Гипотензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы

Е.А. Латышева*, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков**, О.М. Курбачева***
*ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва
**Российский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

Распространенность сочетанной патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем крайне высока. В данной статье рассматриваются особенности течения гипертонической болезни при наличии бронхиальной астмы, при которой в повышение артериального давления вносит вклад пульмоногенный компонент. Представлены результаты собственного анализа данных амбулаторных карт пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией (n = 1655), выявившего крайне низкий контроль артериального давления у этой группы пациентов. Также в статье рассматриваются вопросы, касающиеся особенностей лечения артериальной гипертензии у лиц с бронхолегочными заболеваниями.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, бронхолегочные заболевания, бронхиальная астма, антагонисты кальция, изоптин СР.

Antihypertensive therapy in patients with coexisting hypertension and bronchial asthma

E.A. Latysheva*, G.E. Gendlin, G.I. Storozhakov**, O.M. Kurbacheva***
* Russian immunology institution, Moscow
** Russian state medical university, Moscow

Resume

The prevalence of concomitant cardiovascular and pulmonary diseases is high. Hypertension characteristics in patients with bronchial asthma, having impact on blood pressure increase via pulmonogenic mechanism, are discussed. The analysis of out-patient data of subjects with concomitant hypertension and bronchial asthma (n = 1655) showed an inadequate blood pressure control in these patients. Also some questions of hypertension management in patients with pulmonary diseases are discussed.

Key words: hypertension, bronchopulmonary pathology, bronchial asthma, calcium antagonists, Isoptin SP.

Статья поступила в редакцию: 20.02.09. и принята к печати: 26.02.09.

Успех и безопасность гипотензивной терапии в немалой степени зависит от наличия и характера сопутствующих заболеваний у пациента. В клинике внутренних болезней часто выявляется сочетание гипертонической болезни (ГБ) с бронхолегочными заболеваниями (БЛЗ), которое должно являться предметом взаимодействия кардиологов, пульмонологов и аллергологов.

По мнению различных исследователей, сочетание ГБ и БЛЗ с обструктивным синдромом (бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)) колеблется в довольно широком диапазоне 6,8–76,3 %, в среднем составляя 34,3 % [4–5]. В последние годы отмечается достоверное увеличение удельного веса больных с сочетанием этих заболеваний [6–8].

При этом, в соответствии с выводами National Lung Health Education Program Executive Committee, процент больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ) и имеющих сопутствующие БЛЗ, соответствует общей популяции, в то время как более трети больных БА (и ХОБЛ) имеют сопутствующую ГБ [9]. В моменты обострения БЛЗ количество лиц, нуждающихся в гипотензивной терапии, еще более возрастает. Таким образом, БЛЗ с обструктивным синдромом следует рассматривать как самостоятельный фактор риска возникновения и ухудшения течения АГ и, возможно, ее прогноза.

БА занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваний легких с обструктивным синдромом. По данным мета-анализа, проведенного Eagan и соавт. (2005), около 6 % взрослого населения мира страдает БА [15], при этом и отечественные, и зарубежные исследователи отмечают продолжающийся рост заболеваемости [8–9].

Распространенность БА в различных регионах нашей страны, по материалам 10 Национального конгресса по болезням органов дыхания, варьирует от 2,6 до 20,3 % [16]. До сих пор ежегодная смертность от БА во всем мире сохраняется на достаточно высоком уровне [17], ¼ обращений в службу скорой медицинской помощи связана с некупирующимися приступами БА [18].

Нами проанализированы 6866 амбулаторных карт пациентов с БА, обратившихся в НКО ГНЦ Института иммунологии ФМБА России в 2002–2004 гг. Из них 24,1 % (1655 человек) имели сопутствующую ГБ, и только 32,38 % из них (536 человек) получали какую-либо (в том числе неадекватную) гипотензивную терапию.

Рисунок 1. Распределение людей, имеющих гипертоническую болезнь и бронхиальную астму

Примечания: БА — бронхиальная астма; ГБ — гипертоническая болезнь.

Рисунок 2. Количество больных, получавших гипотензивную терапию

Так, оказалось, что **67,6 % пациентов не получали гипотензивную терапию** (подчеркнуто авторами).

После проведения анализа гипотензивной терапии, получаемой больными, было выявлено, что цифры целевого артериального давления (АД) были достигнуты лишь у трети пациентов (рис. 2).

Более подробное представление о характеристике больных, имеющих сочетание БА и ГБ, и особенностях проводимой гипотензивной терапии удалось получить при изучении 500 амбулаторных карт.

Обращает на себя внимание преобладание женщин (они составили 64 %), возможно, это связано с более частым обращением за медицинской помощью. По степени тяжести БА мужчины и женщины были сопоставимы, хотя у женщин недостоверно чаще встречались тяжелые формы БА (4,4 % по отношению к 3,4 % у мужчин).

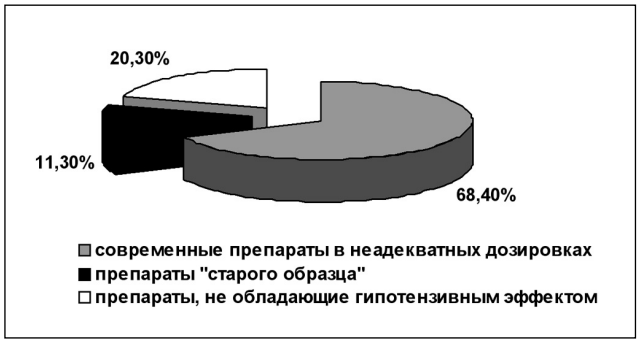
У 2/3 пациентов, получавших какую-либо терапию для коррекции АД, оно оставалось повышенным. Это было связано с рядом причин.

1. 68,4 % из всех пациентов с некорригированным АД на фоне гипотензивной терапии получали лечение современными лекарственными средствами. Неэффективность лечения в данном случае была связана с применением неадекватных доз препаратов, использовавшихся в качестве базисной терапии. Так, имел место прием короткодействующих препаратов 1 раз в сутки или прием гипотензивных средств в дозах ниже среднетерапевтических и целевых.

2. 11,3 % пациентов в качестве базисной терапии получали «препараты старого образца», с недоказанным профилем эффективности и безопасности (адельфан, клофелин и другие).

3. 20,3 % больных для коррекции повышенного АД принимали препараты, не обладающие прямым гипотензивным эффектом (андипал, но-шпа, баралгин и другие) (рис. 3.)

Рисунок 3. Причины неэффективности антигипертензивной терапии у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией



В соответствии с этими данными контроль над сопутствующей АГ у больных БА был крайне низким. Зачастую это объясняется опасениями больного и врача, связанными с влиянием гипотензивных средств на течение БА. Кроме того, имеется явная тенденция к лечению так называемого приоритетного заболевания, имеющегося у больного, в данном случае БА, что в немалой степени объясняется и наличием медико-экономических стандартов.

Наличие БА и ХОБЛ определяет особенности течения ГБ, поскольку при данных заболеваниях в повышение АД вносит вклад так называемый пульмоногенный

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ИМЕЮЩИХ СОЧЕТАНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (по результатам анализа 500 амбулаторных карт пациентов)

Пол / Характеристика	Мужчины (n = 180)	Женщины (n = 320)
Возраст, лет	58 (30–76)	64 (38–79)
Среднетяжелая БА, %	58,5	63,7
Легкая БА, %	38,1	31,5
Тяжелая БА, %	3,4	4,8
Атопия, %	70,6	78,4
САД в момент посещения врача, мм рт. ст.	158,4 (110–210)	165,2 (120–200)
ДАД в момент посещения врача, мм рт. ст.	94,3 (70–120)	92,1 (70–120)

Примечания: БА — бронхиальная астма; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

компонент — подъем АД в момент приступа удушья или увеличения бронхиальной обструкции. Это приводит к изменению профиля артериального давления, который зачастую может иметь вид кривых «non-dipper» и «night-picker» [5]. Поэтому в дневное время показатели «офисного» АД могут соответствовать целевым значениям, и гипотензивная терапия в течение длительного времени не назначается.

Учитывая особенности изменений в организме, связанные с БА, течение ГБ усугубляется также влиянием следующих факторов: артериальной гипоксемии, гиперкапнии, нарушения гемодинамики в малом круге кровообращения, микроциркуляторных (повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов) и гемореологических нарушений (эритроцитоз), наблюдающихся во время обострений или постоянных на фоне тяжелого течения БА и ХОБЛ [5, 18].

В настоящее время объективных данных о процентном составе больных АГ с сопутствующей БА нет, однако, по результатам единичных публикаций, около 30 % больных БА страдают ГБ [4].

Как было сказано выше, заболевания легких сами по себе являются независимым фактором риска развития кардиоваскулярных болезней, в том числе системной АГ. Подобная коморбидность при всей ее практической значимости имеет неоднозначную трактовку относительно патогенетической связи между АГ и БЛЗ с обструктивным синдромом.

В настоящее время существуют 2 точки зрения на сочетание данных болезней. Первая рассматривает сосуществование двух заболеваний, развивающихся под воздействием различных факторов риска, патогенетически не связанных между собой, то есть речь идет о сочетании двух независимых болезней. Вторая — патогенетическую связь между ними. В таком случае АГ развивается на фоне уже имеющегося БЛЗ, то есть АГ является следствием основного заболевания. Это и дает возможность рассматривать АГ у данной категории пациентов, как симптоматическую [5, 14]. Однако попытка выделения пульмоногенной АГ до сих пор вызывает множество споров.

Альвеолярная гипоксия у больных БЛЗ вызывает вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых механизмов. Прямой эффект гипоксии связан с развитием деполяризации гладкомышечных клеток сосудов и их сокращением. Непрямым механизмом гипоксической вазоконстрикции является воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины, продукция которых значительно повышается в условиях гипоксии. Гиперкапния и ацидоз также приводят к спазму гладких мышц сосудов, однако, предполагается, что в основе этого лежит не прямая вазоконстрикция, а повышение сердечного выброса [19].

Немаловажную роль в формировании АГ играет дисфункция эндотелия различного генеза. Хроническая гипоксемия приводит к повреждению сосудистого эндотелия, что сопровождается снижением продукции релаксирующих факторов, в том числе простациклина, простагландина E_2 и оксида азота (NO). Особое значение придается недостаточности синтеза оксида азота [20–21]. Синтез эндогенного NO регулируется NO-синтазой, которая постоянно экспрессируется на эндотелиальных клетках. Гипоксемия приводит к нарушению продукции и высвобождения NO [22]. Необходимо отметить, что дисфункция эндотелия у больных БА и ХОБЛ связана не только с гипоксемией, но также с хроническим воспалением. R. Zieche и соавт. показали, что хроническое воспаление приводит к значительному снижению экспрессии NO-синтазы и, следовательно, продукции NO.

К усугублению ГБ у больных БЛЗ также приводит ремоделирование стенок сосудов, характеризующееся пролиферацией медии, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции [23].

Полицитемия, являющаяся следствием хронической артериальной гипоксемии, также является не зависимым от гипоксемии фактором, приводящим к увеличению вязкости крови, сопротивления в сосудистом русле и повышения давления в легочной артерии [24]. Кроме того, нельзя не упомянуть и о влиянии высокой амплитуды отрицательного инспираторного внутригрудного давления [25].

Как бы то ни было пациенты, страдающие ГБ и БА, — это популяция больных, имеющих два заболевания, способных снизить их качество жизни и уменьшить ее продолжительность. Поэтому необходимо проводить адекватное лечение обоих заболеваний, рационально подходя к выбору базисной терапии.

Лечение больных с сочетанной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией является одной из актуальных проблем современной медицинской практики. Общеизвестно, что препараты, использующиеся для лечения БА, оказывают отрицательное действие на сердечно-сосудистую систему.

Так, ингаляционные бета-2-агонисты, являющиеся препаратами первой необходимости для больных БА, а в период обострения применяемые в чрезвычайно высоких дозах, способствуют повышению системного АД.

Системные глюкокортикостероиды (ГКС), являющиеся основой терапии обострений БА, согласно глобальной стратегии лечения и профилактики БА GINA [26], имеют прямой вазоконстрикторный эффект и неизбежно приводят к усугублению ГБ. Кроме непосредственного влияния на тонус сосудов, при применении системных ГКС происходит задержка жидкости, увеличение массы тела, что также приводит к увеличению системного АД [27]. При этом согласно согласительному документу доза ГКС, рекомендуемая в момент обострения, составляет от 3 до 12 таблеток в сутки в пересчете на преднизолон для человека весом 60 кг (0,5–1 мг/кг) [26].

В свою очередь препараты, используемые для коррекции АД, могут оказывать неблагоприятное воздействие на биомеханику дыхания в целом и течение БА в частности [4–5, 7].

При принятии решения о назначении гипотензивного препарата больным БА необходимо руководствоваться несколькими принципами. Гипотензивный препарат должен отвечать следующим требованиям [4]:

- отсутствие негативного влияния на бронхиальную проводимость;
- отсутствие клинически значимого гипокалиемического эффекта;
- отсутствие прокашлевого эффекта;
- отсутствие взаимодействия с бронхолитическими препаратами.

Более того, желательными свойствами гипотензивного препарата для больных БА являются:
- уменьшение легочной гипертензии;
- снижение агрегации тромбоцитов;
- положительное влияние на эндотелий.

Представители многих классов антигипертензивных средств имеют возможное отрицательное влияние на течение БА.

Диуретики — один из наиболее распространенных классов гипотензивных препаратов. Их отличает высокая эффективность, хорошая переносимость, доказанное положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость, низкая или умеренная стоимость. Клиническая ценность диуретиков при сравнении с новыми классами гипотензивных средств подтверждена в ряде многоцентровых клинических исследований. Однако рандомизированных многоцентровых исследований по лечению АГ у больных БА препаратами этого класса не проводилось [7].

Более того, существует также и риск возникновения нежелательных эффектов при применении диуретиков у больных БА. В первую очередь к таким эффектам относится гипокалиемия, которая может негативно влиять на работу дыхательной мускулатуры, приводя к прогрессированию дыхательной недостаточности, особенно у больных с тяжелым течением БЛЗ. Угроза развития гипокалиемии возрастает при сочетанном применении диуретиков и бета-2-агонистов, которые способствуют поступлению калия в клетку, дополнительно снижая его концентрацию в плазме крови. Использование ГКС системного действия усиливает экскрецию калия с мочой [8].

Другим не менее важным побочным действием при применении диуретиков является сгущение крови, особенно в условиях уже имеющегося вторичного эритроцитоза. Кроме этого, при проведении мочегонной терапии может развиться метаболический алкалоз, который у больных с БА и ХОБЛ тяжелого течения (с дыхательной недостаточностью) может приводить к угнетению дыхательного центра и ухудшению показателей газообмена.

Данные побочные эффекты, безусловно, более характерны для петлевых диуретиков. Поэтому предпочтительным в данном случае становится использование тиазидных производных [7]. Однако даже тиазидоподобный индапамид-ретард может привести к гипокалиемии, а также способен наруша ть продукцию слизи, ухудшая реологические свойства мокроты, что становится особенно важным в периоды обострения БЛЗ.

Таким образом, мочегонные препараты следует с осторожностью применять для лечения ГБ у больных БА.

β-Адреноблокаторы (БАБ) являются большой группой гипотензивных препаратов с доказанной эффективностью, безопасностью, положительным влиянием на продолжительность жизни, особенно у больных с осложненным течением ГБ [28–29]. Они могут использоваться в качестве гипотензивных средств как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиками, дигидропиридиновыми антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Данная группа препаратов является первой линией гипотензивных лекарственных средств при наличии стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, при тахиаритмии, сердечной недостаточности.

Учитывая наличие сродства к бета-2-адренорецепторам, БАБ, конкурентно взаимодействуя с рецептором, вызывают бронхоспазм и препятствуют лечебному эффекту бета-2-агонистов. Дозу препарата, способную вызвать бронхоспазм, а также его тяжесть предсказать практически невозможно. Иногда достаточным для его развития (даже у больных с БА среднетяжелого течения) может быть минимальное количество препарата (например, глазные капли, содержащие БАБ, используемые при лечении глаукомы).

Учитывая известное влияние БАБ на бета-2-рецепторы мускулатуры бронхов, а также их конкурентное взаимодействие с бета-2-агонистами, использование данной группы гипотензивных препаратов в течение длительного времени являлось абсолютным противопоказанием к применению у больных, страдающих обструктивными заболеваниями легких, особенно БА.

С появлением БАБ селективного действия ситуация несколько изменилась. Все больше данных появляется о том, что использование селективных БАБ в невысоких дозах возможно у больных БА [30].

Для решения вопроса о возможности применения БАБ у больных БА был проведен целый ряд многоцентровых рандомизированных исследований, целью которых явилась оценка влияния селективных и неселективных БАБ на параметры функции легких у больных ХОБЛ и БА. Данные этих исследований, проведенных за последние 20 лет, представлены в мета-анализе, проведенном Cazzola и соавт. (2002).

В исследованиях было показано, что и кардиоселективные БАБ имеют различное влияние на биомеханику дыхания. Так, например, по данным Braat и соавт., атенолол в меньшей степени, чем метопролол вызывал изменение пиковой объемной скорости выдоха (ПОСВ), объема форсированного выдоха ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и др. показателей.

Необходимо отметить, что по результатам мета-анализа, проведенного Salpeter и соавт. (2002), в большинстве исследований изучается влияние БАБ только на изменение $ОФВ_1$ и ответа на использование ингаляционных бета-2-агонистов [31], в то время как влияние на гиперреактивность бронхов у больных ХОБЛ и БА является предметом единичных исследований [32], хотя выраженная гиперреактивность бронхов связана с увеличением смертности у данной категории больных [33]. Следует отметить, что гиперреактивность бронхов при БА значительно выше, чем при ХОБЛ с не полностью обратимой бронхообструкцией, поэтому применение БАБ в качестве терапии у больных БА является еще более спорным вопросом.

По данным мета-анализа, проведенного Cazzola и соавт. (2002), отсутствие влияния на проходимость дыхательных путей и ответ на короткодействующие бронхолитики нивелировалось с увеличением дозы препарата. Это связано с тем, что селективность препаратов не абсолютна, а у кардиоселективных БАБ имеется сродство и к β-2-рецепторам, которое проявляется при определенной концентрации лекарственного средства. Более того, разброс терапевтического индекса селективности индивидуален и не поддается прогнозированию у различных пациентов [7]

Таким образом, назначение кардиоселективных БАБ у больных ХОБЛ возможно [30], а у больных БА и неосложненной ГБ применение препаратов данного класса следует избегать [7]. Тем не менее в связи с положительным влиянием на продолжительность жизни больных, имеющих сердечно-сосудистые осложнения (особенно перенесенный инфаркт миокарда), а также при неэффективности применения других групп гипотензивных препаратов, применение кардиоселективных БАБ в ряде случаев возможно и у больных БА, но в невысоких дозах, начиная с минимальных, и на фоне адекватной ингаляционной базисной терапии под тщательным контролем врача [34].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) более 20 лет с успехом используются для коррекции АГ у больных с различной сопутствующей патологией. За это время иАПФ, несмотря на появление новых групп гипотензивных препаратов, остаются средствами первой линии в лечении АГ. Это связано с тем, что, по данным проведенных исследований, иАПФ обладают важными положительными эффектами, к которым относятся: эффективное снижение АД, уменьшение гипертрофии миокарда, нефропротективное действие, улучшение диастолической функции миокарда, переносимости физических нагрузок, положительное влияние на функцию эндотелия, уменьшение оксидантного стресса и другие. Применение иАПФ достоверно снижает риск развития повторного инфаркта миокарда и повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Одним из побочных эффектов, ограничивающих назначение иАПФ, является кашель. Кроме изменения метаболизма брадикинина, ответственного за появление данного симптома, иАПФ повышают концентрацию и других провоспалительных агентов в легочной ткани — субстанции Р и нейрокинина А. Это в свою очередь приводит к возрастанию уровня простагландинов I_2, E_2. Субстанция Р сама по себе, так же как и простагландины, является потенциальным бронхоконстриктором и, как предполагается, является нейрохимическим медиатором, вызывающим кашель. Появление кашля имеет особое значение у больных с бронхолегочной патологией, так как является одним из ключевых симптомов основного заболевания.

Ранее считалось, что применение иАПФ у больных с БА не только способствует возникновению кашля, но может приводить к утяжелению БА и даже индуцировать ее развитие [35–37]. Тем не менее по результатам последних исследований больные с сопутствующими обструктивными болезнями легких не являются группой повышенного риска развития кашля или бронхообструкции на фоне терапии иАПФ и доля больных с возникновением кашля сопоставима с общей популяцией [38]. Несмотря на это, нередко связь возникшего кашля с приемом препарата у больных БЛЗ длительное время остается нераспознанной, ошибочно трактуется больным и врачом как обострение заболевания и приводит к необоснованному увеличению дозы базисной терапии.

Объективно оценить влияние иАПФ на течение БА и ХОБЛ при проведении рандомизированных исследований весьма затруднительно. Кашель может развиться спустя недели и даже месяцы после начала терапии иАПФ, а ингаляционная базисная терапия (иГКС, β-агонисты) может длительно маскировать клиническую картину [7].

По данным мета-анализа, проведенного Cazzola и соавт. (2002), в связи с недостаточным количеством контролируемых исследований, небольшой выборкой больных, недостаточной длительностью наблюдения данные относительно применения иАПФ при сопутствующей ХОБЛ и БА до настоящего времени весьма противоречивы [7].

В последнее время широкое применение при непереносимости иАПФ нашли **антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТ II)**. В связи с отсутствием влияния на метаболизм брадикинина не наблюдается такого побочного эффекта, как кашель. Однако и эффективность их в отношении снижения АД несколько ниже по сравнению с иАПФ (возможно, за счет отсутствия эффекта брадикинина). По данным Cazzola и соавт. (2002), в связи с отсутствием достаточного количества контролируемых рандомизированных исследований назначение антагонистов рецепторов АТ II для лечения ГБ у лиц с сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями соответствует критерию доказательности С [7].

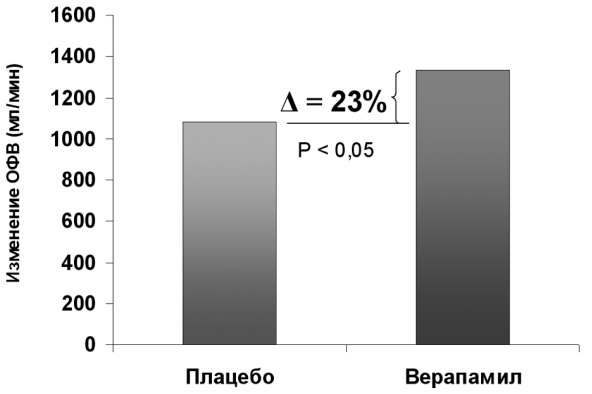
Антагонисты кальция (АК) — большой класс гипотензивных препаратов с доказанным гипотензивным эффектом и хорошей переносимостью. Как известно, группа блокаторов кальциевых каналов неоднородна. Выделяют две основные группы АК: дигидропиридиновые (нифедипин, амлодипин и другие) и недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем).

АК длительное время являются средством выбора для коррекции АД у больных, страдающих обструктивными заболеваниями легких, в частности БА. Они являются гипотензивными препаратами, эффективными в равной степени у лиц разных возрастов и расовой принадлежности. Они улучшают функцию эндотелия, предотвращают развитие атеросклероза коронарных артерий, обладают вазодилатирующим действием, уменьшают гипертрофию миокарда, не влияют на уровень глюкозы и метаболизм липидов [5, 39].

Блокаторы кальциевых каналов являются золотым стандартом лечения больных с сочетанием АГ и БЛЗ. Это связано не только с отсутствием отрицательного влияния на бронхиальное дерево, но и с тем, что по данным ряда авторов АК улучшают бронхиальную проходимость, уменьшают гиперреактивность бронхов [5–7]. В плацебо-контролируемом исследовании Fogari и соавт. (1987)

оценивалось влияние Изоптина СР на АД и функцию внешнего дыхания у пациентов с АГ и БА. Измерения проводились непосредственно перед назначением препарата, а также повторно, через 4 недели терапии [43]. Результаты показали, что Изоптин СР не только эффективно снижал АД, но и значительно (на 23 %, $p < 0,05$) увеличивал ОФВ после ингаляции сальбутамолом в сравнении с группой плацебо (рис. 4).

Рисунок 4. Увеличение объема форсированного выдоха у пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией на фоне приема плацебо или Изоптина СР



**Адаптировано из: Fogari R. et al, In: Fleckenstein A, Laragh JH (eds.) 'Hypertension — The Next Decade: Verapamil in Focus'. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987, p. 229–232.*

Примечания: ОФВ — объем форсированного выдоха.

n = 17, длительность лечения составила 4 недели. В группе Изоптина СР после ингаляции сальбутамола получено достоверное увеличение ОФВ по сравнению с группой, получавшей плацебо. До ингаляции в группе плацебо и верапамила данные ОФВ не различались.

Данные о положительном бронходилатирующем эффекте имеются как для верапамила, так и для дигидропиридиновых АК. В меньшей степени способностью к бронходилатации обладает дилтиазем [5]. Кроме того, блокаторам кальциевых каналов, по данным Карпова Ю.А. и соавт. (2003), присуща слабая антиагрегантная активность [27].

Дигидропиридиновые АК обладают сравнимым с иАФП и мочегонными гипотензивным эффектом, но приводят к учащению сердечного ритма, что на фоне использования бронхолитических средств нежелательно. Поэтому Верапамил (Изоптин СР), урежающий повышенную частоту сердечных сокращений, становится предпочтительным препаратом для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ и БА. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показана способность верапамила как предотвращать, так и уменьшать уже существующую бронхоконстрикцию, развившуюся в ответ на воздействие гистамина [42].

Легочная гипертензия, характеризующаяся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, может приводить к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [40]. Развитие легочной гипертензии у больных ХОБЛ обусловливает назначение АК как препаратов выбора, поскольку, наряду с гипотензивными свойствами, они, по данным некоторых авторов, обладают возможным бронходилатирующим действием [5] и способностью снижать давление в легочной артерии за счет расширения сосудов малого круга [19, 27].

В то же время большие дозы препаратов данной группы, изменяя вентиляционно-перфузионные соотношения вследствие подавления компенсаторной вазоконстрикции [27], могут привести к усугублению артериальной гипоксемии, связанной с дилатацией легочных сосудов в плохо перфузируемых зонах легких.

Учитывая возможное положительное влияние данной группы антигипертензивных средств на бронхиальную проходимость и реактивность, возможность уменьшения признаков легочной гипертензии, небольшое количество побочных эффектов и хорошую переносимость, по результатам мета-анализов, проведенных Cazzola и соавт. (2002) и Dart и соавт. (2003), АК являются группой гипотензивных препаратов первой линии в лечении АГ у больных БЛЗ.

Данные проведенного анализа источников доступной литературы показали следующее:

1. Эффективность применения диуретиков у больных с сочетанием АГ и БА не доказана, следовательно, препараты данной группы не являются средствами первой линии гипотензивных средств при АГ на фоне БА.

2. Кашель (от незначительного до выраженного) при назначении иАПФ приводит к необоснованному усилению базисной терапии и снижает приверженность больных с БА и АГ к антигипертензивному лечению иАПФ.

3. БАБ увеличивают бронхиальное сопротивление и не рекомендуются в качестве средства выбора гипотензивного препарата у больных БА. Только определенные состояния (сопутствующая кардиальная патология) могут стать причиной рассмотрения вопроса о возможном их назначении. При необходимости их назначения (неэффективность других классов гипотензивных средств, кардиальная патология, требующая назначения БАБ) кардиоселективные БАБ следует назначать под тщательным контролем БА, не забывая о том, что селективность уменьшается с увеличением дозы препарата.

4. По данным ряда исследований, АК снижают бронхиальную реактивность, давление в легочной артерии, имеют хорошую переносимость. Недигидропиридиновые АК (верапамил СР), помимо вышеуказанных эффектов, урежают повышенную частоту сердечных сокращений, что важно для пациентов с БА и ХОБЛ, принимающих адреномиметики. Поэтому, несмотря на ограниченное количество данных по применению данной группы препаратов у больных с БА, АК (прежде всего верапамил СР) остаются препаратами первого выбора для лечения АГ у больных БА и ХОБЛ.

Таким образом, лечение больных с сочетанием БА и ГБ является сложной задачей и требует дополнительных исследований для оценки эффективности и безопасности применения различных групп лекарственных средств. К сожалению, многие антигипертензивные препараты, используемые в общей практике, обладают эффектами, ограничивающими их применение у больных с брон-

хообструктивными заболеваниями, в частности БА. На основании текущих клинических данных наиболее предпочтительным для контроля АД у больных с сочетанием АГ и БА является использование препаратов класса АК, преимущественно недигидропиридинового ряда, таких как Изоптин СР (верапамил в форме замедленного высвобождения, фармацевтическая компания Эбботт).

Литература

1. Prugger C, Heuschmann PU, Keil U. Epidemiology of Hypertension in Germany and Worldwide. Herz. 2006 Jun;31(4):287–93.

2. Chockalinham A, Campbell NR, Fodor JG. Worldwide epidemic of hypertension. Can J Cardiol. 2006 May 15;22(7):553–5.

3. Доклад комитета экспертов ВОЗ. Борьба с артериальной гипертонией — Женева; 1997. с. 862.

4. Федосеев Г.Б., Ровкина Е.И., Рудинский К.А., Филлипов А.А. Коррекция повышенного артериального давления антагонистами кальция у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. Новые Санкт-Петербургские ведомости. 2002;4(4):35–7.

5. Дворецкий Л.И., ММА им. Сеченова. «Артериальная гипертония у больных ХОБЛ». РМЖ. 2003;11(28):21–8.

6. Маколкин В.И. Особенности лечения артериальной гипертензии в различных клинических ситуациях. РМЖ. 2002;10(17):12–7.

7. Cazzola M, Noschese P, D`Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated hypertension in patients with airway dysfunction. Chest. 2002 Jan;121(1):230–41.

8. Dart RA, Gollub S, Lazar J, Nair C, Schroeder D, Woolf SH. Treatment of Systemic Hypertension in Patients With Pulmonary Disease. Chest. 2003;123:222–43.

9. National Lung Health Education Program Executive Committee. Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. Chest. 1998;113:123–59.

10. Демихова О.В., Дегтярева С.А. «Хроническое легочное сердце: применение иАПФ». Лечащий врач. 2000;7:24–6.

11. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001;9(1):9–35.

12. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(5):1256–76.

13. Murtagh E, Heaney L, Gingles J, Shepherd R, Kee F, Patterson C, et al. Prevalence of obstructive lung disease in a general population sample: the NICECOPD study. Eur J Epidemiol. 2005;20(5):443–53.

14. Чазова И.Е. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких. Consilium Medicum. 2006;8(5). [Электронный источник] http://www.consilium-medicum.com.

15. Eagan TM, Brogger JC, Eide GE, Bakke PS. The incidence of adult asthma: a review. Int J Tuberc Lung Dis. 2005 Jun;9(6):603–12.

16. Руководство для практических врачей. //под ред. акад. РАМН, проф. Р.М.Хаитова. М.: МЕДпресс-информ; 2002. 624 с.

17. Morbidity and Mortality Report, National Center for Health Statistics (NCHS), U.S. CDC, 2003.

18. Homa DM, Mannino DM, Lara M.Asthma Mortality in U.S. Hispanics of Mexican, Puerto Rican, and Cuban Heritage, 1990–1995. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2000;161:504–9.

19. Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и соавт. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. РМЖ. 2003;9:535–8.

20 Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2004;6(1). [Электронный источник] http://www.consilium-medicum.com.

21. Siddons TE, Asif M, Higenbottam TW. Therapeutic role of Nitric Oxide in respiratory disease. Medscape. 2000;4(2). [Электронный источник]

22. Avdeev SN, Tsareva NA, Nekludova GV, Chuchalin AG. Inhaled nitric oxide in patients with acute cor pulmonale due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;22(suppl.45):269.

23. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, Stiebellehner L, Petkov V, Schenk P, et al. Controlled prospective randomized trial on the effects on pulmonary haemodynamics of ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. Thorax. 2003;58:289–93.

24. Nakamura A, Kasamatsu N, Hashizume I, Shirai T, Hanzawa S, Momiki S, et al. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. Respiration. 2000;67:502–6.

25. Weitzenblum E., Chaouat A. Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxemia is required? Eur Respir J. 2001;18:251–3.

26. GINA. The Global Burden of Asthma Report. 2006.

27. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Особенности лечения артериальной гипертонии при хронических обструктивных заболеваниях легких. Рус. мед. журн. 2003;11(14):1048–51.

28. Glaab T, Weiss T. Use of beta blockers in cardiovascular disease and bronchial asthma/COPD. Ivternist (Berl). 2004 Feb;45(2):221–7.

29. Prichard BN, Cruickshank JM, Graham BR. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. Blood Press. 2001;10(5–6):366–86.

30. Терещенко С.Н. β-блокаторы у больных с относительными противопоказаниями к их применению. Журн. серд. недост. 4(1):55–56.

31. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective β-blockers in patients with reactive airway disease: meta-analysis. Ann Intern Med. 2002;137,715–25.

32. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental effects of β-blockers in COPD. Chest. 2005;127:818–24.

33. Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. Lancet. 2000;356:1313–7.

34. Au DH, Bryson CL, Fan VS, Udris EM, Curtis JR, McDonell MB, et al. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med. 2004 Dec 15;117(12):925–31.

35. Lacourcière Y, Lefebvre J, Nakhle G, Faison EP, Snavely DB, Nelson EB. Association between cough and angiotensin converting enzyme inhibitors vs angiotensin II antagonists: the design of a prospective, controlled study. J Hypertens. 1994;12:S49–53.

36 Semple PF, Herd GW. Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin-converting enzyme. N Engl J Med. 1986;314:61/

37 Popa V. Captopril-related (and induced?) asthma. Am Rev Respir Dis. 1987;136,999–1000.

38. Packard KA, Wurdeman RL, Arouni AJ. ACE inhibitor-indused bronchial reactivity in patients with respiratory dysfunction. Ann Pharmacother. 2002 Jun;36(6):1058–67.

39 Руководство по кардиологии. //под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова, Ю.М. Позднякова. Москва. 2002; том 2.

40 Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.Современные подходы к лечению пациентов с легочной гипертензией в свете рекомендаций Европейского Общества кардиологов. Consilium Medicum. 2005;7(11). [Электронный источник] http/www.//media/consilium/05_11/957.shtml.

41. Шустов С.Б., Барсуков А.В. Артериальная гипертензия в таблицах и схемах. Диагностика и лечение. СПб: «Элби-СПб»; 2002. 96 с.

42. Deal EC, Cherniack AD, Eberlin LB. Effects of verapamil on histamine-and carbachol-induced contraction of pulmonary tissues in vitro. Chest. 1984;86;762–6.

43. Fogari R. et al.: Fleckenstein A, Laragh JH (eds.) ‘Hypertension — The Next Decade: Verapamil in Focus’. Churchill Livingstone, Edinburgh; 1987. p. 229–232.