

---

---

## Клиническая медицина

---

---

УДК 616.12-008.331/.351:615.03+6116.24-036.12

### **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

**М. А. Бубнова<sup>1</sup>,  
О. Н. Крючкова<sup>2</sup>, доктор медицинских наук**

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 295007, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, просп. Академика Вернадского, д. 4

<sup>2</sup> Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

**РЕЗЮМЕ** Артериальная гипертензия (АГ) нередко сочетается с патологией бронхолегочной системы, в частности с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Однозначных алгоритмов лечения АГ у этой категории пациентов пока не существует.

**Цель** – сравнительное изучение эффективности и безопасности применения различных комбинаций антигипертензивных препаратов (амлодипин/периндоприл и амлодипин/валсартан) у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ.

**Материал и методы.** Обследовано 85 пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ (средний возраст –  $60,9 \pm 1,06$  года), которым назначали разные варианты комбинированной антигипертензивной терапии: в 1-й группе ( $n = 41$ ) – амлодипин + периндоприл, во 2-й ( $n = 44$ ) – амлодипин + валсартан. Перед началом лечения и спустя шесть недель всем больным проводили стандартное обследование, включающее суточное мониторирование АД (СМАД) и спирометрию.

**Результаты и обсуждение.** Обе комбинации препаратов способствуют одинаковому статистически значимому улучшению показателей СМАД, а также пульсового АД и вариабельности АД. Показатели функции внешнего дыхания не ухудшались, частота побочных явлений была сопоставима.

**Заключение.** Представленные комбинации препаратов демонстрируют сопоставимую эффективность и переносимость и могут быть рекомендованы в качестве первого шага антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ХОБЛ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, суточное мониторирование артериального давления, комбинированная антигипертензивная терапия.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): marina.ganzena@mail.ru

Артериальная гипертония как одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний часто сочетается с другой патологией, в частности, наиболее часто встречаются метаболический синдром, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, поражение почек, а также ХОБЛ. При этом, по данным многочисленных исследований, более половины пациентов с ХОБЛ имеют хотя одно сердечно-сосудистое заболевание [1].

У полиморбидных пациентов АГ характеризуется рефрактерностью к проводимой антигипертензивной терапии, высокой вариабельностью АД, отсут-

ствием достаточного снижения АД в ночное время, ранним поражением органов-мишеней, высоким риском развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений и неблагоприятными клиническими исходами, что требует тщательного наблюдения за такими больными [10].

Вопрос выбора оптимальной стратегии антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ остается открытым. В рекомендациях 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [11] у данной категории пациентов предлагается использовать стандартные группы антигипертензивных препаратов. Кроме того подчеркивается, что в начале терапии большинству больных необходимо назначение

низкодозовых их комбинаций. При этом крупные сравнительные исследования комбинированной антигипертензивной терапии при АГ единичны, а при сочетании АГ и ХОБЛ отсутствуют.

Спорные вопросы возникают в отношении использования иАПФ пациентами с сочетанием АГ и ХОБЛ. По мнению ряда авторов, применение иАПФ нежелательно ввиду частого возникновения такого побочного явления, как кашель [2, 4, 5, 7, 10]. Однако в Рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества (2017) подчеркивается, что частота возникновения иАПФ-индуцированного кашля у больных ХОБЛ не выше, чем в общей популяции. Более того, доказан протективный эффект иАПФ в отношении функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>) у курьльщиков [3, 6].

При выборе стратегии комбинированной антигипертензивной терапии у коморбидных пациентов, к сожалению, нет возможности опираться на данные многоцентровых рандомизированных исследований в этой области по причине их отсутствия. Учитывая патофизиологические особенности заболеваний, вероятно, наиболее рациональной комбинацией для лечения АГ у больных ХОБЛ являются ингибиторы АПФ или сартаны с дигидропиридиновыми антагонистами кальция.

Целью исследования стало сравнительное изучение эффективности и безопасности применения различных комбинаций антигипертензивных препаратов (амлодипин/периндоприл и амлодипин/валсартан) у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7» и ФГКУ «Клинический санаторий «Пограничник» Федеральной службы безопасности Российской Федерации.

Обследовано 85 пациентов с ранее верифицированными диагнозами АГ и ХОБЛ, из них 39 (45,8%) женщин и 46 (54,2%) мужчин, средний возраст – 60,9 ± 1,06 года. Критериями включения в исследование являлись: АГ 1–2-й степени, отсутствие или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов с отсутствием контроля АД до включения в исследование; ХОБЛ со спирометрическим классом 2 по GOLD.

Пациенты были разделены на две группы: 1-я (n = 44) получала комбинацию амлодипина и периндоприла в стартовой дозировке 5/5 мг; 2-я (n = 41) – комбинацию амлодипина и валсартана в стартовой дозировке 5/160 мг. При необходимости через три недели дозы препаратов увеличивали. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ и ХОБЛ,

базисному лечению ХОБЛ, исходным показателям АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Всем пациентам перед началом лечения и через шесть недель проводили стандартное общеклиническое обследование с суточным мониторингом АД и выполнением спирографии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне лечения не было выявлено различий между группами в частоте и характере жалоб. Более того, у больных, принимающих амлодипин и периндоприл (1-я группа), несмотря на распространенную точку зрения, что при ХОБЛ применение иАПФ нежелательно, в ходе исследования не было зафиксировано таких побочных эффектов, как кашель. Наоборот, частота жалоб на кашель уменьшилась на 12,2%.

При изучении ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах на фоне бронхолитической терапии отмечалось улучшение по всем параметрам спирографии. Так, в 1-й группе медиана показателя ОФВ<sub>1</sub> через шесть недель выросла с 59 (52; 65) до 66 (57; 70) % (p < 0,001), во 2-й – с 57 (53; 67) до 65 (60,5; 70) % (p < 0,001), что свидетельствует о возможности назначения коморбидным пациентам как амлодипина с периндоприлом, так и амлодипина с валсартаном при низкой вероятности побочных явлений в виде кашля и без негативного влияния на функцию внешнего дыхания.

При анализе динамики основных показателей СМАД в обеих группах выявлено статистически значимое снижение суточных, дневных и ночных показателей систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего АД (СрАД) спустя шесть недель терапии (табл.).

Кроме того, отсутствие статистически значимых различий в степени снижения всех показателей АД между двумя группами пациентов свидетельствует о сопоставимой эффективности двух комбинаций антигипертензивных препаратов у больных АГ на фоне ХОБЛ в плане влияния на средние показатели АД.

При изучении динамики таких важных в прогностическом плане параметров, как вариабельность и скорость утреннего подъема (СУП) АД, у коморбидных пациентов на фоне приема двух схем антигипертензивной терапии выявлено, что по степени влияния на эти показатели комбинации оказались статистически одинаковыми (p > 0,05). Так, при применении комбинации амлодипин/периндоприл зафиксировано статистически значимое снижение вариабельности среднесуточного, среднедневного и средненочного ДАД (p < 0,05), а при применении сочетания амлоди-

Таблица. Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления у обследованных больных

Показатели СМАД	Me (25;75%)					
	1-я группа (n = 41)		2-я группа (n = 44)			
	исходно	через шесть недель	исходно	через шесть недель	через шесть недель	
САД, мм рт. ст.	139 (133; 141)	123 (116; 129)*	134,5 (127; 141)	119 (115; 128,5)*		
	135 (130; 143)	125 (118; 132)*	138,5 (129,5; 144)	122,5 (118,5; 130)*		
	131 (123; 142)	121 (108; 125)*	131 (120; 138)	115 (114,5; 125,5)*		
ДАД, мм рт. ст.	81 (75; 87)	73 (70; 78)***	81 (74; 86,5)	72 (69; 79)***		
	84 (77; 90)	76 (71; 80)***	84,5 (78,5; 89,5)	74,5 (70,5; 80,5)***		
	78 (71; 82)	68 (65; 74)***	75,5 (69,5; 81,5)	69 (65; 73)***		
Вариабельность САД, мм рт. ст.	15 (12; 18)	12,7 (10,1; 16)	15,5 (10,5; 20,5)	13 (10; 18)		
	12 (10; 16)	11,9 (8; 16,3)	13 (10,5; 16,7)	12 (8,3; 15,5)*		
	12 (9; 14,7)	10 (8; 12,3)*	12 (9,5; 15)	10 (8; 14)*		
StD ДАД днем, мм рт. ст.	11,2 (8; 14,9)	9 (8; 12)*	11 (8,5; 14)	8 (7; 12,8)*		
StD ДАД ночью, мм рт. ст.	8,7 (6,1; 11,6)	7,8 (5,4; 10)*	9 (6; 12)	8 (7; 10,9)		
СУП, мм. рт. ст./ч	19,2 (13,7; 28,3)	12,7 (9,8; 19,3)*	29,1 (13,5; 36)	12,5 (8,8; 27,2)*		
	13,7 (7,5; 20,7)	9,4 (4,4; 14,9)*	15,0 (8,2; 27,3)	7,7 (7,4; 14,9)*		
	56 (30; 73)	20 (10; 52)*	52 (37; 69)	15,5 (6,5; 33,5)*		
Индекс нагрузки САД, %	34 (19; 60)	15 (6; 29)*	44 (25,5; 60)	9 (1,5; 22,5)*		
	83 (50; 100)	33 (8; 60)*	73,5 (56; 91)	30 (10; 66)*		
	34 (19; 54)	7 (2; 25)*	29,5 (12; 48)	7 (1; 19,5)*		
Индекс нагрузки ДАД, %	25 (6; 50)	7 (0; 19)*	24,5 (11,5; 44,5)	7 (0; 16)*		
	37 (16; 58)	9 (0; 22)*	34,5 (7,5; 60)	11 (0; 18)*		

Примечание: \* – статистическая значимость различий с исходными данными, p &lt; 0,05

пин/валсартан – вариабельности среднесуточного, среднедневного ДАД и средненочного САД ( $p < 0,05$ ). Скорость утреннего подъема на фоне лечения в обеих группах снижалась одинаково эффективно ( $p < 0,001$ ) (табл.). Положительное влияние двух стратегий антигипертензивной терапии на данные показатели имеет важное практическое значение, т. к. доказано, что при повышении вариабельности АД значительно увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений и происходит ремоделирование левого желудочка, а высокие значения СУП АД способствуют развитию цереброваскулярных катастроф в утреннее время.

На фоне лечения в обеих группах отмечалась одинаковая положительная динамика пульсового АД. Так, в 1-й группе зафиксировано снижение пульсового АД, его вариабельности за сутки в целом, но не днем и ночью по отдельности. В 2-й группе также зафиксировано снижение пульсового АД и его вариабельности за сутки. При изучении показателя индекса

нагрузки давлением на фоне терапии в обеих группах также отмечена одинаковая эффективность схем антигипертензивной терапии. При статистическом сравнении степени снижения индекса нагрузки давлением между группами различий не выявлено.

Таким образом, при применении комбинаций амлодипин/периндоприл и амлодипин/валсартан для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ происходит статистически одинаковое снижение суточных показателей АД, индекса нагрузки давлением, вариабельности АД и скорости утреннего подъема АД, а также пульсового АД и его вариабельности. При этом отсутствует ухудшение показателей функции внешнего дыхания и сопоставима частота побочных явлений, что позволяет рекомендовать в качестве первого шага антигипертензивной терапии любую из представленных комбинаций, продемонстрировавших в исследовании сопоставимую эффективность и переносимость.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническая обструктивная болезнь легких : клин. рекомендации (утв. Минздравом России) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskaja-obstruktivnaja-bolezn-legkikh-utv-minzdravom-rossii/>
2. Ватутин, Н. Т. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения / Н. Т. Ватутин, А. С. Смирнова // Пульмонология. – 2016. – Т. 26. – № 3. – С. 364–371.
3. Ватутин, Н. Т. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза: место хронической обструктивной болезни легких / Н. Т. Ватутин, А. С. Смирнова, Е. С. Гасендич // Российский кардиологический журн. – 2016. – № 8 (136). – С. 96–104.
4. Дмитриенко, В. В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные требования к лечению с позиции доказательной медицины / В. В. Дмитриенко // Вестн. гигиены и эпидемиологии. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 92–94.
5. Иванова, Н. В. Влияние моэксиприла на функцию внешнего дыхания у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / Н. В. Иванова, В. И. Лазарева, Г. Н. Кованько // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 45–48.
6. Кароли, Н. А. Особенности клиники и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / Н. А. Кароли, А. В. Бородкин, А. П. Ребров // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 2S. – С. 47–55.
7. Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «Гранат-2») / С. Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 229–237.
8. Коморбидная патология в клинической практике : Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5–56.
9. Ольбинская, Л. И. Клинические, кардиогемодинамические и респираторные эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента цилазаприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Л. И. Ольбинская, А. А. Белов, А. О. Юсупова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 42–48.
10. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких : Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества / И. Е. Чазова, А. Г. Чучалин, К. А. Зыков, Л. Г. Ратова // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10, № 1. – С. 5–34.
11. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. – 2018. – Sep 1, 39(33). – P. 3021–3104.

**DYNAMICS OF THE PARAMETERS OF DAILY MONITORING OF ARTERIAL PRESSURE IN DIFFERENT REGIMENS OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE COMBINATION**

M. A. Bubnova, O. N. Kryuchkova

**ABSTRACT** Arterial hypertension is often combined with bronchopulmonary system abnormalities in particular with chronic obstructive lung disease. There are no definite algorithms for arterial hypertension treatment in patients of this category.

**Objective** – comparative study of the efficacy and safety of different combinations of antihypertensive preparations (amlodipine/perindopril and amlodipine/valsartan) in patients with arterial hypertension and chronic obstructive lung disease combination.

**Material and methods.** 85 patients with arterial hypertension and chronic obstructive lung disease combination (average age –  $60,9 \pm 1,06$  years) were examined. They were administered different variants of combined antihypertensive therapy: the 1<sup>st</sup> group (n = 41) – amlodipine + perindopril, the 2<sup>nd</sup> group (n = 44) – amlodipine + valsartan. Before the beginning of the treatment and in six weeks after it all patients were undergone standard examination which included daily monitoring of arterial pressure and spirometry.

**Results and discussion.** Both combinations of the preparations were conducive to similar statistically significant improvement of daily monitoring of arterial pressure, pulse arterial pressure and arterial pressure variability. The parameters of external respiration function were not deteriorated, the frequency of adverse manifestations was comparable.

**Conclusion.** The presented combinations of the preparations demonstrated comparable efficacy and tolerance and might be recommended as the first step of antihypertensive therapy in patients with arterial pressure and chronic obstructive lung disease.

**Key words:** arterial pressure, chronic obstructive lung disease, daily monitoring of arterial pressure, combined antihypertensive therapy.