

А.А. Бова

## Современные подходы к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких



**БОВА**

**Александр Андреевич,**

*доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры военно-полевой терапии военно-медицинского факультета БГМУ*

**В**едение пациентов, страдающих артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), является весьма актуальной проблемой в связи с широкой распространенностью этих заболеваний во взрослой популяции. В Беларуси число больных АГ составляет около 1,5 млн. Высока распространенность и болезней органов дыхания. Эта патология занимает пятое место среди причин смерти (от 2,2 до 6,8%). Более того, отмечается стойкая тенденция к нарастанию заболеваемости ХОБЛ (110,5 на 100 тыс. чел.). ХОБЛ принадлежит до 85% от ле-

тальных исходов заболеваний органов дыхания.

Такая высокая частота встречаемости и АГ, и ХОБЛ в популяции приводит к увеличению количества коморбидных пациентов. Лечение этой категории больных имеет особенности и должно быть особенно тщательным в связи с тем, что респираторная патология значительно увеличивает риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и вероятность смертельного исхода.

Многими исследованиями доказано, что ХОБЛ утяжеляет течение ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и артериальной гипертонии через

гипоксемические процессы и эндотелиальную дисфункцию [4]. Важную роль в этих изменениях играют необратимая бронхообструкция и нарушение выделения мокроты. Больные с комбинированной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией подлежат более тщательному контролю, включающему обязательные исследования как сердечно-сосудистых показателей, так и показателей функции внешнего дыхания.

Наличие ХОБЛ повышает риск смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы в 2–3 раза, независимо от наличия других факторов, в том числе курения, гиперлипидемии, артериальной гипертонии. У пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10% снижения ОФВ<sub>1</sub> риск сердечно-сосудистой смерти возрастает на 28%, других событий – на 20%.

Актуальность проблемы сочетанной патологии определяется едиными факторами риска (курение); возрастными морфо-функциональными изменениями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы; сложностью доказательства «одна болезнь или две», «конкурирующее или сопутствующее заболевание»; трудностями при выборе рациональной терапии; нередким развитием осложнений как вследствие болезней, так и вследствие лечебных мероприятий.

При ХОБЛ наблюдается ряд патологических синдромов, которые

ухудшают течение АГ и условия функционирования сердечно-сосудистой системы [5]:

- хроническая дыхательная недостаточность (гипоксемия, гиперкапния);
- легочная гипертензия;
- длительная, не всегда рациональная терапия препаратами, ухудшающими функционирование сердечно-сосудистой системы (бронхоспазмолитики, глюкокортикостероиды);
- миокардиодистрофия (гипоксическая, дисметаболическая, гемодинамическая).

Возникает проблема диагностики и лечения: диагностики и лечения АГ у больных ХОБЛ; диагностики и лечения ХОБЛ у больных АГ.

Задачи терапии ХОБЛ в сочетании с АГ:

- улучшение легочной функции;
- уменьшение симптомов (одышка, кашель, гипертензия);
- повышение толерантности к физическим нагрузкам;
- минимизация побочных эффектов терапии;
- снижение частоты осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт);
- увеличение продолжительности жизни и снижение смертности.

### Препараты для лечения ХОБЛ и их влияние на состояние сердечно-сосудистой системы

1. Препараты теofilлина (метилксантины): эуфиллин и ретардные формы.

2. Бета-2-агонисты: сальбутамол, фенотерол; формотерол, салметерол.

**Критерии оценки эффективности лечения больных АГ с ХОБЛ лизиноприлом и/или амлодипином**

Критерий	Параметры критерия
<i>Кардиоваскулярная система</i>	
Целевое снижение АД	Снижение АД менее 140/90 мм рт. ст. при ручном измерении АД или снижение среднесуточного АД менее 135/82 мм рт. ст. по данным СМАД
Артериальная гипотония	Снижение АД менее 110/70 мм рт. ст. при ручном измерении и увеличение гипотонического временного индекса по данным СМАД
Тахикардия	Увеличение ЧСС более 90 уд/мин при ручном измерении или увеличение среднесуточной ЧСС на 5 уд/мин по данным СМАД
Отеки голеней	Появление/увеличение
Головные боли	Появление/увеличение
<i>Бронхолегочная система</i>	
Кашель	Увеличение частоты
Мокрота	Увеличение количества
Бронхообструкция	Снижение ОФВ <sub>1</sub> , ПОС на 10% и более от исходного по данным исследования ФВД

Примечание: СМАД – суточное мониторирование АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ПОС – пиковая объемная скорость, ФВД – функция внешнего дыхания.

3. М-холинолитики: ипратропия бромид (атровент); тиотропий (спирива).

Неблагоприятные эффекты метилксантинов на сердечно-сосудистую систему: атриальная тахикардия, трепетание предсердий, увеличение силы сопротивления и потребности миокарда в кислороде, повышение уровня общего холестерина (ОХС) и коэффициента атерогенности. То есть теofilлин не должен быть препаратом первой линии при лечении ХОБЛ в сочетании с АГ.

Применение  $\beta_2$ -агонистов при увеличении дозы может приводить к стимуляции  $\beta_1$ -рецепторов, повышая потребность миокарда в кислороде, увеличивая ЧСС и эктопическую активность миокарда; усугубляется гипокалиемия, удлиняется интервал QT. Прием  $\beta_2$ -агонистов у больных с обструкцией дыхательных путей сопровождается повышением АД и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Увеличение ЧСС у больных ХОБЛ на фоне терапии  $\beta_2$ -агонистами не только способствуют повышению

АД, но и является предиктором увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) у больных ХОБЛ могут улучшить клинические симптомы заболевания и качество жизни, уменьшают число обострений ХОБЛ. Однако у больных ХОБЛ в сочетании с АГ они снижают эффективность контроля АД, способствуя задержке жидкости в организме, гипокалиемии.

### Основные классы препаратов для лечения АГ:

- Бета-адреноблокаторы (БАБ);
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- Блокаторы кальциевых каналов (БМКК);
- Антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА);
- Диуретики.

БАБ у больных АГ в сочетании с ХОБЛ должны применяться только высокоселективные (метопролол сукцинат, бисопролол, карведилол, небивалол). Важно помнить, что кардиоселективность уменьшается с увеличением дозы. Чтобы не вызвать ухудшения течения ХОБЛ, назначать БАБ следует при стабилизации ХОБЛ с минимальных доз под контролем ОФВ<sub>1</sub> и самочувствия больного.

БКК для лечения АГ у больных ХОБЛ, наверное, наиболее безопасны. Они снижают давление в легочной артерии, оказывают слабое бронходилатирующее действие.

ИАПФ – эффективные гипотензивные препараты. Однако торможение активности кининазы II и накопление брадикинина может вызывать кашель у больных. Это необходимо учитывать при сочетании АГ и ХОБЛ.

Показания для назначения ИАПФ у больных АГ с ХОБЛ:

- признаки гипертрофии и дилатации миокарда правого и левого желудочков в сочетании с легочной гипертензией;
- передний инфаркт миокарда с развитием сердечной недостаточности;
- признаки сердечной недостаточности.

Необходимо титровать дозу с минимальной до оптимальной под контролем функции внешнего дыхания.

Прием обязательных при лечении ХОБЛ препаратов, таких как  $\beta_2$ -агонисты, глюкокортикостероиды, приводит к стимуляции адренорецепторов, повышению ЧСС и АД. Это может маскировать имеющуюся у больного АГ. С другой стороны, лечение АГ  $\beta$ -блокаторами может усугублять течение ХОБЛ.

При лечении больных АГ с ХОБЛ необходимо учитывать взаимодействие лекарственных препаратов, высокую вероятность развития побочных эффектов, связанных с гипертензивным действием  $\beta$ -агонистов, и ухудшение бронхиальной проходимости при применении  $\beta$ -адреноблокаторов.

Перечисленные предостережения входят в современные рекомендации по лечению АГ. Однако исчерпывающей информации о влиянии на функцию внешнего дыхания антигипертензивных препаратов других классов не приводится. Считается, что наиболее приемлемы в качестве антигипертензивных средств у больных ХОБЛ блокаторы кальциевых каналов (БКК), обладающие свойством в определенной мере дилатировать бронхи и уменьшать давление в легочных сосудах. Из современных БКК наиболее широко применяется на практике, в том числе и у больных с сопутствующей бронхолегочной патологией, амлодипин — пролонгированный препарат 3-го поколения БКК дигидропиридинового ряда длительного (более 24 ч) действия. Амлодипин обладает активным вазодилататорным и антисклеротическим действием, а также обширной доказательной базой в отношении снижения артериального давления (АД), предотвращения инсульта, кардио- и нефропротекции, в том числе у пожилых больных.

Вместе с тем, как свидетельствует клинический опыт, монотерапия АГ у больных с ХОБЛ недостаточно эффективна. Для лечения таких больных требуется комбинирование нескольких препаратов. Препаратами выбора являются ИАПФ, имеющие комплексный (вазодилатирующий, диуретический и мягкий симпатолитический) механизм

действия. Назначение ИАПФ также необходимо для лечения и профилактики сердечной недостаточности. Определенную настороженность в отношении применения ИАПФ у больных с бронхолегочной патологией вызывает возможность побочного эффекта в виде сухого кашля.

Существует большое количество ИАПФ, различающихся химической структурой, способностью проникать в жировую ткань, длительностью действия и наличием первичной метаболической активации в печени. По последним двум критериям несомненным лидером среди ИАПФ является лизиноприл, который не требует метаболической активации в печени, имеет продолжительность действия более 24 ч и целый ряд других преимуществ. Доказаны его антигипертензивные и органопротективные свойства. Он широко применяется для лечения АГ в комбинации с амлодипином, имеющим сопоставимый фармакокинетический профиль и терапевтическую эффективность.

Лизиноприл и амлодипин обычно назначаются 1 раз в сутки в соответствующих дозировках (10–20 или 5–10 мг). Комбинированное применение лизиноприла с амлодипином увеличивает антигипертензивный эффект, уменьшает риск развития побочных эффектов. Лечение хорошо переносится больными.

Учитывая преимущества комбинированной терапии ИАПФ и БКК, был

создан препарат с фиксированной комбинацией лизиноприла в дозе 10 мг и амлодипина в дозе 5 мг. На отечественном рынке эта комбинация представлена препаратом «Экватор» (Гедеон Рихтер, Венгрия).

Многоцентровое исследование HAMLET и ряд отечественных пилотных исследований подтвердили высокую эффективность Экватора при лечении больных АГ [3].

Наш опыт применения Экватора у больных АГ с ХОБЛ также свидетельствует о наличии преимуществ фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина. В настоящее время мы располагаем опытом лечения более 30 больных АГ с ХОБЛ лизиноприлом (**Диротон** по 5–10 мг 1 раз в сутки) и амлодипином (**Нормодипин** по 2,5–5 мг 1 раз в сутки) в качестве монотерапии, а также с применением фиксированной комбинации препаратов (**Экватор**: лизиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг 1 раз в сутки). Лечение всех пациентов проводилось под тщательным контролем АД с помощью его суточного мониторирования, а также динамического исследования функции внешнего дыхания. Для оценки эффективности терапии использовались как клинические, так и инструментальные критерии (таблица).

Средний возраст включенных в исследование мужчин ( $n = 30$ ) составил  $54 \pm 2,3$  года. Диагноз у всех: АГ 2-й степени, клиничко-инструментальные признаки ХОБЛ 1–2-й стадии (нали-

чие необратимого снижения пиковой скорости выдоха менее 70% от должного уровня и хронического кашля). Все больные курили более 8–10 сигарет в день. На момент исследования 6 чел. получали беродуал (комбинированный препарат, включающий холинолитик и  $\beta_2$ -агонист), 8 чел. – атровент и 5 чел. – тиотропиум (спирива). 11 пациентов на момент исследования не принимали регулярной бронхолитической терапии.

При применении 5 мг нормодипина и 10 мг диротона целевое АД было достигнуто только у 47% исследуемых. На фоне применения Экватора целевого АД удалось достичь у 74% больных. У 2 больных пришлось отменить Экватор по причине развития кашля, ухудшавшего качество жизни. При этом на фоне антигипертензивной терапии ухудшения функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub> и ПОС) не отмечалось.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при комбинированном назначении нормодипина и диротона не только потенцируется антигипертензивный эффект, но и предотвращается отрицательное воздействие на бронхолегочную проходимость лизиноприла.

Вместе с тем необходимо отметить, что даже комбинация ИАПФ и БКК у 2 больных не предотвратила проявлений действия блокады распада брадикинина – усилился кашель и бронхообструкция в связи с увеличением количества выделяемой мокроты без признаков обострения воспаления.

Это подтверждает сложность подбора антигипертензивного лекарственного средства для больных ХОБЛ, поскольку препараты, снижающие АД, могут приводить к ухудшению бронхиальной проходимости через различные механизмы. Для ИАПФ – это кашель и обструкция, обусловленные брадикардией, для БКК – начальная дистония бронхов, гиперсекреция мокроты. При применении фиксированной комбинации этих препаратов – препарата «Экватор» – вероятность побочных эффектов снижается, но все же требует контроля нарушения функции внешнего дыхания.

### Рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с АГ [1, 2]:

1. Коррекция факторов риска, общих для ХОБЛ и АГ (курение, избыточный вес, низкая физическая активность).

2. Своевременное купирование обострений ХОБЛ (бронхиальной обструкции, гипоксемии, легочной гипертензии, эритроцитоза).

3. Мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ) при использовании БАБ, ИАПФ, НПВП.

### Принципы медикаментозной терапии у больных с сочетанной патологией

- Назначение препаратов с оптимальным эффектом и наименьшей вероятностью побочных проявлений (тиотропий).

- Преимущественно ингаляционный способ введения противос-

палительных и бронхорасширяющих средств.

- Оптимизация способов доставки лекарств.

- Обучение и постоянный контроль за соблюдением рекомендаций по лечению.

- Исключение неселективных бета-адреноблокаторов.

- Под контролем бронхиальной проходимости можно назначать селективные бета-адреноблокаторы.

- При наличии синусовой тахикардии обсуждать целесообразность терапии Ивабрадином, как альтернативу или добавку к селективным бета-адреноблокаторам.

- Адекватное лечение сопутствующей патологии при исключении препаратов, негативно влияющих на течение болезней.

- Нитраты применять с осторожностью (при безболевыми формами ИБС назначение не оправдано).

- Вакцинация от гриппа 1 раз в год и от пневмонии (Пневмо 23) 1 раз в 5 лет.

- Психологическая поддержка.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б. // *Качеств. Клинич. практика.* – 2005. – № 2. – С. 1.

2. Кисляк О.А. // *Лечеб. дело.* – 2007. – № 2. – С. 2.

3. Маколкин В.И. // *Рус. мед. журнал.* – 2007. – Т. 15, № 18. – С. 3.

4. Рекомендации ВНОК 2008 по лечению артериальной гипертензии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2008. – № 1-2. – С. 2.

5. Савенков М.П. // *Consilium Medicum.* – 2005. – Т. 7, № 5. – С. 3.