

А.Н. БЕЛОВОЛ, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед. н., профессор
/Харьковский национальный медицинский университет/

Антигипертензивная терапия у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких



А.Н. БЕЛОВОЛ
Академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор

Резюме

Антигипертензивна терапія у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень

О.М. Біловол, І.І. Князькова

Стаття присвячена питанням терапії артеріальної гіпертензії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Артеріальна гіпертензія часто комбінується з іншими захворюваннями, зокрема ХОЗЛ, тому проблема адекватної терапії даного коморбідного стану дуже актуальна. У статті детально розглядаються класи сучасних антигіпертензивних засобів у призмі доцільності їх застосування при ХОЗЛ, наявності позитивного впливу на гемодинаміку малого кола кровообігу, сумісності препаратів з базовими засобами лікування ХОЗЛ; відсутності ефектів, що погіршують бронхіальну провідність, поглиблюють гіпоксію. Зазначено, що перевагу слід надавати засобам, що мають виражені кардіо- і вазопротективні ефекти. Тому до вибору оптимальної тактики лікування слід підходити зважено і обережно, комбінуючи препарати, враховуючи спектр їх побічної дії та при цьому знижуючи дозу кожного з них.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, антигіпертензивні засоби, терапія

Summary

Antihypertensive Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

O.M. Bilovol, I.I. Knyazkova

The article covers the issue of management of patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It is worth noting that hypertension is often combined with other diseases, including COPD. Thus, the problem of adequate therapy of this comorbid condition is of crucial importance. The article analyzes classes of antihypertensive drugs in the light of their feasibility for COPD management, the presence of positive effects on hemodynamics and pulmonary circulation, their compatibility with basic drugs for the treatment of COPD, and the possibility to worsen bronchial conductivity and exacerbate hypoxia. The authors emphasize that preference should be given to those drugs that have evident cardio- and vasoprotective effects. Therefore, the choice of the optimal treatment strategy should be approached carefully and cautiously, based on drugs combinations, with the account of their side effects, and the possibility to reduce the dosing.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, antihypertensive drugs, therapy

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 40% взрослого населения планеты имеют повышенное артериальное давление (АД) [1]. Согласно данным исследования глобальной тяжести болезней (Global Burden of Disease study) [2] неадекватный контроль АД признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах. Продемонстрировано, что 13% всех случаев смерти (9,4 млн в год) в мире ассоциируются с АГ [3]. АГ часто сочетается с другими заболеваниями, в частности, с сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек, бронхиальной астмой (БА) и хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Ряд исследователей указывает на доминирующую при ХОЗЛ тенденцию к системной АГ. Частота ее возникновения у больных ХОЗЛ по разным данным варьирует от 0,4 до 76,3%, что в среднем составляет 34,3% [4–6]. Так, в поперечном исследовании

J.M. Echave и соавторов [8] изучена частота сопутствующей патологии у 977 больных ХОЗЛ (средний возраст – 70,1±9,8 года; 87,4% мужчин). При использовании индекса Charlson отмечено, что у 65,7% пациентов наблюдались коморбидные состояния, из которых 57,7% составила АГ.

ХОЗЛ относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено загрязнением окружающей среды, табакокурением и повторяющимися респираторными инфекционными заболеваниями [9]. Установлено, что распространенность ХОЗЛ в мире у людей старше 40 лет составляет от 7 до 18,2% [10–12]. Ежегодно ХОЗЛ является глобальной причиной смерти 2,9 млн человек [13]. Кроме того, эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2020 году данная патология будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место среди всех причин смерти [14]. Известно, что распространенность ХОЗЛ значитель-

но больше у курильщиков и бывших курильщиков, чем у некурящих, у лиц старше 40 лет в сравнении с более молодой популяцией. Данные исследований, проведенных в различных странах, указывают на то, что распространенность ХОЗЛ в настоящее время почти одинакова среди женщин и мужчин.

ХОЗЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся стойким ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с усиленным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц и газов [13]. Существенный вклад в общую тяжесть ХОЗЛ также вносят обострения и сопутствующие заболевания. Особо следует подчеркнуть, что только в 25% случаев ХОЗЛ выявляется на ранних стадиях [13]. Самыми распространенными симптомами ХОЗЛ являются одышка (или ощущение нехватки воздуха), хронический кашель и патологическая мокрота (смесь слюны и слизи в дыхательных путях), а также снижение толерантности к физической нагрузке.

Данные клинических исследований свидетельствуют, что наиболее частыми коморбидными состояниями при ХОЗЛ являются АГ (28%), СД (14%), ишемическая болезнь сердца – ИБС (10%) [15, 16]. Крупные эпидемиологические исследования показали, что ХОЗЛ характеризуется системными проявлениями и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2–3 раза [17]. Согласно результатам популяционных исследований у больных ХОЗЛ риск сердечно-сосудистой смерти возрастает в 2–3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных исходов [18, 19]. С другой стороны, наличие ХОЗЛ, в свою очередь, также негативно влияет на течение ССЗ. Так, в исследовании The Lung Health Study [20] отмечено, что 10% уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) увеличивает общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, риск развития ИБС – на 20%.

Предполагается, что столь частая ассоциация ХОЗЛ и ССЗ может быть обусловлена общим фактором риска – курением [20], а также персистирующим системным воспалением, хроническими инфекциями, приемом некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы и др. [21]. Кроме того, накапливается все больше данных о том, что хроническое персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОЗЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и ССЗ у больных ХОЗЛ [22].

В настоящее время отсутствует согласованность по вопросам причинно-следственных взаимоотношений между АГ и ХОЗЛ. На протяжении более 40 последних лет дискутируется вопрос о выделении отдельной пульмогенной АГ, вторичной по отношению к ХОЗЛ. Впервые связь АГ с бронхообструктивным синдромом была отмечена Н.М. Мухарлямовым [23], описавшим подъем АД после нарастания явлений бронхообструкции и снижение цифр АД без применения гипотензивных препаратов на фоне купирования бронхоспазма и уменьшения явлений гипоксемии. В генезе этой формы АГ Н.М. Мухарлямов предполагал участие гипоксии и гиперкапнии, нарушение роли легких в метаболизме вазоактивных веществ (катехоламинов, серотонина, гистамина, кининов, ангиотензина II). Так, основным триггером, стимулирующим развитие АГ (как системной, так и легоч-

ной) на фоне ХОЗЛ, считается гипоксия. По мере усиления степени вентиляционных нарушений увеличивается процент больных со стойким повышением АД. На фоне интермиттирующей или хронической гипоксии с уменьшением оксигенации головного мозга происходит формирование застойных очагов возбуждения в подкорковых структурах с вазоконстрикторной доминантой и активацией симпатoadrenalовой системы (САС). Развивающаяся гиперкатехоламинемия, повышение симпатической стимуляции почек способствуют активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с прогрессированием патологической вазоконстрикторной реакции, приводящей к подъему АД [24]. Противоположной точкой зрения является утверждение об автономном, независимом характере АГ и ХОЗЛ [25]. В соответствии с этим выдвигается концепция коморбидности, предполагающая формирование взаимосвязей и взаимовлияния между сосуществующими заболеваниями, а также наличие общих патогенетических механизмов, таких как хроническое воспаление низких градаций, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция [26]. Эти патологические процессы более выражены у больных с сочетанием АГ и ХОЗЛ, чем у пациентов с изолированной АГ, а уровень их активности коррелирует с выраженностью бронхообструкции [27].

Современная тактика ХОЗЛ как системного заболевания с внелегочными системными проявлениями предполагает, в частности, вовлечение в процесс сердца, сосудов, почек. Продемонстрировано существование взаимосвязи между состоянием органов-мишеней (сердца, почек, сосудов) не только с уровнем АД, но также и со степенью бронхообструкции, выраженностью хронического воспаления низкой градации, оксидативным стрессом и дисфункцией эндотелия у больных с сочетанием АГ и ХОЗЛ (рис. 1) [27]. Установленные отличительные особенности АГ, существующей на фоне ХОЗЛ, по мнению В.С. Задюченко, являются основанием для выделения данной патологии в отдельный клинический вариант [28]. Кроме того, высокая степень сосудистого и органного повреждения при коморбидности АГ и ХОЗЛ увеличивает сердечно-сосудистый риск, что предполагает рассмотрения вопроса о включении ХОЗЛ в шкалы стратификации сердечно-сосудистого риска и необходимость индивидуализации схем терапии с выбором антигипертензивных препаратов с выраженными органопротективными, антиоксидантными и эндотелий-регулирующими эффектами [28].

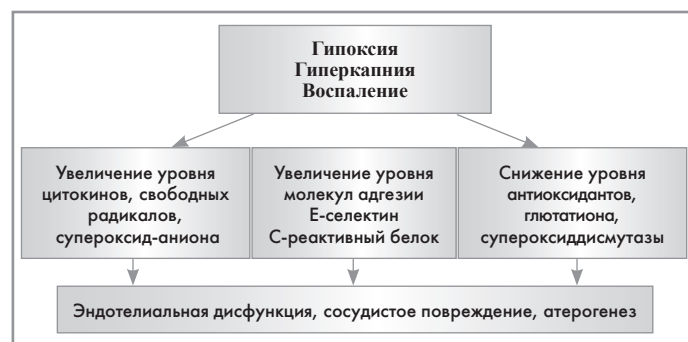


Рис. 1. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническое обструктивное заболевание легких: патогенетические параллели [28]

Терапевтические мероприятия при ХОЗЛ направлены на снижение выраженности симптомов, уменьшение частоты и тяжести обострений, улучшение состояния здоровья и переносимости физической нагрузки [13]. Лечение ХОЗЛ включает ингаляционную терапию (антихолинергические препараты, длительнодействующие агонисты β_2 -адренорецепторов и кортикостероиды), программы легочной реабилитации, а при необходимости – применение дополнительной кислородотерапии [9]. В то же время, указанные группы лекарственных средств могут вызывать нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (влияние на частоту сердечных сокращений, АД) и увеличивать частоту сердечно-сосудистых событий (стенокардия, инфаркт миокарда) [29].

Антигипертензивная терапия направлена на нормализацию АД, снижение риска сердечно-сосудистых событий и смерти от них, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов [13]. Терапевтические вмешательства включают модификацию образа жизни (отказ от курения, уменьшение потребления соли, нормализация массы тела, увеличение физической нагрузки) и медикаментозную терапию (диуретики, блокаторы β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II). В то же время, лечение больных с сочетанием АГ и хронической обструктивной патологией легких остается серьезной проблемой, поскольку применяемые антигипертензивные препараты и бронхолитические лекарственные средства в ряде случаев обладают нежелательными эффектами, утяжеляющими течение коморбидной патологии. Так, некоторые препараты, снижающие АД могут вызывать побочные эффекты у больных ХОЗЛ – усиливать кашель, ухудшать бронхиальную проходимость, что требует замены препарата уже на фоне развившейся ятрогенной патологии.

Таким образом, при выборе антигипертензивного препарата у больных ХОЗЛ предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, не только эффективно снижающим АД, но и отвечающим ряду требований [6]:

- адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы;
- совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОЗЛ;
- отсутствие эффектов, ухудшающих бронхиальную проходимость, усугубляющих гипоксию;
- положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения;
- выраженные кардио- и вазопротективные эффекты;
- отсутствие влияния на фармакодинамику антигипертензивных препаратов в условиях гипоксии.

Диуретики

Диуретики являются препаратами первого ряда в лечении АГ в виде как самостоятельной, так и комбинированной терапии. В настоящее время практически невозможно представить себе достижение целевого уровня АД без применения диуретиков у большинства больных АГ. В мета-анализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненных до 1995 года, отмечено, что при длительной терапии диуретиками

у больных АГ достоверно снижается риск развития мозгового инсульта (в среднем, на 34–51%) и частоты сердечной недостаточности (на 42–83%), а также смертность от сердечно-сосудистых причин (на 22–24%) [30]. В настоящее время этот класс препаратов имеет наибольшую доказательную базу в лечении АГ. В то же время, рандомизированных контролируемых клинических исследований по оценке эффективности терапии диуретиками при АГ у больных ХОЗЛ до настоящего времени не проводилось.

Применение диуретиков у больных ХОЗЛ возможно, поскольку они не оказывают непосредственного действия на бронхиальные и сосудистые мышцы и, таким образом, не изменяют вентиляционно-перфузионные характеристики малого круга кровообращения. Теоретически применение диуретиков может положительно влиять на процессы ремоделирования легочных сосудов и тем самым задерживать формирование вторичной легочной гипертензии у больных ХОЗЛ.

Мочегонные препараты показаны больным с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеющим клинические признаки и симптомы избыточной задержки жидкости в организме, часто осложняющей течение как ХОЗЛ, так и АГ. В ретроспективном когортном исследовании [31], включавшем 7104 пациента с ХОЗЛ и АГ, установлено, что на фоне антигипертензивной терапии, состоящей из двух препаратов, один из которых был тиазидный диуретик, риск госпитализаций в связи с ХСН значительно снижался. Причем ассоциаций между препаратами, входившими в состав комбинированной терапии, и риском обострений ХОЗЛ не отмечено. При сопутствующей сердечной недостаточности с застоем в малом круге кровообращения петлевые диуретики являются средством выбора, поскольку снижают повышенное давление в легочных капиллярах.

Однако при применении как тиазидовых, так и петлевых диуретиков существует риск развития тяжелой гипокалиемии. Кроме того, частота последней возрастает на фоне приема β_2 -агонистов, поскольку снижение калия в сыворотке крови развивается вследствие перераспределения калия внутри и вне клетки посредством прямой стимуляции натриево-калиевых насосов, связанных с мембраной миоцитов [32]. Важно подчеркнуть, что гипокалиемия, кроме негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, может играть важную роль в развитии слабости дыхательных мышц и ухудшении вентиляции [33]. Развитию гипокалиемии может также способствовать лечение большими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов и особенно прием системных глюкокортикостероидов, применяющихся при обострении ХОЗЛ, которые усиливают выведение калия с мочой [34]. Следует отметить, что при применении тиазидных диуретиков у пациентов с ХОЗЛ и хронической гиперкапнией существует вероятность возникновения метаболического алкалоза, который усиливает дыхательную недостаточность за счет уменьшения стимулирующего действия CO_2 на дыхательный центр [6]. Причем при ХОЗЛ даже небольшая потеря калия отрицательно влияет на работу дыхательных мышц и может способствовать прогрессированию дыхательной недостаточности, что ведет к развитию метаболического алкалоза, угнетению дыхательного центра и существенно ухудшает показатели газообмена. Мочегонные средства также снижают мукозный индекс легких вследствие

обезвоживания мокроты и могут привести к ухудшению бронхосанации [6]. Эти данные следует учитывать при выборе гипотензивного препарата (особенно у больных с наличием дыхательной недостаточности). В то же время, низкие дозы тиазидных диуретиков у пациентов с ХОЗЛ и АГ эффективны и редко вызывают нежелательные явления. И, конечно, при лечении диуретиками следует проводить мониторинг электролитов, кислорода и углекислого газа в крови.

Блокаторы β -адренорецепторов

Блокаторы β -адренорецепторов (БАБ) по-прежнему рекомендуют рассматривать как препараты первой линии лечения АГ у больных стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда, с признаками сердечной недостаточности, тахикардией, глаукомой, а также у беременных женщин [35]. Их эффективность, положительное влияние на прогноз доказаны в ряде многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований, они снижают риск и частоту сердечно-сосудистых событий, положительно влияют на прогноз, уменьшают клинические проявления заболеваний и улучшают качество жизни больных [36].

БАБ представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных средств, отличающихся по кардиоселективности (способности избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы миокарда), наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, липофильности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего, антиагрегантного и других эффектов. Особенностью кардиоселективных БАБ по сравнению с неселективными является большое сродство к β_1 -рецепторам сердца, чем к β_2 -адренорецепторам. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов (табл. 1). Препараты с высоким индексом избирательности, например, бисопролол, небиволол, являются высокоселективными. Важно отметить, что в больших дозах даже селективные β_1 -адреноблокаторы взаимодействуют с β_2 -адренорецепторами и могут терять специфичность и ингибировать β_2 -рецепторы.

В гладких мышцах дыхательных путей преобладают β_2 -адренорецепторы, поэтому в условиях повышения активности САС просвет дыхательных путей расширяется, создаются оптимальные условия для вентиляции легких. Таким образом, неселективные БАБ, способны повышать тонус мелких и средних бронхов, ухудшая тем самым вентиляцию легких и усугубляя гипоксемию. Назначения этих средств при АГ на фоне ХОЗЛ следует избегать.

Таблица 1. Коэффициенты избирательности действия блокаторов β -адренорецепторов по отношению к β_1 -адренорецепторам [37]

Препарат	Индекс селективности
Атенолол	1:35
Бетаксолон	1:35
Бисопролол	1:75
Метопролол	1:20
Небиволол	1:300
Пропранолол	1,8:1 (неселективный)

В миокарде соотношение β_1 - и β_2 -рецепторов составляет 4:1, т.е. β -адренергическая стимуляция сердца осуществляется главным образом через β_1 -рецепторы, и большинство сердечно-сосудистых эффектов БАБ связано с блокадой β_1 -рецепторов. Поэтому в лечении ССЗ используют, в основном, кардиоселективные БАБ, обладающие аффинностью к β_1 -рецепторам, степень которой является дозозависимой и носит индивидуальный характер. В низких дозах β_1 -селективные препараты мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими β_2 -адренорецепторами, – бронходилатацию, секрецию инсулина, мобилизацию глюкозы из печени, вазодилатацию и сократительную деятельность матки во время беременности, поэтому имеют преимущества по выраженности гипотензивного действия, меньшей частоте побочных эффектов по сравнению с неселективными. Высокий уровень селективности β_1 -адреноблокады дает возможность применения у больных с бронхообструктивными заболеваниями, у курильщиков, за счет менее выраженной реакции на катехоламины, пациентов с дислипидемией, СД 1-го и 2-го типа, нарушениями периферического кровообращения по сравнению с неселективными и менее селективными БАБ [38].

Кардиоселективные БАБ, в частности, метопролол, бисопролол или небиволол, могут оказывать благоприятные эффекты при ХОЗЛ. В то же время, в исследовании с применением атенолола у больных АГ не отмечено позитивного влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий. Получены данные, свидетельствующие о том, что БАБ при длительном приеме улучшают выживаемость и снижают риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОЗЛ. Показано, что в большинстве случаев польза от их применения существенно превышает риск. В ряде исследований на репрезентативных группах больных показано, что применение кардиоселективных БАБ ассоциировано со снижением смертности у пациентов с ХОЗЛ, перенесших инфаркт миокарда или крупное кардиоваскулярное хирургическое вмешательство [39, 40].

Среди кардиоселективных БАБ, по-видимому, бисопролол оказывает наименьшее влияние на функцию внешнего дыхания (ФВД) у больных ХОЗЛ [41, 42]. Продемонстрировано, что лечение атенололом приводило к статистически значимому увеличению сопротивления дыхательных путей по сравнению с бисопрололом и плацебо. При этом достоверных изменений параметров ФВД (пиковая скорость выдоха, ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких [FVC]) на фоне терапии как атенололом, так и бисопрололом не отмечено.

Эффективной альтернативой бисопрололу у пациентов с ХОЗЛ может быть небиволол [43–45]. Небиволол представляет собой БАБ, обладающий высокой селективностью по отношению к β_1 -адренорецепторам и наличием вазодилатирующего действия, что приводящего к существенному снижению АД у пациентов с АГ без ухудшения контрактильности левого желудочка. Влияние небиволола на ФВД изучено в эксперименте, у здоровых добровольцев и у больных БА и ХОЗЛ [43–45]. В указанных группах небиволол, отличительными свойствами которого являются модуляция эндогенного образования оксида азота и влияние на окислительный стресс, показал хорошую переносимость в отношении респираторных исходов, наряду с хорошим профилем безопасности.

Таким образом, больным ХОЗЛ с наличием АГ могут быть назначены кардиоселективные БАБ в малых дозах под контролем электрокардиограммы и бронхиальной проходимости. Для измерения степени ограничения скорости воздушного потока всем больным ХОЗЛ рекомендовано исследование ФВД с применением метода спирографии, поскольку он является наиболее доступным и воспроизводимым тестом функции легких [13]. При появлении клинических симптомов ухудшения бронхиальной проходимости и неблагоприятном влиянии на показатели ФВД дозировку БАБ следует уменьшить, а при сохранении снижения ФВД – отменить. Считается, что кардиоселективные БАБ наиболее оптимальны с точки зрения влияния на ФВД [46].

Антагонисты кальциевых каналов

Среди препаратов, применяемых у больных ХОЗЛ с целью снижения АД, важное место занимают антагонисты кальциевых каналов. Кроме того, антагонисты кальция (АК) оказывают антиангинальное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов, достоверно уменьшают риск развития мозгового инсульта [47]. В крупномасштабных клинических исследованиях установлено, что степень снижения АД при лечении с применением АК была сопоставимой или незначительно отличалась в сравнении с другими антигипертензивными препаратами [48–52]. Получены убедительные данные о влиянии АК на частоту и тяжесть сердечно-сосудистых осложнений и смертность у больных АГ [48–52]. Продемонстрировано, что АК достоверно снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 28%, мозгового инсульта – на 39% и сердечно-сосудистой смертности – на 28%, что сопоставимо с клиническими данными по применению БАБ или ингибиторов АПФ.

Вместе с тем, АК являются большой и неоднородной по химической структуре и фармакологическим свойствам группой лекарственных средств, которые объединяет их способность блокировать ток кальция внутрь клетки через вольтаж-зависимые кальциевые L-каналы, обнаруженные в гладкомышечных клетках сосудов, миокарде, проводящей системе сердца. По химической структуре АК подразделяются на 3 основные группы: производные дигидропиридина (нифедипин, фелодипин, нитрендипин, амлодипин, лацидипин и др.); производные фенилалкиламина (верапамил и др.); производные бензотиазепина (дилтиазем и др.). В связи со сходными свойствами верапамила и дилтиазема их нередко объединяют в одну группу – недигидропиридиновые АК. Среди свойств недигидропиридиновых АК следует отметить отрицательный хронотропный, инотропный и дромотропный эффекты. Именно поэтому их следует применять с осторожностью в комбинации с лекарственными средствами с подобными гемодинамическими эффектами.

Блокаторы кальциевых каналов считаются препаратами выбора при лечении АГ на фоне ХОЗЛ, поскольку, наряду со способностью расширять артерии большого круга, они оказывают дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения, снижают легочную гипертензию, обладают бронходилатирующим эффектом, улучшая тем самым вентиляцию легких [53]. Поэтому дополнительным показанием к назначению АК является

развитие легочного сердца и вторичной легочной гипертензии. Бронходилатирующие свойства выявлены у фенилалкиламинов, дигидропиридинов короткого и длительного действия, в меньшей степени – у бензодиазепиновых антагонистов кальция. Особенно они эффективны при обострении легочного процесса, когда степень гипоксемии особенно выражена [53].

В ранних исследованиях по применению дигидропиридинов у пациентов с ХОЗЛ предполагалось возможное ухудшение вентиляционно-перфузионного соотношения и увеличение гипоксемии [53]. Однако в последующих исследованиях установлено незначительное нарастание гипоксемии, которое компенсировалось улучшением показателей центральной гемодинамики [54]. Сокращение гладких мышц 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, гиперсекрецию слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов [55, 56].

Следует подчеркнуть, что в больших дозах АК могут подавлять компенсаторную вазоконстрикцию мелких бронхиальных артериол и приводить к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и усилению гипоксемии. Поэтому при необходимости усиления гипотензивного эффекта АК при ХОЗЛ целесообразнее не увеличивать дозу препарата, а добавить гипотензивный препарат другого класса (диуретик, блокатор ангиотензиновых рецепторов, ингибитор АПФ).

Ингибиторы АПФ

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования подтвердили, что ингибиторы АПФ по антигипертензивной активности сопоставимы с другими основными классами препаратов, применяемыми для лечения АГ, но превосходят большинство из них по органопротективному действию [57]. Подавляя активность как плазменных, так и тканевых звеньев РААС, ингибиторы АПФ могут предотвращать и даже вызывать обратное развитие изменений, происходящих в органах-мишенях при АГ. Этому классу лекарственных средств отводится важное место в лечении пациентов высокого кардиоваскулярного риска. В рекомендациях Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (ACC/ANA) подчеркивается, что ингибиторы АПФ являются стандартной терапией у пациентов с подтвержденным ССЗ [58]. Установлено, что ингибиторы АПФ снижают частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с дисфункцией левого желудочка [58], лиц с высоким кардиоваскулярным риском [59], а также снижают риск развития инфаркта миокарда при СД [60]. Для ингибиторов АПФ характерны ренопротективные свойства, в частности, замедление прогрессирования диабетической и недиабетической нефропатии [61, 62].

Проблемы применения ингибиторов АПФ у больных с бронхообструктивным синдромом неоднократно обсуждались. И связаны они, прежде всего, с накоплением бронхоирритантов (брадикинин, субстанция P, оксид азота) и появлением или усугублением

гублением кашля с возможным усилением бронхообструктивного синдрома [63]. Установлено, что частота этого нежелательного явления достигает 5–20%, причем среди больных без сопутствующей патологии [64]. Обычно кашель сухой, непродуктивный и ошибочно может быть расценен как обострение ХОЗЛ с соответствующей коррекцией терапии: усилению противовоспалительной и бронходилатирующей терапии, что, в свою очередь, ведет к усугублению течения АГ, микроциркуляторным расстройствам и ухудшению качества жизни больных.

К сожалению, исследований, включающих пациентов с АГ и ХОЗЛ, принимавших ингибиторы АПФ, недостаточно, в них – небольшое количество участников и короткий период наблюдения, не проводилась рандомизация и отсутствовали контрольные группы. Установлено, что на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдалось снижение частоты госпитализаций вследствие обострений ХОЗЛ. При этом побочные эффекты встречались редко; отмечена хорошая переносимость терапии. Е.М. Mortensen и соавторы опубликовали результаты двух исследований, в которых было продемонстрировано снижение 30-дневной летальности среди пациентов [65, 66], принимавших до пневмонии ингибиторы АПФ и статины. Продемонстрировано, что ингибиторы АПФ могут оказывать благоприятное влияние на функцию скелетных мышц и сопутствующую сердечно-сосудистую патологию у больных ХОЗЛ [67]. В небольшом исследовании [68] показано, что у больных ХОЗЛ лечение каптоприлом в дозе 25 мг в сутки ассоциировалось с более низким давлением в легочной артерии при физической нагрузке, умеренным снижением легочного сосудистого сопротивления, повышением сатурации кислорода в смешанной венозной крови (SvO_2) и более низкими уровнями лактата. Кроме того, ингибиторы АПФ могут уменьшать частоту гипокалиемии, ассоциированной с приемом β_2 -агонистов, часто применяющихся у пациентов с ХОЗЛ [69].

Таким образом, ингибиторы АПФ не противопоказаны для лечения больных АГ с ХОЗЛ, однако при планировании такой терапии следует учитывать возможность развития побочных эффектов препаратов. В этом случае хорошей альтернативой могут быть блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

БРА оказывают положительное влияние на состояние всех органов-мишеней, снижают риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений и характеризуются наиболее высокой приверженностью пациентов к лечению (уровень доказательности А) [70, 71]. Антигипертензивная эффективность БРА не зависит от активности РААС, пола и возраста пациентов. Несомненным достоинством этого класса препаратов при лечении АГ является наличие убедительных доказательств значительно меньшей частоты развития респираторных симптомов в виде кашля и бронхоконстрикторных реакций в сравнении с ингибиторами АПФ, поскольку БРА не вызывают накопления бронхоирритантов [72] из-за отсутствия влияния на АПФ и, соответственно, деградацию брадикинина и субстанции Р.

Продемонстрировано, что при ХОЗЛ происходит активация как САС, так и РААС [73–75], с возможной реализацией их соот-

ветствующего потенциала неблагоприятных системных эффектов. В эксперименте на модели правожелудочковой сердечной недостаточности у крыс показано, что блокатор AT_1 рецепторов ирбесартан предупреждает развитие мышечной атрофии [76]. В клинических исследованиях установлено, что антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа (AT_1) ингибируют РААС и САС [77], увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни пациентов с сердечной недостаточностью. Показано, что у пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью лечение ингибиторами АПФ сопровождалось улучшением [78] максимального респираторного давления на вдохе (Pi_{max}). Активация РААС ассоциируется с развитием вторичного эритроцитоза у больных ХОЗЛ с гипоксемией [79, 80]. Кроме того, AT_1 рецепторы в большом количестве (до 85%) экспрессируются в легких [81], модулируют апоптоз клеток альвеолярного эпителия [82] и рост фибробластов легких [83]. Таким образом, потенциально блокаторы AT_1 рецепторов способны оказывать влияние на гематокрит и функцию легких при ХОЗЛ.

Данные генетических исследований свидетельствуют о том, что у здоровых лиц увеличенная активность АПФ и увеличение содержания ангиотензина II в плазме крови позволяют развивать большую силу, по-видимому, через гипертрофию скелетных мышц. Пониженная концентрация ангиотензина II в крови предполагается, опосредует повышенную производительность и выносливость посредством изменения энергетического субстрата, типа мышечных волокон и экономизации энергетических ресурсов организма. Продемонстрировано, что у больных с ХСН уменьшение активности АПФ приводит к уменьшению выраженности синдрома утомления и увеличению физической работоспособности.

В ранее проведенных исследованиях [84, 85] сравнивалась частота появления кашля на фоне лечения БРА у больных АГ и указанием в анамнезе на развитие кашля на фоне приема ингибиторов АПФ. В первое исследование [84] вошло 84 некурящих пациента пожилого возраста с АГ и наличием в анамнезе сухого кашля, связанного с приемом ингибиторов АПФ, рандомизированных на прием лизиноприла (10 мг в сутки), лозартана (50 мг в сутки) и метолазона (1 мг в сутки). Период наблюдения составил 10 недель. Продемонстрировано, что частота сухого кашля была значительно меньше в группе лозартана в сравнении с группой лизиноприла (18% против 97%) и аналогична группе метолазона (21%). Во втором исследовании [85] 129 больных АГ с отмеченным в анамнезе развитием сухого кашля в ответ на прием ингибиторов АПФ после отмывочного периода (2 недели) были рандомизированы на прием валсартана (80 мг в сутки), лизиноприла (10 мг в сутки) или гидрохлортиазида (25 мг в сутки). Длительность исследования составила 6 недель. Согласно данным среднего систолического и диастолического АД установлено, что при сопоставимом антигипертензивном ответе во всех исследуемых группах частота появления сухого кашля через 3 и 6 недель в группе валсартана была значительно меньше, чем в группе лизиноприла (19,5% против 68,9%, $p < 0,001$), и существенно не отличалась от данных пациентов, получавших гидрохлортиазид (19,0%). В то же время, в группе гидрохлортиазида у 3 пациентов из-за развития метаболических нарушений лечение было прекращено.

В исследовании В.С. Задионченко [28], включавшем больных АГ 1–2-й степени в сочетании с ХОЗЛ II–III стадии, продемонстрирована высокая эффективность и безопасность эпросартана. Установлена статистически и клинически значимая нормализация показателей суточного мониторирования АД с коррекцией патологических типов суточных кривых за счет уменьшения количества пациентов с повышением или отсутствием снижения АД в ночной период. Выявлено позитивное влияние терапии на степень системного воспаления в виде уменьшения концентрации С-реактивного белка, снижение интенсивности оксидативного стресса с активацией антиоксидантной защиты у пациентов с АГ и ХОЗЛ. Авторы заключили, что результаты исследования открывают перспективы для дальнейшего изучения потенциальных возможностей влияния антигипертензивных препаратов на общие патогенетические звенья ХОЗЛ и АГ, свидетельствуют о наличии плейотропных эффектов исследуемого препарата и могут служить дополнительными критериями эффективности антигипертензивной терапии в исследуемой клинической группе.

Кроме того, экспериментально установлено, что применение лозартана способно предотвращать повреждение легких, вызванное сигаретным дымом, что может быть особенно актуальным у пациентов с ХОЗЛ [86]. Продемонстрировано, что БРА уменьшают повреждение паренхимы легких за счет противовоспалительного действия и снижения выраженности утолщения стенок воздухоносных путей. Возможно, эти экспериментальные данные в дальнейшем могут быть использованы для лечения пациентов с ХОЗЛ.

Учитывая активное участие САС и РААС в патогенезе ХОЗЛ, развитии системных проявлений заболевания, применение антагонистов рецепторов к ангиотензину II представляется весьма перспективным не только в связи с их прямым антигипертензивным эффектом, но и с возможным плейотропным влиянием на системные проявления ХОЗЛ [73].

Большинству пациентов с АГ для достижения целевого уровня АД требуется назначение более одного гипотензивного препарат [87]. В таблице 2 представлены наиболее часто применяющиеся комбинации антигипертензивных средств у пациентов с АГ. Показано, что комбинированная терапия, включавшая тиазидный диуретик, ассоциировалась со значительно более низким риском госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности у больных без указаний на это осложнение в анамнезе [31].

Таблица 2. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов [88]

Комбинация препаратов	Примеры
Ингибиторы АПФ + антагонисты кальция	Амлодипин + беназеприл, эналаприл + фелодипин
Ингибиторы АПФ + диуретики	Лизиноприл + гидрохлортиазид
Антагонисты рецепторов ангиотензина II + диуретики	Лозартан + гидрохлортиазид
Блокаторы β-адренорецепторов + диуретики	Бисопролол + гидрохлортиазид
Препараты центрального действия + диуретик	Метилдопа + гидрохлортиазид
Диуретик + диуретик	Триамтерен + гидрохлортиазид



Рис. 2. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких [89]

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких, АД – артериальное давление.

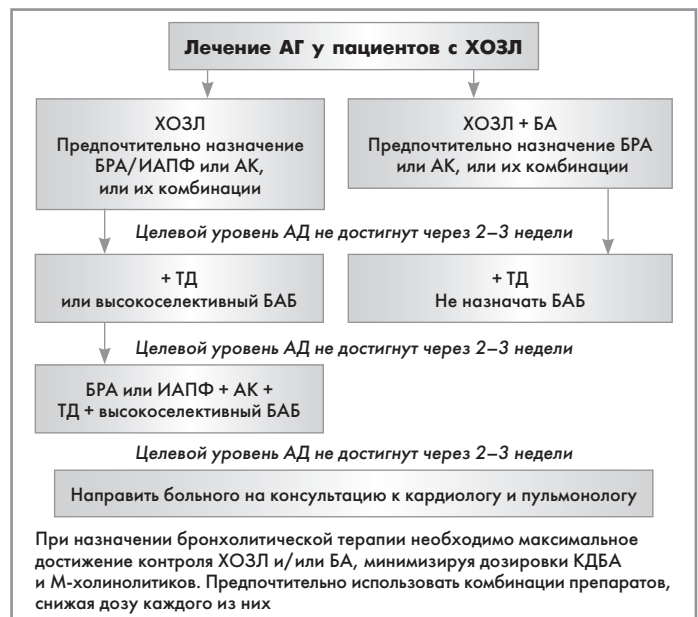


Рис. 3. Антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня артериального давления у пациентов с ХОЗЛ и/или бронхиальной астмой [89]

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких, БА – бронхиальная астма, АД – артериальное давление, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АК – антагонист кальция, ТД – тиазидный диуретик, БАБ – блокатор β-адренорецепторов, КДБА – короткодействующие β-агонисты (сальбутамол, фенотерол).

Определение тактики ведения и выбор лечебной стратегии у пациентов с ХОЗЛ и АГ суммированы на рисунках 2, 3 [89].

Таким образом, вопросы причинно-следственных связей АГ и ХОЗЛ являются достаточно сложными и неоднозначными. Проблема адекватной терапии АГ у больных ХОЗЛ достаточно актуальна. Выбор оптимальной тактики лечения является непростой задачей. С этой точки зрения необходимо проведение длительных проспективных исследований у больных с коморбидной патологией с разработкой новых терапевтических стратегий.

Список использованной литературы

1. Материалы сайта http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/.
2. Ezzati M., Lopez A., Rodgers A. et al. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. – Geneva: World Health Organization, 2004.
3. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128.
4. Бобров В.А., Фуштей И.М., Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хронической бронхиальной обструкции: современные взгляды и новые понимания / В.А. Бобров, И.М. Фуштей, В.И. Боброва // *Тер. архив*. 1995. – №3. – С. 24–28.
5. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по лечению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и другой патологией / Л.И. Дворецкий // *РМЖ*. – 2005. – Т. 13, №10. – P. 672–675.
6. Зодионченко В.С. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких / В.С. Зодионченко. – М.: Анахарсис, 2005. – 176 с.
7. Карпов Р.С. Сердце – легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких / Р.С. Карпов, В.А. Дудко, С. Кляшев. – М., 2004.
8. Echave J. et al. Comorbidity in COPD in Spain // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2009. – Vol. 179. – P. A1462.
9. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стрельця», 2011. – 165 с
10. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких // *Сердцева недостатність*. – 2010. – №1. – С. 12–19.
11. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Полянская М.А. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких // *Астма та алергія*. – 2012. – №2. – С. 22–27.
12. Galie N., Hooper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J*. – 2009. – Vol. 34. – P. 1219–1263.
13. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). – Режим доступа: www.goldcopd.com.
14. Young I.H., Daviskas E., Keena V.A. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease // *Thorax*. – 1989. – Vol. 44. – P. 387–390.
15. WHO Key Facts COPD. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>.
16. Crisafulli E., Costi S., Luppi F. et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – P. 487–492.
17. Sin D.D. Is COPD Really a Cardiovascular Disease? // *Chest*. – 2009. – Vol. 136. – P. 329–330.
18. Engstrom C.P., Persson L.O., Larsson S., Sullivan M. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used // *Eur. Respir. J*. – 2001. – Vol. 18 (1). – P. 69–76.
19. Garcia-Olmos L., Alberquilla A., Ayala V. et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study // *BMC Fam. Pract*. – 2013. – Vol. 14 (11).
20. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L. et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2002. – Vol. 166. – P. 333–339.
21. Heindl S., Lehnert M., Criege C.P. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2001. – Vol. 164. – P. 597–601.
22. Sin D.D., Man S.F. 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. – Vol. 107. – P. 1514–1519.
23. Мухарьямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // *Кардиология*. – 1974. – №12 (34). – С. 55–61.
24. Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких – клинико-патогенетические параллели и возможности терапии // *Росс. кардиол. журн*. – 2009. – №6. – С. 62–69.
25. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертензией // *Росс. кардиол. журн*. – 2000. – №2 (22). – С. 20–25.
26. Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких // *Кардиология*. – 2003. – №9. – С. 535.
27. Павлов С.В. Состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в процессе антигипертензивной терапии. Автореф... канд. мед. н. – М., 2013. – 24 с.
28. Зодионченко В.С., Ли В.В., Адашева Т.В. и др. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких (20-летний опыт изучения) // *Мед. совет*. – 2012. – №10. – С. 10–17.
29. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
30. Psaty B., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. An systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 1997. – Vol. 277. – P. 739–745.
31. Herrin M.A., Feemster L.C., Crothers K. et al. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD // *Chest*. – 2013. – Vol. 143 (5). – P. 1312–1320.
32. Tveskov C., Djurhuus M.S., Klitgaard N.A., Egstrup K. Potassium and magnesium distribution, ECG changes, and ventricular ectopic beats during beta 2-adrenergic stimulation with terbutaline in healthy subjects // *Chest*. – 1994. – Vol. 106. – P. 1654–1659.
33. Saifakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Eur. Respir. J*. – 1995. – Vol. 8. – P. 1398–1420.
34. Wong C.S., Pavord I.D., Williams J. et al. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336 (8728). – P. 1396–1399.
35. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J*. – 2013. – P. 3–72.
36. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких // *Consilium medicum*. – 2006. – Т. 8, №2.
37. Cruickshank J.M. Правильно ли мы оцениваем роль β-адреноблокаторов? // *Терапія*. Укр. мед. вісник. – 2008. – №7–8. – С. 46–61.
38. Руководство по кардиологии: уч. пособие в 3 т. / Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 3. – 512 с.: ил.
39. Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2001. – Vol. 37 (7). – P. 1950–1956.
40. Dransfeld M.T., Rowe S.M., Johnson J.E. et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – P. 301–305.
41. Chatterjee S.S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. – 1986. – Vol. 8 (Suppl. 11). – S74–S77.
42. Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. – 1986. – Vol. 31 (2). – P. 143–147.
43. Cockcroft J.R., Pedersen M.E. β-blockade: benefits beyond blood pressure reduction? // *J. Clin. Hypertens*. (Greenwich). – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 112–120.
44. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis*. – 2009. – Vol. 3 (4). – P. 329–334.
45. Bielecka-Dabrowa A., Aronow W.S., Rysz J., Banach M. Current place of beta-blockers in the treatment of hypertension // *Curr. Vasc. Pharmacol*. – 2010. – Vol. 8 (6). – P. 733–741.
46. Стаценко М.Е., Иванова Д.А., Спорова О.Е. и др. Применение β-адреноблокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. – 2008. – №8. – С. 58–63.
47. Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая эффективность антагониста кальция амлодипина // *Мистецтво лікування*. – 2010. – №4 (70). – С. 91–96.
48. Staessen J.A., Fagard R. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 754–764.
49. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2 Study // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 1751–1766.

Полный список использованной литературы (89 пунктов)
находится в редакции.