

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: ПРЕИМУЩЕСТВА АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

Т.В. Адашева*, И.В. Федорова, В. С. Задионченко, М.В. Мацевич, В.В. Ли, С.В.Павлов
Московский Государственный медико-стоматологический Университет, 127473 Москва, Делегатская, д.20, стр. 1.

Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция

Т.В. Адашева*, И.В. Федорова, В. С. Задионченко, М.В. Мацевич, В.В. Ли, С.В.Павлов
Московский Государственный медико-стоматологический Университет, 127473 Москва, Делегатская, д.20, стр. 1.

Цель. Изучить влияние антигипертензивной терапии препаратом амлодипина малеат (Стамло® М, «Д-р Редди'с», Индия) на морфо-функциональные параметры сердца, выраженность системного воспаления, оксидативный стресс у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материал и методы. У 20 пациентов с ХОБЛ II-III стадии (GOLD 2006) в период ремиссии, страдающих АГ 1-2-й степени, оценивали морфо-функциональные параметры сердца, функцию внешнего дыхания, уровень С-реактивного белка (СРБ) и уровень оксидативного стресса (продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) – ацилгидроперекиси).

Результаты. Терапия амлодипином малеатом позволяет достичь целевых уровня артериального давления (АД) по данным суточного мониторинга АД с коррекцией патологических типов суточного профиля АД. Выявлено статистически значимое уменьшение степени диастолической дисфункции правого и левого желудочков. Безопасность терапии подтверждена данными функции внешнего дыхания. Установлено достоверное снижение СРБ и продуктов ПОЛ.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют не только о высокой антигипертензивной эффективности, органопротективном воздействии и безопасности применения амлодипина малеата у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, но и показывают воздействие препарата на подавление степени системного воспаления, снижение интенсивности оксидативного стресса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, антагонисты кальция, амлодипина малеат.

РФК 2008;5:39–45

Antihypertensive therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advantages of calcium antagonists

T.V. Adasheva*, I.V. Fedorova, V.S. Zadionchenko, M.V. Macievich, V.V. Lee, S.V. Pavlov
Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya ul. 20, stroen. 1, Moscow, 127473 Russia

Aim. To study effect of antihypertensive therapy with amlodipine maleate (Stamlo® M, "Dr. Reddy's", India) on morphofunctional heart indices, intensity of systemic inflammation and oxidative stress in patients with arterial hypertension (HT) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. 20 patients with COPD II-III stage (GOLD 2006) in remission and HT 1-2 stage were involved in the study. Morphofunctional heart indices, respiratory function, levels of C-reactive protein (CRP) and oxidative stress (lipid peroxidation products (LPP) – acilhydroperoxides) were evaluated.

Results. Amlodipine maleate therapy provides target level of blood pressure (BP) according to ambulatory BP monitoring with improvement of pathological type of daily BP profile. Reduction of diastolic dysfunction of left and right ventricles was revealed. Therapy was safe in terms of respiratory function. Significant CRP and LPP levels reduction was observed.

Conclusion. Amlodipine maleate therapy has high antihypertensive effect, organoprotective properties and safety in hypertensive patients with COPD. Besides this therapy demonstrates systemic anti-inflammatory action and reduces oxidative stress.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, calcium antagonists, amlodipine maleate.

Rational Pharmacother. Card. 2008;5:39–45

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: adashtv@mail.ru

Несмотря на пристальное внимание к проблеме профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, задачи эффективного лечения артериальной гипертензии (АГ) далеки от своего решения. По данным эпидемиологических исследований, среди населения России старше 20 лет стандартизованная по возрасту распространенность АГ составляет 39% у мужчин и 41% – у женщин. Накопленный клинический опыт, результаты международных исследований позволили сформулировать достаточно четкие подходы к терапии и профилактике АГ и ее осложнений. Несмотря на достижения в области изучения АГ, контроль АД в популяции остается достаточно низким. В России эффективность лечения составляет у мужчин 6% и у женщин – 17,5% [1,2].

Возникает диссонанс между накопленным между-

народным опытом и реальной клинической практикой. Одним из возможных путей преодоления сложившейся ситуации является индивидуализация подходов к лечению АГ с назначением антигипертензивных препаратов, исходя из конкретной клинической ситуации, учитывая сопутствующую и ассоциированную патологию.

Современные международные рандомизированные многоцентровые исследования в основном решают вопросы сравнения эффективности антигипертензивных препаратов различных классов или их комбинаций. Возможности применения результатов данных исследований в реальной клинической практике зачастую ограничены, так как в длинный список критериев исключения попадает большое количество больных АГ с сочетанной патологией. Несмотря на современные достижения в инструментальной, лабораторной диаг-

ности и в лечении АГ, остаются мало освещенными особенности патогенеза и течения АГ, комплексного подхода к терапии артериальной гипертензии у пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ станет 3-й ведущей причиной смертности (в настоящее время – 4-я) и 5-й ведущей причиной инвалидности (в настоящее время – 12-я) по всему миру [3].

В настоящее время не вызывает сомнений влияние ХОБЛ на ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания, такие как ИБС, АГ и развитие атеросклероза. Эпидемиологические исследования на больших популяциях доказали, что пациенты с ХОБЛ имеют в 2-3 раза больший риск развития кардиоваскулярной смертности [4]. В исследовании Multifactor Primary Prevention Trial в Швеции было продемонстрировано, что у пациентов с ежедневным кашлем и выделением мокроты вероятность умереть от сердечно-сосудистых заболеваний на 42 % больше, чем у тех, кто не имеет каких-либо респираторных симптомов [5]. В исследовании The Lung Health Study установлено, что 10%-ное уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, риск развития ишемической болезни сердца – на 20% [6].

ХОБЛ непосредственно влияет на формирование сосудистого повреждения и ускоряет процессы атерогенеза посредством различных патогенетических механизмов [7]. В настоящее время показана доминирующая роль гипоксии как основного механизма развития системной АГ у больных ХОБЛ [8, 9]. Предполагается, что гипоксия у больных ХОБЛ может повышать АД за счет отрицательных влияний на функцию эндотелия, являясь одной из самых главных причин активизации процессов свободнорадикального и перекисного окисления и, следовательно, развития оксидативного стресса, что, по мнению многих исследователей, является связывающим звеном между ХОБЛ и АГ наряду с дисфункцией эндотелия. Кроме того, одно из ведущих мест в патогенезе ХОБЛ принадлежит хроническому воспалению, инициация и поддержание которого опосредованно усиливает образование свободных радикалов с увеличением эндотелийповреждающих стимулов. Таким образом, запускается патологический порочный круг, основными звеньями которого являются системная гипоксия, хроническое системное воспаление, повреждение эндотелия сосудов, активация оксидативного стресса [10] (рис. 1).

В связи с этим не вызывает сомнения, что в лечении АГ при ХОБЛ оправдано назначение препаратов, не только эффективно снижающих АД, но и отвечающих ряду требований:

- адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы;

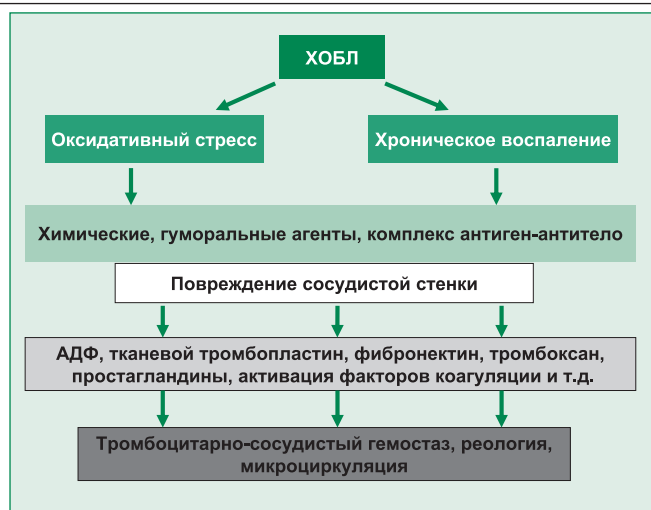


Рис. 1. АГ и ХОБЛ патогенетические параллели

- совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОБЛ;
- отсутствие эффектов, ухудшающих вентиляцию легких и бронхореактивность и усугубляющих гипоксемию;
- положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения;
- выраженные кардио- и вазопротективные эффекты;
- отсутствие влияния на фармакодинамику антигипертензивных препаратов в условиях гипоксии.

Учитывая вышеизложенные патогенетические механизмы сосудистого повреждения при ХОБЛ, необходимо также сформулировать дополнительные требования к антигипертензивным препаратам при ХОБЛ:

- воздействие на патогенетические звенья АГ;
- регресс системного воспаления и уменьшение влияния провоспалительных стимулов;
- эндотелийрегулирующие эффекты;
- активация механизмов антиоксидантной защиты.

Лечение системной и легочной гипертензии при ХОБЛ является сложной и далеко не решенной проблемой. С одной стороны, связь системной АГ с функциональным состоянием системы внешнего дыхания позволяет корректировать уровень АГ в процессе лечения бронхообструктивного синдрома. С другой стороны, лечение хронических легочных больных с системной гипертензией и повышенным давлением в легочной артерии невозможно без антигипертензивных средств.

В практической работе мы сталкиваемся с некоторыми ограничениями при применении ряда лекарственных средств. Это относится, в первую очередь, к β -адреноблокаторам. Использование кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов хотя теоретически и допускается у таких больных, однако практически их назначение требует большой осторожности, так как селективность не является абсолютной. Проведенное в

США исследование The Cooperative Cardiovascular Project показало, что применение β_1 -адреноблокаторов у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией снижает кардиоваскулярный риск смерти, не увеличивая смертность от легочной патологии [11]. Особого внимания заслуживают данные двух систематических обзоров The Cochrane Library, которые на основании анализа 48 рандомизированных слепых контролируемых исследований выявили, что селективные препараты не вызывают статистически значимого снижения ОФВ1 и ухудшения клинического течения бронхообструктивных заболеваний [12].

Применение диуретических препаратов у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом возможно, так как они не оказывают непосредственного воздействия на бронхиальную мускулатуру и проходимость бронхов. Однако эти препараты способны вызывать сухость слизистой бронхов, снижая мукозный индекс легких и ухудшая реологические свойства крови [13]. До настоящего времени нет никаких исследований, подтверждающих эффективность и безопасность диуретиков при лечении пациентов с ХОБЛ и АГ.

Ингибиторы АПФ (ИАПФ) в последнее время стали применять в лечении системной и легочной гипертензии у больных ХОБЛ. Одно из наиболее частых побочных явлений при их применении – сухой кашель, не связанный с бронхоконстрикцией, не может быть препятствием для назначения у этих больных ИАПФ [14]. По некоторым данным клинических исследований, частота этого побочного эффекта достигает 10-20%, причем среди больных без сопутствующей патологии [15]. Появление брадикининового кашля у больных ХОБЛ может ошибочно расцениваться как обострение ХОБЛ и приводить к неоправданному изменению лечебной тактики – усилению противовоспалительной и бронходилатирующей терапии, что, в свою очередь, ведет к усугублению течения АГ, микроциркуляторным расстройствам и ухудшению качества жизни больных. ИАПФ представляют огромный исследовательский интерес в их использовании у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, учитывая такие фармакологические эффекты этой группы препаратов, как уменьшение образования АПГ, секреции альдостерона и снижение активности симпатно-адреналовой системы.

Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов (БАР). У пациентов с нарушенной бронхиальной проходимость не было отмечено препарат-индуцированного кашля, что дает основания рассматривать представителей группы БАР как препаратов выбора для лечения ассоциированной АГ [16].

Однако влияние БАР на функцию легких описано в небольшом количестве исследований, заключений которых недостаточно для однозначного заявления о тактике применения препаратов этой фармакологиче-

ской группы у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Антагонисты кальция считаются препаратами выбора при лечении АГ у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом. Являясь периферическими вазодилататорами, они более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции [17]. Учитывая вазодилатирующий эффект на сосуды малого круга кровообращения, перспективным оказалось применение антагонистов кальция (АК) в коррекции нарушений легочной гемодинамики у больных ХОБЛ. Особенно они эффективны при обострении легочного процесса, когда степень гипоксемии выражена особо значительно. Сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, высвобождение биологически активных веществ – все это кальцийзависимые процессы. АК могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперсекреция слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов. Вместе с тем отмечается, что АК могут использоваться при так называемой «астме физического усилия». Преимущества АК при лечении АГ у больных ХОБЛ заключаются не только в благоприятном воздействии на легочную гемодинамику с уменьшением легочной гипертензии и дисфункции правых отделов сердца, но и в наличии мембраностабилизирующих эффектов с релаксацией гладкой мускулатуры бронхов, что дает основание говорить о преимуществах использования этой группы препаратов для лечения АГ у данной категории больных [18].

Некоторые АК дигидропиридинового ряда, особенно липофильные его представители, такие как амлодипин, лацидипин и нисолдипин, обладают антиоксидантными свойствами [19] (рис. 2). Представители данного класса ингибируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах путем биофизического

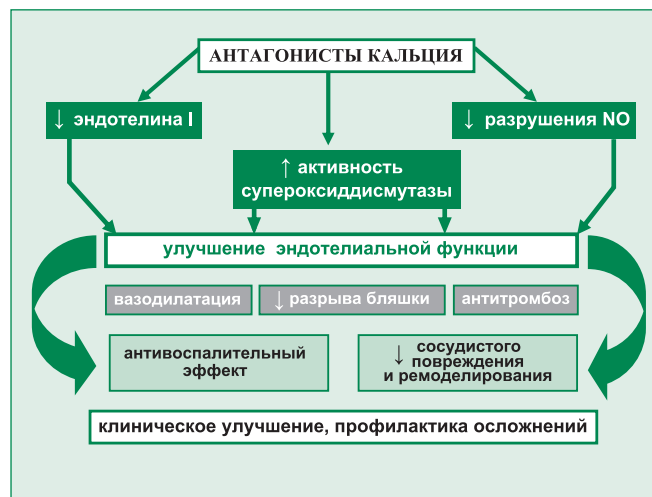


Рис. 2. Эндотелиальная дисфункция и антагонисты кальция

взаимодействия с липофильным бислоем клеточных мембран. Оксидативный стресс, в частности активные формы кислорода, являются причиной разрушения оксида азота путем образования токсичного пероксинитрита. Свободные формы кислорода могут вызвать повреждение эндотелиоцитов и активацию макрофагов, приводя к выбросу цитокинов – факторов роста, которые стимулируют ремоделирование сосудистого матрикса и пролиферацию гладкомышечных клеток.

Показано, что амлодипин улучшает функцию эндотелия за счет увеличения продолжительности полураспада NO, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая цитокиноопосредованный апоптоз. Наконец, липофильные АК уменьшают экспрессию молекул адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин [20,21,22].

Цель работы – изучение влияния антигипертензивной терапии препаратом Стамло® М (амлодипина малеат, «Д-р Редди'с», Индия) на морфо-функциональные параметры сердца, степень системного воспаления, оксидативный стресс у пациентов с АГ на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования – открытое, неконтролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Стамло® М у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. Нами обследовано 20 пациентов с ХОБЛ II-III стадии (GOLD 2006) в период ремиссии, страдающих АГ 1-й и 2-й степени, определяемой в соответствии с общепринятой классификацией уровней АД (ESH 2007, ВНОК 2008). Средний возраст больных составил $63,4 \pm 7,4$ лет. В качестве группы сравнения были отобраны 18 курящих пациентов мужского пола без АГ и ХОБЛ и любой другой хронической патологии, способной повлиять на изучаемые в данной работе лабораторные показатели. Группы были сопоставимы по возрасту и стажу курения.

Критериями исключения из исследования были наличие у пациентов осложнений АГ, ИБС, декомпенсированного хронического легочного сердца, эндокринных заболеваний, требующих медикаментозной коррекции, патологии почек, хронической сердечной недостаточности, пероральной стероидной терапии более 10 дней за последние 6 месяцев до включения в исследование, онкологических заболеваний и любых других состояний, которые могли бы помешать интерпретации и оценке результатов исследования. Пациенты, не получавшие ранее антигипертензивного лечения, включались в исследование сразу, а остальные проходили отмывочный период в течение 2 недель.

В качестве антигипертензивной терапии на протяжении 12 недель пациенты получали препарат Стамло® М. Эффективность терапии контролировалась с по-

мощью суточного мониторингирования артериального давления (СМАД). Выбор в качестве критериев эффективности терапии параметров СМАД связан с литературными данными и собственными наблюдениями о преобладании у пациентов АГ и ХОБЛ суточных профилей АД с отсутствием снижения или повышением АД в ночной период, когда офисные цифры АД в меньшей степени отражают эффективность проводимой антигипертензивной терапии [23]. Начальная дозировка составила 5 мг. При недостаточном гипотензивном эффекте на 4-й неделе лечения доза препарата удваивалась. Базисная терапия ХОБЛ не менялась на протяжении всего времени исследования и включала антихолинергические препараты (ипратропия бромид, тиотропия бромид), β_2 -адреномиметик (фенотерол) или их комбинацию.

Исходно и через 12 недель лечения исследовались маркер системного воспаления (концентрация С-реактивного белка), показатели оксидативного стресса (содержание ацилгидроперекисей), морфо-функциональные параметры сердца. Критерием безопасности проводимой терапии послужила оценка показателей функции внешнего дыхания. СМАД регистрировалось с использованием портативных мониторов системы АВРМ-02 (Венгрия). Эхокардиографическое исследование проводилось в двухмерном и М-модальном режимах на универсальном эхокардиографе Vivid 3 Expert фирмы GE Medical Systems. Вентиляционная функция легких оценивалась на бодиплетизмографе волюметрического типа «Master Lab» компании «Erich Jeger» (Германия) методами спирографии с компьютерным расчетом показателей. Исследование содержания ацилгидроперекисей липидов (АГП) – первичных продуктов ПОЛ в сыворотке крови – проводилось по методу В.Б. Гаврилова и соавт. Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) – методом твердофазного иммунометрического анализа. Критерием безопасности терапии были данные спирометрии до назначения препарата и в процессе терапии.

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0. При сравнении количественных признаков в параллельных группах использовался критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Все больные достигли целевых цифр АД по данным СМАД на фоне лечения. Увеличение дозы Стамло® М до 10 мг/сут потребовалось 50% пациентов. Побочных эффектов в процессе терапии зарегистрировано не было.

Под влиянием терапии произошло статистически значимое снижение как среднесуточных показателей САД и ДАД, так и показателей АД в дневной и ночной периоды (табл. 1, рис. 3). Отмечался значительный раз-

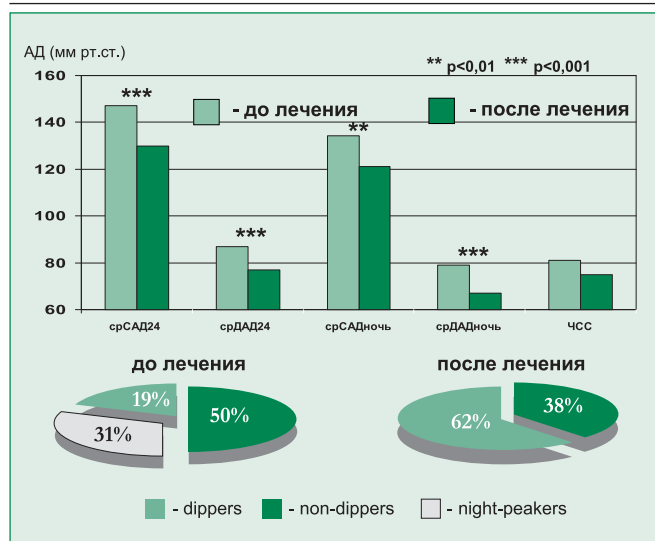


Рис. 3. Динамика показателей СМАД на фоне терапии Стамло® М

брос показателя ЧСС в группе, что объясняется повышением активности симпато-адреналовой системы (САС) на фоне ухудшения бронхиальной проходимости и использования β_2 -адреномиметиков. Показатель ЧСС достоверно не изменился при наличии тенденции к снижению, что отражает безопасность применения Стамло® М. При анализе суточного профиля АД до терапии обращало на себя внимание преобладание пациентов с повышением или отсутствием снижения АД в ночном периоде (night-peakers – 31%, non-dippers – 50%), что связано с усугублением бронхиальной обструкции в ночные часы с активацией нейро-гумо-

ральных систем (САС, РААС) и повышением АД. В процессе терапии произошла полная коррекция типа night-peakers с увеличением количества пациентов с физиологическим ночным снижением АД до 62% (см. рис. 3). Благоприятное влияние амлодипина на суточный профиль АД с коррекцией патологических типов СПАД было также продемонстрировано в предыдущих исследованиях [18].

В наше исследование вошли пациенты со значительными обструктивными нарушениями. Полученная положительная динамика показателей бронхиальной проходимости, вероятнее всего, обусловлена не прямыми бронходилатирующими эффектами препарата, а улучшением гемодинамики малого круга кровообращения в процессе терапии, что доказывает безопасность и хорошую переносимость изучаемого препарата у пациентов с ХОБЛ и АГ (табл. 2). Однако литературные данные о наличии мембраностабилизирующих свойств антагонистов кальция с релаксацией мускулатуры бронхов и способности регулировать мукоцилиарный клиренс не позволяют отрицать прямых эффектов исследуемого препарата на бронхиальную проходимость [18].

На фоне 12-недельной терапии препаратом Стамло® М не получено статистически значимой динамики показателей гипертрофии ЛЖ, что, вероятнее всего, связано с недостаточным сроком наблюдения для реализации органопротективных эффектов. Однако значимая динамика зарегистрирована для показателей диастолической функции ПЖ и ЛЖ. Так, показатель

Таблица 1. Показатели СМАД на фоне терапии препаратом СТАМЛО® М

Показатель, мм рт.ст. или уд/мин	Исходно n=20	После лечения n=20	Δ (%)	p
САД 24	147,1 $\pm$ 6,9	130,8 $\pm$ 4,8	- 11,1	***
ДАД 24	87,1 $\pm$ 6,2	77,4 $\pm$ 4,1	- 11,1	***
ЧСС 24	81,3 $\pm$ 13,5	74,9 $\pm$ 9,8	- 7,8	ns
срСАД день	149,6 $\pm$ 8,2	133,8 $\pm$ 9,9	- 10,5	***
срДАД день	90,5 $\pm$ 7,2	80,3 $\pm$ 4,3	- 11,3	***
ЧСС день	86,9 $\pm$ 15,4	79,0 $\pm$ 10,8	- 9,1	ns
срСАД ночь	134,6 $\pm$ 12,7	121,9 $\pm$ 9,1	- 9,4	**
срДАД ночь	79,7 $\pm$ 7,2	67,9 $\pm$ 6,9	- 14,7	***
ЧСС ночь	72,9 $\pm$ 11,3	67,9 $\pm$ 9,2	- 6,9	ns

Значения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения - $M \pm SD$. Различия на фоне терапии указаны в Δ (%). Для расчета достоверности (p) до и после проведенной терапии использован t критерий Стьюдента. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ns – недостоверно

Таблица №2. Динамика показателей ФВД на фоне терапии препаратом СТАМЛО® М

Показатель, мм рт.ст. или уд/мин	Исходно n=20	После лечения n=20	Δ (%)	p
VC %	77,9 $\pm$ 10,9	78,2 $\pm$ 8,3	+0,5	ns
FVC %	76,4 $\pm$ 11,2	78,4 $\pm$ 10,8	+2,7	ns
FEV ₁ %	53,9 $\pm$ 8,6	56,8 $\pm$ 11,4	+5,3	ns
PEF %	50,8 $\pm$ 11,3	52,9 $\pm$ 11,3	+4,1	ns
FEF75 %	20,2 $\pm$ 8,9	20,2 $\pm$ 9,6	+0,07	ns
FEV ₁ /FVC %	56,9 $\pm$ 10,6	58,2 $\pm$ 10,9	+2,3	ns

Значения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения - $M \pm SD$. Различия на фоне терапии указаны в Δ (%). Для расчета достоверности (p) до и после проведенной терапии использован t критерий Стьюдента; ns – недостоверно

VE/VA ПЖ увеличился на 14,3% ($p<0,05$), а VE/VA ЛЖ - на 28,7% ($p<0,05$), что свидетельствует о наличии кардиопротективных эффектов препарата. Объемные показатели и величины контрактильной функции значимо не изменились. Полученные результаты согласуются с данными литературы о преимуществах использования амлодипина в исследуемой клинической группе в сравнении с нифедипином замедленного высвобождения и исрадипином – более выраженное воздействие на степень диастолической дисфункции ЛЖ и легочную гипертензию [18].

Особый интерес вызывают полученные данные о плейотропных эффектах Стамло® М в группе АГ и ХОБЛ.

Концентрация С-реактивного белка в крови пациентов контрольной группы, являющихся «здоровыми» курильщиками, была ниже референсных (менее 5 мг/л), что свидетельствует о недостаточном вкладе единственного фактора – курения – в инициацию сосудистого воспаления и развитие дисфункции эндотелия. Среднее значение концентрации СРБ в группе АГ и ХОБЛ исходно составило $9,3 \pm 0,2$ мг/л.

В настоящее время доказано, что повышение уровня СРБ является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии и используется как суррогатный маркер дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации. Увеличение уровня СРБ также может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных ХОБЛ. Системное воспаление низкой градации присутствует у больных с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и связано с повышенным риском развития кардиальной патологии [4, 24].

Снижение в процессе лечения на фоне Стамло® М показателя СРБ на 17,2% ($p<0,05$) у пациентов с АГ и ХОБЛ свидетельствует о наличии косвенных противовоспалительных эффектов препарата с подавлением эндотелийповреждающих стимулов (табл. 3).

С учётом отсутствия в терапевтическом арсенале специфических терапевтических вмешательств с выраженной противорадикальной активностью особое значение приобретает исследование косвенных антиоксидантных свойств антигипертензивных препаратов. У пациентов АГ и ХОБЛ установлено увеличение про-

дуктов перекисного окисления липидов - ацилгидроперекисей на 77% ($p<0,001$) в сравнении с контрольной группой здоровых курильщиков, что отражает высокий уровень оксидативных повреждений в этой группе.

По данным литературы, у пациентов с ХОБЛ концентрации продуктов перекисного окисления липидов значительно повышены. Также показано, что интенсификация процессов ПОЛ может влиять на структуру и барьерные свойства клеточных мембран, вызывая нарушение их нормального функционирования и приводя к формированию сосудистого повреждения. В механизме развития дисфункции эндотелия при АГ и ХОБЛ лежит гемодинамический и оксидативный стресс, повреждающий эндотелиоциты и разрушающий систему NO [25, 26].

На фоне антигипертензивной терапии отмечено существенное снижение содержания АГП в сыворотке крови на 14% ($p<0,01$), однако значения не достигли уровня условной «нормы» (см. табл. 3). Этот факт демонстрирует косвенные антиоксидантные эффекты исследуемого препарата.

Несмотря на неизбежные ограничения проведенного исследования (малая выборка, отсутствие группы контроля) необходимо отметить, что наиболее значимым результатом проведенной работы являются полученные данные о плейотропных противовоспалительных, косвенных антиоксидантных эффектах исследуемого препарата, которые в условиях выраженной активации свободнорадикального окисления и системного воспаления у пациентов с ХОБЛ могут играть роль в торможении сосудистого повреждения и, возможно, сердечно-сосудистых исходов. Проведение местных исследований у пациентов АГ и ХОБЛ тем более важно в условиях отсутствия данных многоцентровых рандомизированных клинических исследований в этой клинической группе.

Заключение

Применение препарата Стамло® М показало высокую эффективность и безопасность у больных АГ 1-2-й степени в сочетании с ХОБЛ II-III стадии. Выявлена статистически и клинически значимая нормализация показателей СМАД с коррекцией патологических типов суточных кривых, выразившейся в уменьшении количе-

Таблица 3. Изменение показателей системного воспаления и оксидативного стресса на фоне терапии препаратом СТАМЛО® М

Показатель	Контрольная группа n=18	Исходно n=20	После лечения n=20	Δ (%)	p1	p2	p3
СРБ, мг/л	<5	$9,3 \pm 2,0$	$7,7 \pm 1,8$	- 17,2	-	-	*
АГП, нмоль/мг липида	$4,8 \pm 1,3$	$8,5 \pm 1,3$	$7,3 \pm 1,2$	- 14,0	***	***	**

Значения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Различия на фоне терапии указаны в Δ (%). Для расчета межгрупповой достоверности использован t критерий Стьюдента: p1 – достоверность между нормой и исходными значениями по группе, p2 – между нормой и значениями после лечения, p3 – достоверность значений до и после проведенной терапии. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, ns – недостоверно

ства пациентов с повышением или отсутствием снижения АД в ночной период. Получено достоверное улучшение диастолической функции правого и левого желудочков. Безопасность терапии Стамло® М подтверждена динамикой показателей функции внешнего дыхания.

Антигипертензивная терапия Стамло® М обладала дополнительным положительным влиянием: подавляла степень системного воспаления, что проявлялось в виде уменьшения концентрации С-реактивного белка

и снижения интенсивности оксидативного стресса, оцениваемой по содержанию ацилгидроперекисей в сыворотке крови у пациентов с АГ и ХОБЛ. Описанные эффекты Стамло® М могут служить дополнительными критериями эффективности антигипертензивной терапии в исследуемой клинической группе.

Таким образом, Стамло® М может быть рекомендован для лечения артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.В., Органов Р.Г., Шестов Д.В. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002;(1):1-15.
2. Erdine S. How well is hypertension controlled in Europe? European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2007;8(3):1-2.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436-42.
4. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003;107:1514-9.
5. Rosengren A, Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men. Int J Epidemiol 1998;27:962-9.
6. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:333-9.
7. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115-26.
8. Глезер Г.А., Глезер М.Г. Артериальная гипертензия, М., 1996.
9. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. В: Актуальные проблемы пульмонологии. Сб. научн. тр., Л., 1991, с.89-93.
10. Соодаева С.К. Роль свободно-радикального окисления в патогенезе ХОБЛ. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2002;(1):24-5.
11. Ellerbeck E.F., Jencks S.F., Radford M.J., et al. Quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction. A four-state pilot study from the Cooperative Cardiovascular Project. JAMA 1995;273:1509-14.
12. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Respir Med. 2003;97(10):1094-101.
13. Мухамеджанова Г.Ф. Влияние антигипертензивных и антиангинальных препаратов на органы дыхания. Кардиология 1995;(3):93-6.
14. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Ивлева А.Я. Кашель при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Практикующий врач 1997;(11):12.
15. Goldszer RC, Lilly LS, Solomon HS. Prevalence of cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. Am J Med 1988;85:887.
16. Lacourciere Y, Lefebvre J, Nakhle G, et al. Association between cough and angiotensin converting enzyme inhibitors vs angiotensin II antagonists: the design of a prospective, controlled study. J Hypertens 1994;12:S49-S53.
17. Ding Y, Vaziri N.D. Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression. J Pharmacol Exp Ther 2000;292:606-9.
18. Задонченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов А.А. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при бронхообструктивном синдроме. Тер арх 2000;72(1):51-5.
19. Mason RP, Mak IT, Trumbore MW, Mason PE. Antioxidant properties of calcium antagonists related to membrane biophysical interactions. Am J Cardiol 1999;84:16L-22L.
20. Berkels R, Taubert D, Bartels H, et al. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanism. Pharmacology 2004; 70:39-45.
21. Cominacini L, Pasini AF, Pastorino AM, et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. J Hypertens 1999;17:1837-41.
22. Cominacini L, Garbin U, Fratta Pacini A, et al. Lacidipine inhibits the activation of the transcription factor NF-kappaB and the expression of adhesion molecules induced by pro-oxidant signals on endothelial cells. J Hypertens 1997;15:1633-40.
23. Федорова И.В., Мацевич М.В. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. В: Материалы XXX итоговой конференции общества молодых ученых МГМСУ. М., 2008. с.343-344.
24. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836-43.
25. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:341-57.
26. Ланкин В.З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. В: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М.: Наука, 1981; с. 75-95.