

Григорьева Н. Ю.^{1,2}, Королева М. Е.¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород, Россия

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО БЛОКАТОРА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция эндотелия, азилсартана медоксомил, фозиноприл.

Ссылка для цитирования: Григорьева Н. Ю., Королева М. Е. Выбор оптимального блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с сочетанием артериальной гипертонии и хронической обструктивной болезни легких. Кардиология. 2018;58(8):50–57.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнение гипотензивного и плейотропного эффектов блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) азилсартана медоксомила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) фозиноприла у больных с сочетанием артериальной гипертонии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). *Материалы и методы.* В открытое исследование включены 49 больных АГ 1-й и 2-й степени повышения артериального давления (АД) с сопутствующей ХОБЛ. Исходно все пациенты получали антигипертензивную терапию диуретиком гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут и различными ингибиторами АПФ, однако целевые уровни АД не были достигнуты, поэтому эти ингибиторы АПФ у всех пациентов были отменены. Методом закрытых конвертов пациенты разделены на 2 группы. В качестве основного антигипертензивного препарата больным 1-й группы назначен БРА азилсартана медоксомила, 2-й группы – ингибитор АПФ фозиноприл. Всем больным в динамике проведено суточное мониторирование АД (СМАД), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), измерение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА), а также изучена функция эндотелия инструментальными и лабораторными методами. *Результаты.* Через 4 нед лечения азилсартана медоксомилом у 20 (87%) больных удалось достичь целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.), а к 2-му месяцу АД нормализовалось у всех больных. Уже через 4 нед СМАД показало достоверное снижение вариабельности систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), а по данным доплер-эхокардиографии (доплер-ЭхоКГ), у 16 (70%) пациентов наблюдалось снижение СрДЛА. Через 4 нед лечения ЭЗВД увеличилась до $9,5 \pm 1,7\%$, а к 6-му месяцу – до $11,9 \pm 1,1\%$. При исследовании ФВД через 6 мес выявлено достоверное увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду до $69,06 \pm 16,18\%$ от должной величины ($p < 0,05$ по сравнению с исходным). Через 4 нед лечения фозиноприлом в дозе 20 мг у 22 (85%) больных удалось достичь целевого уровня АД. Через 2 мес лечения АД нормализовалось у 23. Оставшимся 3 больным увеличили дозу до 40 мг, и к 3-му месяцу лечения АД у всех больных достигло нормы. Через 4 нед лечения СМАД показало достоверное снижение вариабельности САД и ДАД, у 15 (58%) пациентов наблюдалось уменьшение СрДЛА. Изменений бронхолегочной системы при лечении фозиноприлом выявлено не было. *Заключение.* При лечении больных АГ в сочетании с ХОБЛ азилсартана медоксомила в большей степени, чем фозиноприл, оказывает положительное влияние на профиль АД. Кроме того, при назначении азилсартана медоксомила в большей степени реализуются плейотропные эффекты.

Grigoryeva N. Yu.^{1,2}, Koroleva M. E.¹

¹ Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² City clinical hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia

CHOICE OF AN OPTIMAL BLOCKER OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN PATIENTS WITH CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Keywords: arterial hypertension; chronic obstructive pulmonary disease; endothelial dysfunction, azilsartan medoxomil; fosinopril.

For citation: Grigoryeva N. Yu., Koroleva M. E. Choice of an Optimal Blocker of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Patients With Concomitant Arterial Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Kardiologiya. 2018;58(8):50–57.

SUMMARY

Objective: to compare hypotensive and pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker (ARB) azilsartan medoxomil (AM) and angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) fosinopril in patients with concomitant arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Materials and methods.* We included in this open study 49 patients with concomitant stage

I–II АН and COPD. Initially all patients received hydrochlorothiazide (12.5 mg/day) and various ACEI but target blood pressure levels were not achieved, and these ACEI were withdrawn. By method of closed envelopes, the patients were divided into 2 groups. Patients of group 1 were given ARB AM, of group 2 – ACEI fosinopril. Methods of investigation were repetitive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), spirometry, measurement of mean pulmonary artery pressure (mPAP), study of endothelial function by instrumental and laboratory methods. *Results.* After 4 weeks of treatment with AM target BP level (<140/90 mm Hg) was achieved in 20 patients (87%), by month 2 BP was normalized in all group 1 patients. After 4 weeks ABPM showed significant decrease of variability of systolic and diastolic BP, according to Doppler echocardiography mPAP lowered in 16 patients (70%), endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) rose up to $9.5 \pm 1.7\%$. By month 6 EDVD rose up to $11.9 \pm 1.1\%$. Spirometry after 6 months revealed significant increase of forced expiratory volume in the first second (FEV1) up to $69.06 \pm 16.18\%$ of predicted value ($p < 0.05$ compared to baseline). After 4 weeks of treatment with fosinopril (20 mg/day) target BP was achieved in 22 patients (85%). In 2 months BP normalized in 23 patients. In 3 remaining patients the dose was increased up to 40 mg/day and on month 3 BP became normal in all patients. After 4 weeks of treatment ABPM showed significant decrease of variability of systolic and diastolic BP, in 15 patients we observed lowering of mPAP. However, no changes of bronchopulmonary system were observed during treatment with fosinopril. *Conclusion.* Treatment of patients with АН combined with COPD with AM compared with treatment with fosinopril produced greater positive effect on BP profile. In addition, choice of AM was associated with greater degree of realization of pleiotropic effects.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) колеблется от 6,8 до 76,3%, составляя в среднем 34,3% [1–3]. Согласно последним данным, одним из основных механизмов формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний в рамках системных проявлений ХОБЛ является дисфункция эндотелия [1–3]. Ее выраженность влияет на тяжесть и скорость прогрессирования сердечной и дыхательной недостаточности (ДН) [3, 4]. Следовательно, при назначении терапии больным указанной категории должно учитываться ее положительное влияние и на функцию эндотелия.

До настоящего времени нет крупных рандомизированных исследований по оценке влияния гипотензивной терапии на «суррогатные» и «жесткие» конечные точки у больных с сочетанной патологией – АГ и ХОБЛ. Тем не менее хорошо известно, что некоторые гипотензивные средства способны повышать тонус мелких и средних бронхов, ухудшая тем самым вентиляцию легких, поэтому их назначения следует избегать при ХОБЛ [5].

При обструкции бронхов в сочетании с АГ наблюдается высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Усиление функции РААС возможно как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно – через активацию симпатико-адреналовой системы. Помимо гипоксии причиной повышения артериального давления (АД) могут служить резкие колебания внутригрудного давления, возникающие во время эпизодов кашля.

Активация РААС у больных АГ и ХОБЛ обуславливает необходимость назначения лекарственных препаратов, подавляющих ее активность, прежде всего ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Их комбинация во всем мире признана нерациональной (исследования VALIANT, ONTARGET и др.) [4, 6], поэтому перед врачом стоит проблема выбора между этими двумя классами лекарств.

У больных АГ и ХОБЛ доказаны такие положительные эффекты ингибиторов АПФ, как снижение давления в легочной артерии, кардио- и вазопротекция, бронходилатация [1]. Однако брадикининовый кашель, который возможен при применении лекарственных препаратов этого класса, ограничивает их использование [4, 6].

Среди положительных эффектов БРА наряду с влиянием на легочную гемодинамику и функцию внешнего дыхания (ФВД) следует отметить более селективную, чем у ингибиторов АПФ, блокаду РААС, а также отсутствие влияния на другие нейрогуморальные системы (нет брадикининового кашля) [4, 6]. Кроме того, существуют данные, что БРА обеспечивают лучший, чем ингибиторы АПФ, контроль АД у больных ХОБЛ [6].

Таким образом, в настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, какому блокатору РААС (ингибитору АПФ или БРА) следует отдать предпочтение для коррекции АД у больного с ХОБЛ.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось сравнение гипотензивного и плеiotропных эффектов БРА азилсартана медоксомила и ингибитора АПФ фозиноприла у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Материалы и методы

Диагноз АГ устанавливали на основании общепринятых критериев [4, 6]. Диагноз ХОБЛ определяли в соответствии с признаками, изложенными в Международной программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2017) [7]. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 80 лет, имеющих АГ 1–2-й степени и сопутствующую ХОБЛ легкой и средней степени тяжести с редкими обострениями с ДН не более II степени (<2 баллов по шкале mMRS) вне обострения, САТ-тест которых составил в среднем $14,7 \pm 5,4$ балла. Не включали больных с резистентной, в том числе стойкой АГ тяжелой степени (систолическое АД – САД >180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД – ДАД >110 мм рт. ст.), вторичной АГ, нестабильной сте-

нокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 5 мес, сердечной недостаточностью выше III функционального класса, ДН более II степени, клинически значимыми нарушениями ритма и проводимости, ангионевротическим отеком или другими выраженными аллергическими реакциями в анамнезе, непереносимостью БРА, а также острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Исходно и через 4 нед лечения больным проведено полное клинико-инструментальное обследование, в том числе офисное измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), доплер-эхокардиография – доплер-ЭхоКГ (Acuson 128 XP/10, США), исследование ФВД (Spirosift 3000, Япония), суточное мониторирование АД – СМАД (BPLab МнСДП-2, Россия). По результатам СМАД анализировали среднее САД и ДАД в дневные часы (срСАДд, срДАДд), ночные часы (срСАДн, срДАДн); вариабельность (Var) САД и ДАД в дневное (VarСАДд, VarДАДд) и ночное (VarСАДн, VarДАДн) время; величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД (ВУП САД, ВУП ДАД; СУП САД, СУП ДАД); индекс времени САД и ДАД в дневное (ИВСАДд, ИВДАДд) и в ночное (ИВСАДн, ИВДАДн) время; степень ночного снижения САД и ДАД (СНСАД, СНДАД), отражающую ночной ритм изменения АД по типу «дипперы», «нон-дипперы», «найт-пикеры», «овер-дипперы». Для оценки легочной гипертензии при доплер-ЭхоКГ измеряли среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) в соответствии с формулой К. Kitabatake. О степени дисфункции эндотелия судили на основании данных, полученных с помощью инструментальных и лабораторных методов. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали с помощью пробы с реактивной гиперемией, возникающей в плечевой артерии после ее кратковременного пережатия, по методике D. S. Celermajer. Кроме того, определена суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов (NO₂, NO₃) в сыроворотке крови колориметрическим методом. Через 6 мес лечения у всех больных повторно была оценена функ-

ция эндотелия для оценки долгосрочных плейотропных эффектов, а также повторно оценены показатели проходимости бронхов по данным ФВД.

Перед включением в исследование больные подписывали информированное согласие на участие в нем. Исследование было рандомизированное открытое контролируемое в параллельных группах. Рандомизация проводилась методом закрытых конвертов.

Исходно все пациенты получали гипотензивную терапию, в том числе различными ингибиторами АПФ, однако целевые уровни АД, согласно рекомендациям по АГ [4, 5], не были достигнуты, поэтому эти ингибиторы АПФ у всех пациентов были отменены. Больные по необходимости продолжали прием назначенных ранее антиагрегантов, статинов, β-адреноблокаторов, диуретика гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг/сут, а также бронхолитической терапии м-холинолитиком ипратропия бромидом или комбинированными препаратами беродуал и ультибро. Дозы препаратов в течение периода наблюдения за больными не менялись.

Пациенты рандомизированы на 2 группы, которые оказались сопоставимы по полу, возрасту, тяжести основной и сопутствующей патологии (табл. 1). В 1-й группе оказалось 10 (43%) женщин и 13 (57%) мужчин (средний возраст 62,5±12,3 года), во 2-й группе – 13 (50%) женщин и 13 (50%) мужчин (средний возраст 58,1±17,3 года).

В качестве основного антигипертензивного препарата больным 1-й группы назначен БРА азилсартана медоксомил (эдарби, «Такеда», Япония), 2-й группы – ингибитор АПФ фозиноприл (моноприл, ООО «ВАЛЕАНТ», Россия). Доза азилсартана у всех больных 1-й группы составила 40 мг/сут и в течение исследования не менялась. Доза фозиноприла у больных 2-й группы была 20 мг/сут, однако через 2 мес лечения 3 больным потребовалось увеличение дозы до 40 мг/сут.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи лицензионной программы Statistica 7.0. Результаты представлены в виде M±sd, где M – среднее значение; sd – среднее квадратичное отклонение.

Таблица 1. Исходные показатели больных различных групп, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (азилсартан)	2-я группа (фозиноприл)	p
Число больных, абс.	23	26	–
Женщины, абс. (%)	10 (43)	13 (50)	0,3
Мужчины, абс. (%)	13 (57)	13 (50)	0,9
Средний возраст, годы	65,5±12,3	58,1±17,3	0,4
САД, мм рт. ст.	156,2±18,3	162,9±26,3	0,8
ДАД, мм рт. ст.	95,8±17,2	92,1±11,3	0,9
ЧСС, уд/мин	70,9±8,9	71,8±5,9	0,5
ОФВ ₁ , % от должного	63,71±4,91	65,11±9,56	0,3
ЭЗВД, %	7,1±2,9	6,8±1,9	0,3

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Распределения вариант изучаемых параметров были нормальными или близкими к таковому, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80% шанс обнаружения достоверной разности средних всех изучаемых параметров при 5% уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В 1-й группе на момент включения в исследование у пациентов САД составило $156,2 \pm 18,3$ мм рт. ст., ДАД – $95,8 \pm 17,2$ мм рт. ст., ЧСС $70,9 \pm 8,9$ уд/мин. В результате лечения произошло плавное снижение САД до $135,6 \pm 20,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД до $80,2 \pm 17,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) при его офисном измерении (рис. 1). Через 4 нед терапии азилсартана медоксомилом у 20 (87%) больных удалось достичь целевого уровня АД (меньше 140/90 мм рт. ст.). Ко 2-му месяцу лечения АД нормализовалось у всех больных. СМАД через 4 нед лечения показало достоверное снижение вариабельности как САД, так и ДАД (табл. 2). В результате лечения число больных с нормальным суточным типом АД («dipper») увеличилось на 13 за счет уменьшения числа пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы («night-peaker» и «non-dipper»). У 21 больного, имевшего утреннюю гипертонию, отмечено уменьшение утреннего подъема САД в среднем на По данным доплер-ЭхоКГ, у больных 1-й группы на момент включения в исследование СрДЛА составило $17,35 \pm 8,13$ мм рт. ст. Через 4 нед лечения у 16 (70%) пациентов наблюдалось уменьшение СрДЛА, уровень которого в среднем снизился до $14,21 \pm 7,81$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

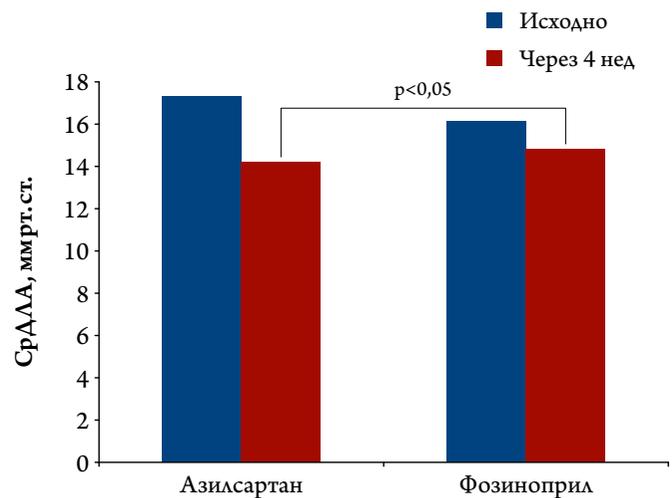


Рис. 1. Динамика СрДЛА через 4 нед лечения азилсартаном по сравнению с фозиноприлом.

СрДЛА – среднее давление в легочной артерии.

При проведении пробы с ЭЗВД исходно дилатационная реакция плечевой артерии была снижена у всех больных 1-й группы и составила в среднем $7,1 \pm 2,9\%$. Уровень в крови NO_2 был $17,2 \pm 1,9$ мкмоль/л, NO_3 – $29,8 \pm 3,1$ мкмоль/л. Через 4 нед лечения азилсартана медоксомилом ЭЗВД увеличилась до $9,5 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$), уровень NO_2 составил $21,7 \pm 1,6$ мкмоль/л ($p < 0,05$), NO_3 – $43,55 \pm 3,04$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Через 6 мес ЭЗВД приблизилась к норме и составила $11,9 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с исходным), уровень NO_2 составил $34,2 \pm 11,6$ мкмоль/л ($p < 0,05$ по сравнению с исходным), NO_3 – $68,55 \pm 21,44$ мкмоль/л ($p < 0,05$ по сравнению с исходным).

Таблица 2. Динамика основных показателей СМАД через 4 нед лечения у больных сравниваемых групп

Показатель СМАД (M±sd)	1-я группа (азилсартан) (n=23)		2-я группа (фозиноприл) (n=26)		p
	исходно	через 4 нед	исходно	через 4 нед	
срСАД, мм рт. ст.	161,5±7,3	130,1±6,1*	156,9±7,9	135±7,3*	нд
срДАД, мм рт. ст.	96,2±7,1	81,1±9,7*	97,3±7,1	85,7±9,4*	нд
срСАДн, мм рт. ст.	146,7±6,1	118,0±8,4*	149,9±6,5	130,3±6,1*	<0,05
срДАДн, мм рт. ст.	89,5±7,4	74,8±5,4*	89,1±6,5	79,2±4,9*	<0,05
VarСАД, мм рт. ст.	16,8±1,8	12,1±1,5*	17,7±0,7	14,2±1,8	<0,05
VarСАДн, мм рт. ст.	17,2±1,5	14,4±1,4	16,8±1,3	17,8±1,1	нд
VarДАД, мм рт. ст.	14,8±0,8	12,6±1,9*	14,9±1,2	12,1±2,4*	<0,05
VarДАДн, мм рт. ст.	13,1±1,8	11,9±1,3*	13,8±1,7	13,7±2,5	<0,05
ИВ САД, %	78,6±4,2	44,0±6,3*	75,7±7,7	65,1±4,5*	<0,05
ИВ ДАД, %	64,0±7,2	38,4±2,9*	67,3 ±4,2	55,8±4,8*	<0,05
ИВ САДн, %	64,7±3,9	38,7±2,7*	75,2±3,9	41,1±5,8*	нд
ИВ ДАДн, %	58,1±5,6	24,8±3,8	65,7±6,6	51,6±5,9*	<0,05

* – $p < 0,05$ исходно и через 4 нед лечения внутри группы. СМАД – суточное мониторирование артериального давления; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; срСАД, срДАД – САД и ДАД в дневные часы; срСАДн, срДАДн – САД и ДАД в ночные часы; VarСАД, VarДАД – вариабельность САД и ДАД в дневное время; VarСАДн, VarДАДн – вариабельность САД и ДАД в ночное время; ВУП САД, ВУП ДАД – величина утреннего подъема САД и ДАД; СУП САД, СУП ДАД – скорость утреннего подъема САД и ДАД; ИВ САД, ИВ ДАД – индекс времени САД и ДАД в дневное время; ИВ САДн, ИВ ДАДн – индекс времени САД и ДАД в ночное время; нд – недостоверно.

При исследовании ФВД в динамике через 4 нед лечения у больных 1-й группы не зафиксировано достоверного изменения постбронходилатационного ОФВ₁, хотя наблюдалась положительная тенденция к увеличению ОФВ₁. Динамика ОФВ₁ – основного показателя, характеризующего степень бронхиальной обструкции, была следующая: исходно – 63,71±4,91% от должной величины (д. в.); через 4 нед – 68,11±9,78% от д. в. (p=0,08). Через 6 мес выявлено достоверное увеличение ОФВ₁ до 69,06±16,18% от д. в. (p<0,05 по сравнению с исходным). Согласно последним данным литературы, БРА отводится важная роль в предотвращении повреждения легких у больных ХОБЛ [8]. М. Podowski и соавт. было показано, что системное введение TGF-β-специфического нейтрализующего антитела через блокаду рецептора ангиотензина (использовался БРА лозартан) нормализует передачу сигнала TGF-β и предотвращает гибель альвеолярных клеток, что ведет к улучшению архитектуры и механики легких у мышей [8].

В 2-й группе на момент включения в исследование у пациентов САД составило 162,9±26,3 мм рт. ст., ДАД – 92,1±11,3 мм рт. ст., ЧСС 71,8±5,9 уд/мин. В результате лечения фозиноприлом произошло снижение САД до 134,2±18,1 мм рт. ст. (p<0,05), ДАД до 75,8±15,3 мм рт. ст. (p<0,05) при его офисном измерении (см. рис. 1). Через 4 нед лечения у 22 (85%) больных удалось достичь целевого уровня АД (меньше 140/90 мм рт. ст.). Через 2 мес лечения АД нормализовалось у 23 человек. Оставшимся 3 больным увеличили дозу до 40 мг, и к 3-му месяцу лечения АД у всех больных достигло нормы. СМАД через 4 нед лечения показало достоверное снижение вариабельности САД и ДАД (см. табл. 2). В результате лечения число больных с суточным типом АД «dipper» увеличилось на 10. Из 25 больных, имевших утреннюю гипертонию, у 16 отмечено уменьшение утреннего подъема САД в среднем на 19,1% и ДАД на 15,3%.

При доплер-ЭхоКГ у 15 (58%) пациентов наблюдалось уменьшение СрДЛА. В среднем отмечалась тенденция к снижению уровня СрДЛА с 16,15±4,86 до 14,87±9,2 мм рт. ст., однако достоверного прироста этого показателя через 4 нед лечения фозиноприлом выявлено не было (p=0,08).

Исходно дилатационная реакция плечевой артерии была снижена у всех больных 2-й группы и составила в среднем 6,8±1,9%. Уровень NO₂ был 18,1±0,9 мкмоль/л, NO₃ – 28,8±0,3 мкмоль/л. Через 4 нед лечения ЭЗВД незначительно увеличилась до 7,5±2,9% (p<0,05). Уровень NO₂ составил 19,3±0,4 мкмоль/л (p=0,07), NO₃ – 38,75±0,54 мкмоль/л (p<0,05). Через 6 мес ЭЗВД увеличилась до 8,9±6,2%, уровень NO₂ составил

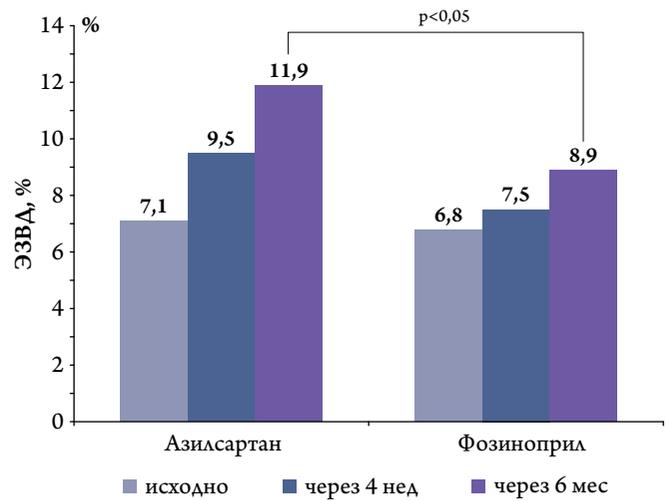


Рис. 2. Динамика ЭЗВД после лечения азилсартаном по сравнению с фозиноприлом.

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

25,3±13,8 мкмоль/л (p<0,05 по сравнению с исходным), NO₃ – 41,07±20,14 мкмоль/л (p<0,05 по сравнению с исходным).

Изменений бронхолегочной системы выявлено не было. Динамика постбронходилатационного значения ОФВ₁ была следующая: исходно 65,11±9,56% от д. в.; через 4 нед – 66,15±6,11% от д. в. (p=0,08); через 6 мес – 65,34±12,23% от д. в. (p=0,1 по сравнению с исходным).

При сравнении двух исследуемых групп следует отметить следующее. У больных АГ с сопутствующей ХОБЛ легкой и средней степени тяжести использование в качестве основного антигипертензивного средства как БРА азилсартана медоксомила, так и ингибитора АПФ фозиноприла позволяет добиться у большинства пациентов быстрого и оптимального контроля АД. Однако при сопоставимом влиянии лекарственных препаратов этих двух классов на уровень АД, азилсартана медоксомила в большей степени, чем фозиноприл, оказывает положительное влияние на профиль АД у пациентов (см. табл. 2), а также более значимо влияет на функцию эндотелия и легочную гемодинамику (см. рис. 1; рис. 2). Так, исходно в 1-й группе нормальный профиль САД «дипперы» был лишь у 3 пациентов, у остальных же 20 он был изменен («нон-дипперы», «найт-пикеры»). В результате лечения азилсартана медоксомилом в дозе 40 мг/сут у 16 (70%) больных при СМАД зарегистрирован суточный профиль САД «дипперы», у 6 (26%) – «нон-дипперы» и у 1 (4%) – «найт-пикеры». При лечении фозиноприлом лишь у 10 (38%) пациентов наблюдался суточный профиль САД «дипперы», а у 14 (54%) – «нон-дипперы» и у 2 (8%) – «найт-пикеры».



**МОЩНЫЙ
СОЮЗ**
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1, 2}

**АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ
ЭФФЕКТЕ^{3, 4}**

**ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ**



Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ

Реклама

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Эдарби® Кло. **Международное непатентованное или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующим веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипонатриемия; анурия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; тяжёлые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); нарушения функции печени тяжёлой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлипидемия, гипонатриемия; часто: головокружение, постуральное головокружение, обморок (синкопе), выраженное снижение АД, диарея, тошнота, гипорексия, повышение концентрации мочевины, повышенная утомляемость, периферические отёки, повышение активности креатинфосфокиназы, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, крапивница, гипомagneмиемия, снижение потенции. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); нарушения функции почек (КК более 30 мл/мин); нарушения функции лёгкой и умеренной степени (5–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояние, сопровождающееся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея, приём высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипонатриемия, гипонатриемия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** № RU/EDA/0618/0019



*По сравнению с валсартаном и олесартаном. **ССО – сердечно-сосудистые осложнения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. Пер. уд. ЛП-002941 от 02.04.2015. 2. Cushman W.C., et al. Hypertension. 2012; 60: 310–318. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertens. 2011; 13: 467–472. 4. White W.B., et al. Hypertension. 2011; 57: 413–420. 5. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. 6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. 7. Dorsch M.P., et al. Hypertension. 2011; 51: 689–694. 8. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. 9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.

Обсуждение

Механизм действия БРА обусловлен воздействием на основные нейрогуморальные звенья регуляции сосудистого тонуса – РААС и симпатико-адреналовой системы. Препараты этой группы блокируют эффекты ангиотензина II (АТII), опосредуемые через АТ1-рецепторы сосудов и надпочечников, такие как артериолярная вазоконстрикция, задержка натрия и воды, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда. Кроме того, БРА взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель и тем самым предотвращает симпатическую вазоконстрикцию. В результате БРА приводят к системной вазодилатации и снижению общего периферического сосудистого сопротивления без увеличения числа сердечных сокращений, натрийуретическому и диуретическому эффектам. Помимо того, БРА оказывают антипролиферативное действие. Важным является отсутствие у препаратов этой группы влияния на уровень брадикинина – мощного фактора, действующего на почечную микроциркуляцию. В исследованиях показано, что накопление брадикинина в результате действия ингибиторов АПФ приводит к более выраженному снижению тонуса выносящих почечных артерий, что может стать причиной снижения интрагломерулярного давления, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации [9]. Органопротективные свойства сартанов доказаны у пациентов с гипертрофией левого желудочка, диабетической и недиабетической нефропатией, перенесенным инфарктом миокарда, метаболическим синдромом, сердечной недостаточностью [9, 10]. В основе протективного действия сартанов в отношении артериальных сосудов лежит способность блокировать АТ1-рецепторы. Под влиянием сартанов тормозится рост и стимулируется апоптоз гипертрофированных гладких мышечных клеток и интимы сосудов, замедляется процесс фиброза. Одновременно наблюдается косвенная стимуляция АТ2-рецепторов, в результате чего повышается образование вазодилаторов – NO и простаглицлина. NO играет важную роль в поддержании местного сосудистого гомеостаза, а восполнение его дефицита способствует восстановлению функции эндотелия [11]. В конечном счете наблюдается увеличение просвета артериальных сосудов и повышение их эластических свойств. Преимуществами сартанов перед ингибиторами АПФ являются стабильная и продолжительная блокада негативных эффектов АТII, которые реализуются через АТ1-рецепторы; косвенная стимуляция АТ2-рецепторов, через которые опосредуются положительные эффекты АТII; независимость клинического эффекта от активности альтернативных

путей синтеза АТII; лучшая переносимость, в том числе отсутствие накопления брадикинина (не вызывают сухого кашля) [12].

При лечении больных АГ с ХОБЛ оправдано назначение препаратов, не только эффективно снижающих АД, но и отвечающих ряду требований, таких как адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы; совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОБЛ; отсутствие эффектов, ухудшающих вентиляцию легких; положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения; выраженные кардио- и вазопротективные эффекты [1, 13, 14]. Кроме того, необходимо, чтобы выбранный препарат оказывал влияние на патогенетические звенья формирования АГ при ХОБЛ. В основе развития АГ при ХОБЛ лежит раннее формирование дисфункции эндотелия в малом и большом круге кровообращения, повышение симпатической активности с дисбалансом синтеза катехоламинов, окислительный стресс, хроническое системное воспаление, дисбаланс в РААС [1]. Большой селективностью и специфичностью блокады РААС можно объяснить лучшую клиническую эффективность, а также переносимость БРА по сравнению с ингибиторами АПФ у больных с сопутствующей хронической бронхолегочной патологией [13]. Частота побочных эффектов при лечении БРА такая же, как при назначении плацебо. У пациентов с нарушенной бронхиальной проходимостью не отмечено индуцированного кашля, что дает основания рассматривать БРА как препараты выбора в данной группе [5].

Заключение

Наше исследование доказало, что перспективным у больных артериальной гипертонией с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких видится использование блокаторов рецепторов ангиотензина II последнего поколения азилсартана медоксомила (эдарби). Этот препарат обладает самой выраженной антигипертензивной активностью среди представителей класса, что обусловлено особенностями его фармакокинетики: он более прочно связывается с рецепторами к ангиотензину II и отличается более медленной диссоциацией от них. Кроме того, азилсартан эффективно снижает артериальное давление в ночные часы, что особенно важно у пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких, так как многие из них являются «нон-дипперами». Нередкое наличие легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких заставило нас оценить действие азилсартана медоксомила не только на системное артериальное давление, но и на давление в легочной артерии. Анализируя в динамике показатели эходоплеркардиографии, мы пришли к выводу, что препарат азилсартана медоксомила

достоверно уменьшает среднее давление в легочной артерии. Повышение эндотелийзависимой вазодилатации и снижение давления в легочной артерии уже через 4 нед приема азилсартана медоксомила свидетельствовали об увеличении синтеза NO в системном кровотоке, включая сосуды малого круга кровообращения. Это определило уменьшение вазоконстрикторных и усиление вазодилатационных реакций, что важно для больных не только артериальной гипертензией, но и особенно артериальной гипертензией с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Продолжающееся улучшение функции эндотелия в течение 6 мес наблюдения позволяет

сделать заключение, что только длительный регулярный прием гипотензивного препарата, в частности азилсартана медоксомила, приводит к реализации в полной мере его не менее важным, чем гипотензивный, плейотропным эффектам. Это, в конечном итоге, приводит к уменьшению прогрессирования заболеваний и снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Полученные данные позволяют считать азилсартана медоксомила эффективным гипотензивным препаратом, дающим выраженные плейотропные эффекты у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких.

Information about the author:

Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Grigoryeva Nataly Yu. – MD, professor.

E-mail: grigoreva28@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Decramer M. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med* 2013;1 (1):73–83.
2. Calverley P. M, Anderson J. A., Celli B., Ferguson G. T. TORCH Investigators. *Thorax* 2010;65 (8):719–725.
3. Kokuvi Atsou, Christos Chouaid, and Gilles Hejblum Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med* 2011;9:7.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*, DOI:10.1093/eurheartj/eh151; *Journal of Hypertension* 2013;31 (7):1281–1357.
5. Nikitin V.A., Gosteva E.V., Pyshnograev L.V., Vasilyeva L.V. Combined therapy with bisoprolol and amlodipine in patients with chronic obstructive pulmonary disease with hypertension. *Pulmonology* 2015;25 (4):440–446. Russian (Никитин В.А., Гостева Е.В., Пышнограева Л.В., Васильева Л.В. Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией. *Пульмонология* 2015;25 (4):440–446).
6. Russian recommendations on the diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologichesky vestnik* 2015;1:5–67. Russian (Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник* 2015;1:5–67.)
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017. www.goldcopd.org.
8. Podowski M., Calvi C. et al. Angiotensin receptor blockade attenuates cigarette smoke – induced lung injury and rescues lung architecture in mice. *J Clin Invest* 2012 Jan;122 (1):229–240.
9. Dahlöf B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
10. Stumpe K. O. et al. Comparison of the Angiotensin II Receptor Antagonist Irbesartan With Atenolol for Treatment of Hypertension. *Blood Press* 1998;7:31–37.
11. Ambrosino L. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017;5:877–885.
12. Sturov N. In: Organ protective properties of blockers of receptors of angiotensin II (sartans). *Directory of outpatient physician* 2009;8:31–34. Russian (Стуров Н.В. Органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов). *Справочник поликлинического врача* 2009;8:31–34.)
13. Diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Recommendations of the Russian medical society on arterial hypertension and the Russian respiratory society. *Systemic hypertension* 2013;1:5–34. Russian (Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества. *Системные гипертензии* 2013;1:5–34.)
14. Mordi I, Mordi N., Delles C., Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2016;34 (8):1464–1472.

Поступила 24.04.18 (Received 24.04.18)