

УДК 616.12-008.331.1:616.12+616.61

Г.А. ДЖУНУСБЕКОВА, Ж.О. ИБАКОВА, К.К. ДАВЛЕТОВ, М.К. ТУНДЫБАЕВА

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, г. Алматы

ВАЛЬСАРТАН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ



Джунусбекова Г.А.

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких представляют одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней, что определяет важность определения наиболее оптимальной лечебной тактики.

Цель исследования – оценка влияния комбинации антигипертензивных препаратов в составе антагониста кальция дигидропиридинового ряда и блокатора ангиотензиновых рецепторов вальсартана в сравнении с комбинацией антагониста кальция дигидропиридинового ряда и блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана на циркадный ритм артериального давления, выраженность поражения органов-мишеней и функцию внешнего дыхания у больных АГ в сочетании ХОБЛ.

Материал исследования. 64 больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

Методы исследования. Суточное мониторирование артериального давления, оценка поражения органов-мишеней, показателей функции внешнего дыхания и газового состава крови.

Результаты и обсуждение. Лучшие гипотензивные и органопротективные эффекты, а также превалирующие свойства нормализовывать газовый состав крови отмечены у комбинации, основанной на приеме вальсартана.

Выводы. Назначение вальсартана в составе комбинированной терапии больным АГ с ХОБЛ приводит к преобладающему достоверному снижению среднесуточных показателей и вариабельности артериального давления, оказывает преимущественное положительное органопротективное влияние на структурно-функциональное состояние органов-мишеней больных АГ и превалирующие свойства нормализовывать газовый состав крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, вальсартан.

Для ссылки: Джунусбекова Г.А., Ибакова Ж.О., Давлетов К.К., Тундыбаева М.К. Вальсартан в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Журн. Медицина. – 2015. – №1(151). – С. 11-18

Артериальная гипертензия (АГ), являясь крупнейшей в мире неинфекционной пандемией, представляет собой одну из серьезнейших проблем современного здравоохранения [1]. Прогрессирование данного заболевания значительно увеличивает риск развития таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сердечная и почечная недостаточности, а высокие показатели смертности определяют значимость проблемы для общества [2].

По данным мировой статистики, в последние десятилетия отмечается неуклонный рост хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [3]. В структуре заболеваемости ХОБЛ входит в число лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимает четвертое среди причин смерти в промышленно развитых странах [4]. Заболеваемость ХОБЛ составляет 7-8% у взрослого населения, неуклонно растет и доминирует в структуре легочных заболеваний, составляя около 90% [5].

АГ и ХОБЛ представляют одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней [6]. По данным

недавних исследований АГ выявляется у больных ХОБЛ с частотой от 6,8 до 76,3%, составляя в среднем 34,3% [7, 8]. Наличие сопутствующей ХОБЛ у пациентов с АГ может существенным образом влиять на дальнейший прогноз.

Неуклонное увеличение частоты возникновения АГ в сочетании с артериальной легочной гипертензией позволяет предполагать сходные и взаимоусугубляющие патогенетические механизмы, лежащие в основе их развития [9], к которым относят неспецифическое персистирующее воспаление низкой градации, оксидативный стресс, и, как следствие, развивающуюся эндотелиальную дисфункцию, а также повышенная металлопротеиназная активность, в частности нарушение баланса системы матричных металлопротеиназ и их ингибиторов [10, 11, 12, 13]. Высокая частота сочетания легочной патологии и АГ определяют важность определения наиболее оптимальной лечебной тактики, в частности адекватности и эффективности антигипертензивной терапии больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Коморбидность АГ с ХОБЛ, требует более дифференцированного подхода в выборе антигипертензивной

Контакты: Джунусбекова Гульнара Алдешовна, заместитель директора по кардиологии и последипломному образованию НИИ кардиологии и внутренних болезней. Тел. раб. +7(727)233-00-90, сот. +7 701 724 08 08. E-mail: gulnara_1010@mail.ru

Contact: Gulnara Aldeshovna Junusbekova, deputy director on cardiology and postgraduate education of cardiology and internal diseases research institute. Work tel. +7(727)233-00-90, mob. +7 701 724 08 08. E-mail: gulnara_1010@mail.ru

терапии. Такая терапия не должна приводить к усилению бронхообструкции и влиять на эффективность лекарственных препаратов, применяющихся для лечения ХОБЛ [14]. Кроме того, при данном сочетании патологий одним из обязательных требований к терапии является снижение давления в легочной артерии, нормализующее действие на структурно-функциональное состояние миокарда и сосудистой стенки. Желательными эффектами при назначении гипотензивной терапии для больных АГ с сопутствующей ХОБЛ также являются воздействие на патогенетические звенья АГ и ХОБЛ, регресс системного воспаления и уменьшение влияний провоспалительных стимулов, антиоксидантная защита и положительное влияние на эндотелиальную функцию [15]. Учитывая доказанность в большинстве крупных рандомизированных исследований крайне низкой результативности монотерапии больных с АГ, в том числе с сопутствующей патологией, важно определение наиболее оптимальной комбинации антигипертензивных препаратов из препаратов первой линии для лечения АГ с сопутствующей ХОБЛ.

Препаратами выбора при лечении АГ в сочетании с ХОБЛ являются *антагонисты кальция* (АК), так как они являются не только вазо-, но и бронходилататорами, т.к. сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, хемотаксис эозинофилов, высвобождение биологически активных веществ из тучных клеток относятся к кальцийзависимым процессам. В настоящее время обсуждаются свойства АК благоприятно воздействовать не только на бронхоспазм, но и на гиперсекрецию слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов. АК способны предотвращать приступы бронхиальной обструкции, возникающие во время физической нагрузки. Бронходилатирующие свойства доказаны у дигидропиридинов и фенилалкиламинов (верапамила), в меньшей степени это свойство присуще бензодиазепинам [16]. При этом АК, к сожалению, не улучшают прогноз в плане развития СН [17]. Кроме того, большие дозы АК способны подавлять компенсаторную вазоконстрикцию мелких артериол и приводить к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и усиливать гипоксемию. Поэтому, при необходимости усиления гипотензивного эффекта АК у больного АГ с ХОБЛ целесообразнее не увеличивать его дозу, а добавить гипотензивный препарат иного класса.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики не изменяют вентиляционно-перфузионные характеристики малого круга кровообращения, поскольку непосредственно не влияют на тонус легочных артериол, мелких и средних бронхов. Однако эти препараты способны вызывать сухость слизистой бронхов, снижая мукозный индекс легких и ухудшая реологические свойства крови [15]. Кроме того, следует особо учитывать побочный эффект применения диуретиков – гипокалиемию, поскольку гипокалиемия может негативно влиять на работу дыхательной мускулатуры, утомление которой ведет к прогрессированию дыхательной недостаточности при ХОБЛ. Поэтому из всех диуретиков больным АГ в сочетании с ХОБЛ предпочтительно применение индапамида, проявляющего наименьшие метаболические эффекты.

β-адреноблокаторы (БАБ), особенно неселективные, способны повышать тонус мелких и средних бронхов, ухудшая тем самым вентиляцию легких и усугубляя гипоксемию [18]. Назначения этих средств при АГ на фоне ХОБЛ следует избегать. Использование кардиоселективных БАБ, хотя теоретически и допускается у таких больных, однако практически их назначение требует большой осторожности, так как селективность не является абсолютной. Кардиоселективные БАБ у данных больных с антигипертензивной целью назначают по строгим показаниям (сопутствующие стенокардия, тахикардия), лечение начинают с малых доз и при первых признаках усугубления дыхательной дисфункции прекращают. Исследование The Cooperative Cardiovascular Project показало, что применение кардиоселективных БАБ у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией снижает кардиоваскулярный риск смерти, не увеличивая смертность от легочной патологии [19]. В ряде исследований показано, что применение селективных БАБ небиволола и бисопролола в средних терапевтических дозах не вызывает ухудшения бронхиальной проходимости у пациентов с ССЗ и ХОБЛ и предпочтительнее в сравнении с атенололом [18]. На фоне терапии БАБ у пациентов с ХОБЛ требуются более жесткий клинический контроль и мониторинг показателей функции внешнего дыхания.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) не влияют на бронхиальную проходимость и могут назначаться больным АГ при наличии ХОБЛ. Тем не менее, следует учитывать, что одним из побочных эффектов препаратов данной группы является сухой кашель (до 10% случаев), который в тяжелых случаях способен существенно затруднить дыхание и ухудшить качество жизни больного ХОБЛ, хотя кашель на фоне назначения ингибиторов АПФ не связан с бронхообструкцией [14].

Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов (БРА), в отличие от ИАПФ, не влияют на активность брадикинина, с которым прежде всего связывают такие характерные для ИАПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек. У пациентов с нарушенной бронхиальной проходимостью не было отмечено препаратиндуцированного кашля, что дает основания рассматривать БРА как препараты выбора в данной группе [14]. Однако в одной из работ на фоне применения БРА лозартана было отмечено индуцирование бронхоспазма и появление кашля у пациентов с АГ. Среди предположительных механизмов этого побочного эффекта обсуждалось повышение освобождения бронхоирритантов (оксида азота, брадикинина, субстанции Р) [20]. В другом же исследовании лозартан ингибировал метахолин-индуцированный бронхоспазм и значительно уменьшил редукцию объема сформированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) [21].

В нескольких публикациях анализировалась эффективность БРА при артериальной гипертензии у пациентов с ХОБЛ.

Так, в исследовании В.С. Задонченко и соавт. были изучены эффективность и переносимость валсартана в дозе 80–160 мг/сут у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадий. Все пациенты на фоне лечения достигли целевых цифр артериального давления,

по данным суточного мониторинга. Увеличение дозы препарата до 160 мг/сут потребовалось 50% пациентов. Валсартан не оказывал влияния на показатели суточной пульсоксиметрии, концентрацию общего холестерина, триглицеридов, глюкозы натощак и мочевой кислоты в плазме крови. Переносимость препарата была удовлетворительной, побочных эффектов в процессе терапии зарегистрировано не было [22].

В других исследованиях было показано благоприятное влияние валсартана на АД и качество жизни у пациентов с АГ и бронхиальной астмой [23], а также у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне [24]. Так, по данным небольшого двойного слепого клинического исследования, валсартан в дозе 80 мг/сут (n=15) и небиволол в дозе 5 мг/сут (n=16) оказывали сопоставимый гипотензивный эффект у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во сне (на фоне терапии небивололом отмечено ожидаемое уменьшение частоты сердечных сокращений). Оба препарата не влияли на регуляцию дыхания и хорошо переносились пациентами [25].

Таким образом, влияние различных БРА на функцию легких у больных АГ требует дальнейшего изучения.

В связи с тем, что по данным большинства крупных клинических исследований достижение целевого АД у больных АГ удается достичь лишь при применении комбинированной терапии, является актуальным определение наиболее рациональной и безопасной комбинации антигипертензивных средств для лечения больных АГ в сочетании с ХОБЛ [26].

Учитывая вышеизложенные особенности действия отдельных групп антигипертензивных препаратов при коморбидности АГ с ХОБЛ, а также высокую значимость активации РААС в патогенезе указанных нозологий, исковой комбинацией может являться сочетанное назначение АК дигидропиридинового ряда и БРА вальсартана.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась оценка влияния комбинации антигипертензивных препаратов в составе АК дигидропиридинового ряда и БРА вальсартана в сравнении с комбинацией АК дигидропиридинового ряда+БРА лозартан на циркадный ритм артериального давления, выраженность поражения органов-мишеней и функцию внешнего дыхания у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

В исследование были включены 64 больных АГ I-III степени, 2-4 риска в сочетании с ХОБЛ I-III стадиями. Критериями включения больных являлись: информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании; уровень клинического САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.; наличие достоверных клинических и инструментальных признаков ХОБЛ (хронический кашель, отделение мокроты, прогрессирующая одышка); ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) меньше 70% от должных величин; мужской и женский пол; возраст от 30 до 65 лет; отсутствие гипотензивной терапии в течение как минимум 2-х недель. Критериями исключения были: вторичные формы АГ; СД; нестабильная стенокардия; стабильная стенокардия, требующая ежедневного приема нитратов и β -блокаторов; перенесенный менее 6 месяцев

назад ИМ и МИ; ХСН 3-4 функционального класса (ФК) по NYHA; пороки клапанов сердца; гемодинамически значимые нарушения ритма сердца; первичные заболевания почек; системные заболевания соединительной ткани; тяжелые сопутствующие заболевания, требующие медикаментозной терапии; противопоказания для назначения БРА II, АК; беременность и лактация; наличие любых известных состояний, способствующих увеличению риска осложнений или снижающих шанс получения адекватных данных в исследовании.

Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование больных АГ в сочетании с ХОБЛ представлена в таблице 1.

Для выявления респираторных симптомов отобранным пациентам был осуществлен анкетирование с помощью стандартизованного вопросника, рекомендованного GOLD [27]. Оценка функции внешнего дыхания производилась в процессе спирометрии на компьютерном анализаторе Flowscreen фирмы Erich Jaeger, Германия. Определялись следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ – VC); объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁ – FEV₁); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ – FVC);

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	Больные АГ+ХОБЛ (n=64)	
Возраст (годы)	51,8 \pm 1,44	
Мужчины (n,%)	39 (61%)	
Длительность АГ (годы)	11,4 \pm 1,03	
Длительность ХОБЛ (годы)	7,2 \pm 0,83	
Отяг. наслед. по АГ (n, %)	48 (75%)	
Курящие (n, %)	34 (53,1%)	
ИМТ, кг/м ²	28,3 \pm 0,76	
ОТ, см	96,8 \pm 1,24	
САД, мм рт.ст.	168,2 \pm 2,08	
ДАД, мм рт.ст.	106,4 \pm 1,4	
Степени АГ (n,%)	I степень	5 (7,8%)
	II степень	37 (57,8%)
	III степень	22 (34,4%)
Степени риска АГ (n,%)	средний	13 (20,3%)
	высокий	51 (79,7%)
ЧСС (уд./мин.)	79,3 \pm 6,86	
Холестерин сыворотки (ммоль/л)	5,5 \pm 0,07	
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,4 \pm 0,11	
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	98,0 \pm 1,79	
Билирубин сыворотки	12,0 \pm 0,3	
Калий крови (ммоль/л)	4,37 \pm 0,06	
Натрий крови (ммоль/л)	141,2 \pm 0,29	
Ионизир. кальций (ммоль/л)	1,13 \pm 0,01	
Фосфор (нмоль/л)	1,18 \pm 0,02	
Эритроциты (x10 ¹² /л)	5,04 \pm 0,05	
Гемоглобин (г/л)	144,0 \pm 18,1	
Гематокрит (%)	42,7 \pm 0,74	

отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (FEV_1/FVC); остаточный объем ($ОО - RV$); общая ёмкость лёгких ($ОЕЛ - TLC$); отношение $ОО/ОЕЛ$ (RV/TLC); дыхательный объем ($ДО - VT$), резервный объем вдоха ($РОВд, - IRV$), резервный объем выдоха ($РОВыд - ERV$), остаточный объем легких ($ООЛ - RV$).

Пациентам с $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ от должного и/или $ОФВ_1 \leq 80\%$ от должного проводился бронхотест с 400 мкг (4 дозы) β_2 -агонистом короткого действия сальбутамола. Результат бронходилатационного теста считался положительным (обратимая бронхиальная обструкция), если прирост $ОФВ_1$ составлял более 15% от исходного значения и превышает 200 мл.

ХОБЛ верифицировалась при соответствии следующим условиям [27]: 1) одышка, хронический кашель или хроническое отхождение мокроты; 2) воздействие факторов риска – курение табака, дым от кухни или отопления в домашних условиях, профессиональные пылевые поллютанты и химикаты; 3) семейный анамнез ХОБЛ; 4) $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$.

Тяжесть течения ХОБЛ оценивалась по классификации GOLD, пересмотра 2011 г. [232]. Выделяли четыре степени тяжести (стадии) ХОБЛ: 1) легкая степень (I стадия): $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должных величин, наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота); 2) средняя степень (II стадия): $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $ОФВ_1$ в пределах от 50 до 80%, наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка); 3) тяжелая степень (III стадия): $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $ОФВ_1$ в пределах от 30 до 50%, наличие или отсутствие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка); 4) крайне тяжелая степень (IV стадия): $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $ОФВ_1 < 30\%$ или $ОФВ_1$ в пределах от 30 до 50% в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью (ДН) или правожелудочковой ХСН.

Клинико-инструментальное исследование больных ХОБЛ проводилось в период ремиссии и отсутствия признаков обострения воспалительного процесса в легких и бронхах.

Общеклинические методы обследования больных включали: стандартный опрос (паспортные данные, национальность, образование, семейное положение, характер работы, семейный анамнез, вредные привычки, осведомленность о повышении АД, прием антигипертензивных и других лекарственных препаратов, регулярность приема антигипертензивных препаратов, физическая активность, питание, течение АГ, ХОБЛ, других сопутствующих заболеваний, неврологический и диабетический статус); осмотр пациента: физикальное исследование сердца, легких, брюшной полости, периферических артерий, нервной системы; антропометрическое обследование (измерение роста, МТ, ОТ, расчет ИМТ); трехкратное определение клинического АД ртутным сфигманометром в положении сидя; регистрация ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях, нагрузочные (ВЭМ и/или ЧПЭС), суточное мониторирование ЭКГ, тест с 6-минутной ходьбой; исследование глазного дна для установления степени ретинопатии; лабораторные исследования – общий анализ крови и мочи; биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевиная кислота, калий, натрий, кальций, железо, липидный спектр); стандартный оральный глюкозотолерантный тест; коагулограмма; проба мочи по Нечипоренко, Зимницкому.

Специальные методы исследования

Суточное мониторирование АД проводилось с использованием портативного аппарата «BPLab» (Россия) в конце «отмывочного» периода и по окончании периода наблюдения. При определении СМАД рассчитывался комплекс показателей по рекомендации А.Н. Рогозы и соавт. (1997).

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате «Vivid 3» фирмы General Electric (США) по стандартной методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE) [28].

Расчет среднего давления в легочной артерии (РАР mean) проводили по отношению времени ускорения потока (АТ) в выносящем тракте правого желудочка (ПЖ) к времени выброса (ЕТ). Затем определяли РАР mean в зависимости от величины АТ/ЕТ по специальным номограммам [29]. Измерение проводили в режиме импульсного доплеровского исследования. В норме отношение АТ/ЕТ составляет 0,4-0,45, а среднее давление в легочной артерии не превышает 20 мм рт. ст.

Определение максимального систолического давления в легочной артерии (РАPs) проводили в постоянно-волновом доплеровском режиме. Рассчитывали систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации [30].

Ультразвуковое исследование общей сонной артерии проводилось в В-режиме в сочетании с доплерографией и цветным картированием потока крови.

Скорость распространения пульсовой волны измерялась на аппарате «Полиспектр-12» («Нейрософт», Россия).

Всем отобраным больным с АГ и ХОБЛ была назначена комбинированная антигипертензивная терапия. В качестве базового препарата в состав комбинации вошел антагонист кальция амлодипин (нормодипин, компания «Геден Рихтер») 5 мг/сут. В качестве второго препарата комбинации использовался БРА II вальсартан (вазар 80-160 мг/сут, компания «Актавис») или БРА лозартан (лориста 50-100 мг, компания «КРКА»). Назначение второго препарата проводилось методом случайного выбора (метод конвертов).

Таким образом, группа А в составе 32 больных АГ с ХОБЛ получала комбинацию АК (амлодипин 5 мг/сут) + БРА II (вальсартан 80-160 мг/сут); группа Б в составе 32 больных АГ – комбинацию АК (амлодипин 5 мг/сут) + БРА (лозартан 50-100 мг/сут).

Общая продолжительность терапии составила 3 месяца. Переносимость и безопасность препаратов оценивались через 1 и 3 месяца лечения с учетом общего самочувствия и динамики клинических анализов. При подборе оптимальной терапевтической дозировки ориентировались на самочувствие пациентов и динамику клинического АД. Мониторинг гипотензивной эффективности комбинации антигипертензивных препаратов проводился через 1 и 3 месяца. Органопротективное действие комбинации антигипертензивных средств оценивалось через 3 месяца лечения.

Результаты и обсуждение

В процессе лечения приверженность к лечению составила 100%, что позволило оценить результаты тера-

пии у всех больных. При опросе больных об изменении самочувствия на фоне лечения, большинство пациентов высказали мнение об улучшении состояния, только двое больных (по одному в каждой группе) оценили свое состояние как “без изменений”. В ходе лечения у 3 больных первой группы и 2 больных второй группы были отмечены побочные реакции, характерные для антагонистов кальция дигидропиридинового ряда (тахикардия, отечность стоп, гиперемия лица). Однако эти побочные эффекты были

нерезко выражены, не потребовали отмены препарата и к 3-4 неделе приема препаратов прошли. Переносимость препаратов оценена как «удовлетворительная».

Далее проведено сопоставление гипотензивного эффекта комбинаций антигипертензивных лекарственных средств (амлодипин+валсартан и амлодипин+лозартан) по данным СМАД спустя 3 месяца терапии (табл. 2).

Следует отметить отсутствие различий исходных параметров СМАД по группам исследования.

Таблица 2 – Сравнительный анализ антигипертензивного эффекта по данным СМАД различных комбинаций антигипертензивных препаратов при лечении больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	1 группа (амлодипин +валсартан, n=32)		2 группа (амлодипин+ лозартан, n=32)	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
САД _{сут} (мм рт.ст.)	159,05±5,19	131,22±2,24*#	154,53±2,58	139,93±2,07*
ДАД _{сут} (мм рт.ст.)	95,94±2,11	90,25±1,91*#	100,0±3,73	94,5±2,38*
ПАД _{сут} (мм рт.ст.)	63,11±5,73	43,97±2,04*#	54,53±4,17	49,43±4,21
ИВ САД _{сут} (%)	55,14±6,41	38,22±5,21*	59,57±6,24	42,59±5,0*
ИВ ДАД _{сут} (%)	47,08±6,05	25,95±4,95*	59,18±1,1	29,9±0,43*
ВАР САД	12,3±0,64	8,8±0,21*#	11,51±0,75	9,7±0,39*
ВАР ДАД	9,74±0,51	9,15±0,48	10,29±0,56	9,5±0,68
СНС САД (%)	7,99±1,0	11,28±1,1*	7,51±0,91	10,07±0,84*
СНС ДАД (%)	9,14±1,0	12,17±0,97*	8,09±1,32	13,34±1,38*
ВУП САД	43,21±2,85	33,81±2,92	45,37±3,24	35,8±2,98*
ВУП ДАД	37,28±2,63	34,18±2,56	36,39±2,62	33±2,71
СкУП САД	9,87±3,9	7,49±4,6	9,39±3,27	8,06±2,63
СкУП ДАД	10,61±2,17	8,52±1,85	11,73±1,84	8,67±1,83

Примечание: исходные значения показателей СМАД сопоставимы по группам; * – различия значимы (p<0,05) в сравнении с исходными параметрами; # – различия значимы (p<0,05) в сравнении с показателями 2 группы

Таблица 3 – Динамика показателей поражения сердца, сосудов и почек на фоне 3-месячного лечения больных АГ с ХОБЛ различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Показатель	1 группа (амлодипин +валсартан, n=32)		2 группа (амлодипин+ лозартан, n=32)	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
Сердце				
ТМЖПд (см)	1,55±0,03	0,50±0,03	1,59±0,05	1,52±0,03
ТЗСЛЖд (см)	1,57±0,03	1,46±0,03*	1,61±0,04	1,54±0,05
ИММЛЖ (г/м ²)	111,2±4,0	107,5±2,5	115,08±3,6	112,9±24,33
ОПСС (дин·с·см ⁻⁵)	1871,4±20,6	1744,9±22,72*	1835,7±28,1	1739,0±23,31*
Е (см/с)	86,6±2,88	96,1±3,12*	78,5±27,48	89,3±23,77
А (см/с)	76,7±2,61	68,7±2,99	71,13±26,11	73,14±3,3
Е/А	1,17±0,03	1,3±0,03*	1,10±0,05	1,2±0,05
Сосуды				
СРПВэ (м/с)	12,13±0,48	10,49±0,38*	9,38±0,53	8,84±0,32
СРПВм (м/с)	13,42±0,9	11,39±0,53	10,72±0,68	11,02±0,68
Еэ	9,9±0,75	8,1±0,27*	8,51±0,65	7,14±0,19*
Ем	11,2±0,75	9,44±0,30*	9,54±0,58	8,89±0,39
Почки				
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	100,16±2,77	96,15±1,72	96,95±1,81	93,77±1,54
СКФ по MDRD (мл/мин/1,73м ²)	81,68±2,0	91,01±2,82*	72,05±1,75	79,17±2,3*
ФПРСКФ MDRD (%)	-0,95±1,15	5,97±1,0*#	1,43±1,5	3,37±0,87

Примечание: исходные значения показателей сопоставимы по группам; * – различия значимы (p<0,05) в сравнении с исходными параметрами; # – различия значимы (p<0,05) в сравнении с показателями 2 группы

Сравнение результатов СМАД по группам исследования продемонстрировало через 3 месяца у больных АГ в сочетании с ХОБЛ преобладающий гипотензивный эффект комбинации в составе амлодипин+ вальсартан в сравнении с комбинацией амлодипин+лозартан. Так, через 3 месяца лечения в первой группе определено преобладающее значимое снижение среднесуточных значений САД, ДАД и ПАД, а также вариабельности САД.

Следовательно, учитывая одинаковое наличие в обеих группах в качестве базового препарата амлодипина в дозе 5 мг у пролеченных больных АГ с ХОБЛ, вальсартан (вазар 80-160 мг) продемонстрировал лучший гипотензивный эффект, чем лозартан (лориста 50-100 мг).

Сопоставление по группам наблюдения степени выраженности поражения органов-мишеней (сердца, сосудов и почек) у больных АГ в сочетании с ХОБЛ на фоне комбинированной антигипертензивной терапии показало большую органопротективную способность комбинации амлодипина с вальсартаном (вазаром 80-160 мг) (табл. 3).

В частности, на фоне лечения амлодипином с лозартаном отмечено значимое снижение общего периферического сопротивления сосудов, а на фоне амлодипина с вальсартаном, кроме этого, достоверное уменьшение толщины задней стенки ЛЖ, а также улучшение характера трансмитрального диастолического спектра – рост пиковой скорости кровотока в период раннего наполнения и увеличение соотношения Е/А. Из сосудистых показателей на фоне приема комбинации амлодипин+лозартан найдено достоверное снижение модуля Юнга сосудов эластического типа (Еэ), а на фоне комбинации амлодипин+вальсартан – снижение скорости распространения пульсовой волны по эластическим сосудам, модулей Юнга сосудов эластического и мышечного типов. Из параметров почечного повреждения спустя 3 месяца амлодипин с лозартаном значимо повышали скорость клубочковой фильтрации. Комбинация амлодипин+вальсартан также повышала функциональный почечный резерв. Причем данный эффект достоверно превосходил влияние комбинации с вальсартаном (вазаром 80-160 мг) над комбинацией с лозартаном (лориста 50-100 мг).

Далее было проанализировано влияние комбинаций антигипертензивных препаратов на функцию внешнего дыхания и газовый состав крови (табл. 4).

В группах лечения комбинаций с вальсартаном и лозартаном не отмечено неблагоприятного влияния на показатели функции внешнего дыхания. Значимых различий исходной стимулированной ФЖЕЛ, исходного и форсированного ОФВ₁, снижения индекса Тиффно не выявлено. У пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ, получавших две вышеуказанные комбинации продемонстрировано значимое снижение порциального давления углекислого газа в артериальной крови, в группе же получавшихся

Таблица 4 – Динамика показателей функции внешнего дыхания и газового состава крови на фоне 3-месячного лечения больных АГ с ХОБЛ различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Показатель	1 группа (амлодипин + вальсартан, n=32)		2 группа (амлодипин+ лозартан, n=32)	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
ФЖЕЛ (л/с)	2,26±0,05	2,47±0,1	2,14±0,07	2,33±0,08
ФЖЕЛ, %	59,5±1,33	64,2±2,42	62,3±0,9	66,8±2,21
ОФВ ₁ (л/с)	1,79±0,1	2,57±0,7	1,95±0,08	2,34±0,3
ОФВ ₁ (%)	60,0±1,72	68,7±4,2	60,8±1,54	66,9±2,7
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (%)	60,1±1,34	66,0±3,79	63,52±2,3	69,7±2,94*
РСО ₂ (мм рт.ст.)	37,79±0,11	34,35±0,83*	38,85±0,61	35,59±0,1*
РО ₂ (мм рт.ст.)	64,3±1,43	69,4±1,73*	64,8±1,37	68,6±2,0
SO ₂ (%)	88,7±0,76	90,5±0,72	90,42±0,82	92,4±0,61

амлодипин+вальсартан, кроме того, нарастало порциальное давление кислорода крови.

Следовательно, сравнение лечения комбинациями антигипертензивных препаратов в составе антагониста кальция амлодипина и блокаторов ангиотензиновых рецепторов вальсартана или лозартана у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, проявило лучшие гипотензивные и органопротективные эффекты, а также превалирующие свойства нормализовывать газовый состав крови у комбинации, основанной на приеме вальсартана (вазара 80-160 мг компании «Actavis»).

Выводы

1. Назначение вальсартана (Вазар 80-160 мг) в составе комбинированной терапии больным АГ с ХОБЛ приводит к преобладающему достоверному снижению среднесуточных показателей и вариабельности артериального давления.
2. Вальсартан (Вазар 80-160 мг) в сравнении с лозартаном (лориста) оказывает преимущественное положительное органопротективное влияние на структурно-функциональное состояние органов-мишеней больных АГ.
3. Вальсартан (Вазар 80-160 мг) у больных АГ с ХОБЛ оказывает превалирующие свойства нормализовывать газовый состав крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1) // Клин. фармакология и терапия. – 2000. – Т. 9, №3. – С. 5–30
- 2 Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертония и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Профил. заболев. и укрепление здоровья. – 2001. – №4. – С. 11-15
- 3 Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study // The Lancet. – 2007. – Vol. 370(9589). – P. 741-750
- 4 Mannino D.M. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 26(20). – P. 204-210

- 5 Marguis K., Maltais F., Poirier P. Cardiovascular manifestations in patients with COPD // *Rev. Mal. Respir.* – 2008. – Vol. 25(6). – P. 663-673
- 6 Schneider C., Bothner U., Jick SS, Meier CR. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases // *Eur. J. Epidemiol.* – 2010. – N27. – P. 34-39
- 7 Falk J.A., Kadiev S., Criner G.J. et al. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5(4). – P. 543-548
- 8 Дворецкий Л.И. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ // *Русский медицинский журнал.* – 2003. http://www.rmj.ru/articles_883.htm.
- 9 Karpinski N.A., Petemann F. COPD: Burden, risk factors and prevalence // *Gesundheitswesen.* – 2009. – Vol. 71(12). – P. 816-822
- 10 Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // *Атмосфера.* – 2002. – №2. – С. 24-25
- 11 Sabit R., Shale D.J. Vascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Chicken and Egg Issue? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – N176. – P. 1175-1176
- 12 Ohbayashi H. Matrix metalloproteinases in lung diseases // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2002. – Vol. 3(4). – P. 409-421
- 13 Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16(10). – P. 1214-1228
- 14 Kannel W.B., Cuppels L.A., Ramaswami R. et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study // *J. Clin. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 44, №2. – P. 183-190
- 15 Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // *Тер. архив.* – 2001. – №8. – С. 69-72
- 16 Чазова И. Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких // *Consilium-Medicum.* – 2006. – № 5. <http://www.consilium-medicum.com/magazines>.
- 17 Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В. и соавт. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-патогенетические параллели и возможности терапии // *Рос. кардиол. журнал.* – 2009. – №6. – С. 62-68.
- 18 Gassner A., Sommer G., Fridrich L. Et al. Differential therapy with calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. Hemodynamic effects of nifedipine, diltiazem, and verapamil // *Chest.* – 1990. – Vol. 98(4). – P. 829-834
- 19 Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под общей ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – Москва: Литера, 2005. – 972 с.
- 20 Reynolds R.J., Buford J.G., George R.B. Treating asthma and COPD in patients with heart disease // *J. Respir. Dis.* – 1982. – №3. – P. 41
- 21 Айсанов З.Р., Козлова Л.И., Калманова Е.Н., Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола // *Пульмонология.* – 2006. – №2. – С. 68-70
- 22 Wu T., Leu H., Lin W. et al. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is an independent prognostic factor in stable coronary artery disease // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 35 (9). – P. 537-545
- 23 Samnegård A., Silveira A., Lundman P. et al. Serum matrix metalloproteinase-3 concentration is influenced by MMP-3 – 1612 5A/6A promoter genotype and associated with myocardial infarction // *J. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 258 (11). – Issue 5. – P. 411-419
- 24 Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // *Системные гипертензии.* – 2005. – №2. – С. 11-13
- 25 Reinhardt D., Sigusch H.H., Hensse J. et al. Cardiac remodelling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP // *Heart.* – 2002. – Vol. 88. N 5. – P. 525-530
- 26 Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardiorespective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – 19(4). – CD003566
- 27 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, update 2011. www.goldcopd.com
- 28 Henry W.L., DeMaria A., Gramiak R. et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography // *Circulation.* – 1980. – Vol. 62. – P. 212-223
- 29 Verdecchia P., Porcellati C., Zampi I. et al. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 73. – P. 247-252
- 30 Canau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550- 1558

ТҰЖЫРЫМ

**Г.А. ДЖУНУСБЕКОВА, Ж.О. ИБАКОВА,
К.К. ДАВЛЕТОВ, М.К. ТУНДЫБАЕВА**

Кардиология және ішкі аурулар ФЗИ, Алматы қ.

ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЫМЕН ҮЙЛЕСУІНДЕГІ АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТОНИЯМЕН АУЫРАТЫН- ДАРДЫ ЕМДЕУДЕГІ ВАЛЬСАРТАН

Өзектілігі. АГ және ЭСОА ішкі аурулар клиникасында коморбидті күйдің жиі болатын түрлерінің бірін ұсынады, бұл мейлінше оңтайлы емдік тактиканы айқындаудың маңыздылығын анықтайды.

Зерттеудің мақсаты. ЭСОА үйлесіндегі АГ ауыратын-дарда артериялық қысымның циркадты ырғағына, нысана ағзалары зақымдануының айқындалуы мен ішкі тыныс алу қызметіне дигидропиридинді қатардың кальций антагонистісі мен лозартанның ангітензивті рецепторларының қисындасуымен салыстырғанда дигидропиридинді қатардың кальций антагонистісі мен вальсартан ангітензивті рецепторларының блокаторының құрамындағы антигипертензивті препараттардың үйлесуінің әсерін бағалау.

Зерттеу материалы. Өкпенің созылмалы обструктивті аурумен үйлесіндегі артериялық гипертензиямен ауыратын 64 науқас.

Зерттеу әдістері. Артериялық қысымды тәуліктік мониторингілеу, нысана-ағзаларының зақымдануын, ішкі тыныс алу қызметінің көрсеткіштерін және қанның газды құрамын бағалау.

Нәтижелері және талқылауы: Ең үздік гипотензивті және органопротективті әсерлер, сондай-ақ қанның газды құрамын тұрақтандырудың басым қасиеті вальсартанды қабылдауға негізделген әдісте байқалған.

Қорытынды. АГ және ЭСОА ауыратындарға құрамдас-тырылған ем құрамында вальсартанды тағайындау артериялық қан қысымының басым анықталған орташа тәуліктік көрсеткіштері және тұрақсыздығының төмендеуіне алып келеді, АГ ауыратындардың нысана-ағзаларының құрылымдық-функционалдық күйіне айрықша оң органопротективті әсер етеді және қанның газды құрамын тұрақтандыру қасиеті басым.

Негізгі сөздер: артериялық гипертензия, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, емдеу, валсартан.

SUMMARY

G.A. JUNUSBEKOVA, Zh.O. IBAKOVA,
K.K. DAVLETOV, M.K. TUNDYBAEVA

Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan, Almaty c.

VALSARTAN FOR TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Actuality. Arterial hypertension (AH) and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD.) are one of the most frequent comorbid conditions in internal medicine, which determines the importance of determining the optimal treatment tactics.

The aim. To estimate the effect of the combination of antihypertensive drugs as part of dihydropyridine calcium antagonist and receptor blocker valsartan angitenzinovyh compared with the combination of dihydropyridine calcium antagonist and receptor blocker losartan angitenzinovyh on the circadian rhythm of blood pressure, the severity of target organ damage and lung function in patients with hypertension in combination with COPD.

Material. 64 patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease.

Methods. Ambulatory blood pressure monitoring, evaluation of target organ damage, indicators of respiratory function and blood gas.

Results and discuccion. The best antihypertensive and organoprotective effects, as well as the prevailing property normalize blood gases were observed in combination, based on the reception of valsartan.

Conclusion. The purpose of valsartan in combination therapy hypertensive patients with COPD leads to a significant reduction in the prevailing daily average and variability of blood pressure, has a predominantly positive impact on organo structural and functional state of the target organs of hypertensive patients and the prevailing property normalize blood gases.

Key words: Arterial hypertension, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, treatment, valsartan.

Статья поступила в редакцию 12.12.2014 г.