулік бойы мониторинг арқылы бағалады: систоликалық артериалды қысымның (САҚ) тәуліктегі орташа және диастоликалық артериалды қысымның (ДАҚ) тәуліктегі орташа көрсеткішін бағалады. Материалды статистикалық өңдеуді Стьюдент критерийлерін пайдалана отырып вариациялық статистика әдісімен жүргізді.

Ер адамдардың арасында темекіні ұзақ уақыт шегетін 31 емделуші табылды, бұл аурулардың 73,8% құрады, екінші кезеңде ӨСОА-мен ауыратындардың темекі шегу индексі – 36,89±1,52 қорап/жыл құрады, ал үшінші кезеңде – 42,35±1,63 қорап/жыл. Кешендік фармакотерапия жүргізілгеннен кейін екінші кезеңдегі ӨСОА кезінде САТ-тесттің көрсеткіштері 38,23%, ал үшінші кезеңдегі ӨСОА-мен 37,18% жақсарды. Екінші кезеңде диагнозы ӨСОА-мен ауыратындардың жағдайының жақсаруы ОФВ1 көрсеткіштерімен 26,85% жоғарылады және үшінші кезеңде 26,74%. МРС-тесттің нәтижелері бойынша ӨСОА кезінде ентігу 36,82%, ал үшінші кезеңде 34,01% төмендеді. Екінші кезеңдегі ӨСОА ауыратын емделушілерде өкпе артериясындағы қысым кешендік негізгі және гипотензиялық терапиямен 3 ай емдегенде 36,72% төмендеді, бірақ үшінші кезеңдегі ӨСОА ауыратын

емделушілерде өкпе артериясындағы қысым кешендік негізгі және гипотензиялық терапиямен 3 ай емдегенде тек 24,19% төмендеді. Систоликалық артерия қысымының көрсеткіштері кешендік терапиямен 3 ай емдегеннен кейін 18,13% төмендеді. Ал диастоликалық артерия қысымы – 23,41% төмендеді. Бірақ аталған терапиядан кейін Үшінші кезеңдегі ӨСОА кезінде систоликалық артерия қысымы 17,69%, ал диастоликалық артерия қысымының көрсеткіштері 23,67% төмендеді.

**Тұжырымдар.** Ингибитормен АПФ рамиприлмен және амлодипинмен негізгі және гипотензиялық кешендік терапия өкпе артериясындағы қысымның оң динамикасына, және систоликалық және диастоликалық қысымның қалыпқа түсуіне әсер етеді. АПФ рамиприл (Рамизес, ПАО Фармак, Украина) ингибиторын кешендік гипотензиялық терапияда пайдалануға болады. Оның тиімділігі мен қауіпсіздігі дәлелдеген.

**Негізгі сөздер:** өкпенің созылмалы обструкциялық ауруы, гипертониялық ауру, өкпе артериалдық гипертониясы, рамиприл, амлодипин.

SUMMARY

O.A. YAKOVLEVA, T.N. MASLOYED

*Vinnitsa National Medical University*

*named after N.I. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine*

**THE EFFECTIVENESS OF THE CORRECTION OF THE COMORBID COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HYPERTENSION USING COMPLEX BASIC AND ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT**

According to the WHO data, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a factor of adult disability in the world. The mortality rate of COPD will continue to increase according to the prevalence of up to 4th place in 2030 years. The incidence of hypertension in COPD ranges from 6.8 to 76.3%. The combination of pathology in the cardio-respiratory system occurs as a syndrome of mutual impairment, difficulties in the diagnosis of the altered clinical course, and most importantly, the problems of therapy.

The aim of the study was to investigate the effectiveness and safety of the correction of the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension using complex basic and antihypertensive treatment: the ACE inhibitor – ramipril (ramizes, Pharmac PJSC) and amlodipine.

**Materials and methods.** 42 patients with the acute exacerbation of II and III stages COPD, complicated by pulmonary arterial hypertension and comorbid with stage II hypertension were examined; the mean age of the patients was 50.86 ± 4.76 years. The patients were divided into two groups: 18 patients with stage II COPD and 24 patients with stage III COPD. The patients received standard treatment for the exacerbations of COPD: antibacterial drugs, mucolytics for the first 10 days of hospital stay, and combined broncholytic inhalation therapy for 3 months, as well as a combined antihypertensive therapy with amlodipine and ramipril (ramizes, Pharmac PJSC) for 3 months. All studies were performed before the treatment and after 3 months of the treatment. The index of smoking in pack / years was calculated according to the formula; the impact of COPD on the quality of life was assessed using the CAT test (P.W. Jones). The assessment of the degree of dyspnea and its impact on health was conducted according to the questionnaire (MRC); bronchial obstruction was determined in terms of FEV1 as a percentage of granted. The ultrasound examination of the heart was performed using the apparatus «HDI – 5000» at the pulse regime. The mean pulmonary artery pressure (mPAP) was calculated according to the formula proposed by A. Kitabatake. The level of blood pressure was assessed by daily monitoring of blood pressure: the rates of average daily systolic blood pressure (SBP) and

average daily diastolic blood pressure (DBP) were evaluated. The statistical processing of the material was performed by the method of variation statistics using Student's t-test.

Among the men, there were 31 patients identified, who had smoked for a long time; that made up 73.8% of the patients; the index of smoking in the patients with stage II COPD reached  $36.89 \pm 1.52$  pack / years, and in the patients with stage III COPD it was  $42.35 \pm 1.63$ . After the conducted pharmacotherapy, the indicators of CAT test at stage II COPD improved by 38.23%, while at stage III COPD – by 37.18%. The rate of FEV1 increased by 26.85% in patients with stage II COPD, and at stage III COPD – by 26.74%. According to the results of MRC–test, dyspnea at stage II COPD decreased by 36.82%, and at stage III – by 34.01%. The pulmonary artery pressure in the patients with stage II COPD decreased by 36.72%, for 3 months of complex basic and antihypertensive treatment, but in the patients with stage III COPD it decreased only by 24.19% in the same conditions. The rates of systolic blood pressure after three months of complex treatment decreased by 18.13%, and diastolic blood pressure – by 23.41% in the patients with stage

II COPD, though the rates of systolic blood pressure after this treatment decreased by 17.69% and diastolic blood pressure decreased by 23.67%, at stage II COPD.

**Conclusion.** Complex basic and antihypertensive treatment with the ACE inhibitor – ramipril and amlodipine promotes the improvement in the pulmonary artery pressure and as well the normalization of systolic and diastolic blood pressures. The ACE inhibitor – ramipril (ramizes, Pharmac PJSC), with the evidence of its efficacy and safety, may be widely used in the complex basic antihypertensive treatment in the comorbidity of COPD with hypertension.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, pulmonary arterial hypertension, ramipril, amlodipine.

**Рецензент:** профессор кафедры фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.Н. Пирогова, д.м.н. С.В. Зайков.

УДК 615.322:616.24-008.41

**Р.К. КИПШАКБАЕВ**

*PhD, MBA, Специалист по доказательной медицине и оценке медицинских технологий, член ISPOR, г. Алматы*

## ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КАШЛЕ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

*В обзоре литературных данных рассмотрены вопросы выбора тактики терапии кашлевого синдрома, в частности, эффективности и безопасности лекарственных средств, приготовленных из растительного сырья, широко применяемых при заболеваниях органов дыхания у детей и взрослых. Проанализированы некоторые экспериментальные и клинические исследования препаратов, содержащих сухой экстракт листьев плюща и показана эффективность их применения.*

**Ключевые слова:** кашель, растительные препараты, доказательная медицина.

**В** норме основным механизмом очищения дыхательных путей является мукоцилиарный клиренс, который обеспечивает их санацию за счет колебания ресничек на цилиарных клетках. В результате воспаления развиваются структурные или функциональные нарушения мерцательного эпителия, что приводит к снижению мукоцилиарной активности. Это обуславливает неадекватный мукоцилиарный клиренс и способствует накоплению мокроты. В таких условиях включается дополнительный процесс очищения с помощью кашля, который становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева. С помощью кашля происходит удаление патологического бронхиального секрета, микроорганизмов, чужеродных частиц из дыхательных путей. Таким образом, кашель – не самостоятельное заболевание, а клинический симптом какого-либо заболевания или патологического состояния, чаще всего воспалительного заболевания респираторного тракта. Эффективность кашля в значительной степени зависит от реологических свойств мокроты, вязкость и адгезивность которой при воспалении в дыхательных путях увеличиваются.

Из-за необходимости нормализации количественных и качественных характеристик бронхиального секрета мукорегуляторные средства являются важной составляющей патогенетической терапии респираторных заболеваний. Основное показание к их назначению – наличие кашля, сопровождаемого вязкой, трудно отделяемой мокротой.

Выбор конкретных лекарственных средств зависит от индивидуальных особенностей больного ребенка, патогенетических и клинических особенностей заболевания, клинико-фармакологических характеристик препаратов. Кашель является причиной около 20% (!) всех обращений к врачу. На лечение кашля пациенты в США тратят более 1 млрд. долл., в Англии – 0,5 млрд (Morice A.H. et al., 2004).

Патогенетическая терапия кашлевого синдрома включает три основные составляющие:

1. Облегчение выведения мокроты за счет изменения ее реологических свойств (муколитическое, секретолитическое, мукокинетическое действие);
2. Увеличение просвета бронхов за счет снятия спазма, отека (бронхоспазмолитическое действие);
3. Уменьшение отрицательного воздействия непродуктивного, надсадного, изнуряющего кашля (противокашлевое действие).

Алгоритм выбора мукоактивной терапии включает следующие направления:

- оценка характера кашля (продуктивность, интенсивность, периодичность, степень влияния на состояние пациента);
- на основании анамнестических, физикальных и, при необходимости, дополнительных лабораторных и инструментальных исследований определение причины кашля, характер бронхиального секрета (слизистый или гнойный, степень вязкости и количество);
- выявление наличия обструкции (бронхоспазм, отек, большое количество мокроты).