

УДК 616.124.3-03:612.143

**ГИПОТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ
КАНДЕСАРТАНА И АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ
ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ
В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

Н.Е. Айдаргалиева, А.Ж. Телеушева

Изучен суточный профиль артериального давления у пациентов с бронхолегочной формой декомпенсированного хронического легочного сердца в сочетании с артериальной гипертензией 1 и 2 степени до и после 10-дневной комбинированной терапии кандесартана с амлодипином.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце; артериальная гипертензия; артериальное давление; комбинированная терапия.

**ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF THE COMBINED USE OF CANDESARTAN
AND AMLODIPINE IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CHRONIC COR PULMONALE
AND ARTERIAL HYPERTENSION**

N.E. Aydargaliev, A.Zh. Teleusheva

It was studied the circadian blood pressure profile in patients with chronic decompensated bronchopulmonary form of cor pulmonale in combination with arterial hypertension of 1st and 2nd degree before and after the 10-daily combined therapy with candesartan and amlodipin.

Key words: chronic cor pulmonale; arterial hypertension; blood pressure; the combination therapy.

Актуальность. Согласно данным литературы, при наличии развернутой клинической картины хронического легочного сердца двухлетняя выживаемость составляет 45 %, а продолжительность жизни больных, в среднем, колеблется от 1,3 до 3,8 года [1]. Частота возникновения системной артериальной гипертензии (АГ) у хронических пульмонологических больных составляет от 4,0 до 28,8 % [2–4]. Присоединение АГ ухудшает прогноз жизни у данной категории больных и приводит к быстрому наступлению летального исхода [5]. Известно положительное влияние лозартана и телмисартана на суточный профиль АД у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с АГ [6, 7], а также блокатора кальциевых каналов амлодипина у больных бронхиальной астмой в сочетании с АГ [8].

Кроме того, существуют источники, подтверждающие предпочтительное применение блокаторов кальциевых каналов и антагонистов ангиотензина 2 в лечении системной артериальной ги-

пертонии у больных с ХОБЛ [9, 10]. Как известно, в патогенезе развития АГ у больных с хронически легочным сердцем (ХЛС) важную роль играют активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и наличие легочной гипертензии. Это и послужило основанием для изучения эффективности комбинации блокатора рецепторов ангиотензина 2 кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у больных ХЛС в сочетании с АГ.

Цель исследования – оценка гипотензивной эффективности комбинированного применения кандесартана и амлодипина у больных декомпенсированным хроническим легочным сердцем Н2б в сочетании с АГ.

Материалы и методы. Обследовано 36 больных с бронхолегочной формой хронического декомпенсированного легочного сердца (дХЛС) в сочетании с АГ 1 и 2 степени. Средний возраст больных составил $67,75 \pm 3,15$ года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 18 больных дХЛС Н2б в сочетании с АГ 1 степени ФР4.

Средняя длительность бронхолегочного процесса составила $19 \pm 2,6$ года. 2-ю группу составили 18 больных дХЛС N26 в сочетании с АГ 2 степени ФР4. Средняя длительность бронхолегочного процесса составила $18 \pm 1,9$ года. Причиной ХЛС в группах в 100 % случаев была ХОБЛ 4 стадии смешанной формы. Все пациенты поступили в обострении основного заболевания и получали следующее лечение: антибактериальную терапию, включавшую цефалоспорины 3-го поколения – цефтриаксон по 1,0 грамму в сутки, комбинированный бронхолитик – беродуал, содержащий 0,02 мг атривента и 0,5 мг фенотерола по 2 дозы 3 раза в сутки, эуфиллин 10,0 мл 2,4%-ного раствора в/в, дексаметазон 8 мг в/в, амброксол по 30 мг 3 раза в сутки. Больные с декомпенсацией ХЛС при наличии признаков выраженной правожелудочковой недостаточности получали фуросемид до 80 мг в сутки под контролем диуреза и электролитов сыворотки крови, вероширон 100 мг в сутки, коргликон 0,5 мл 0,06%-ного раствора в/в.

Дизайн исследования предусматривал определение показателей суточного профиля АД (СПАД) на аппарате суточного мониторирования АД ВРLab МнСДП-1 (Россия) до и после лечения. Во время мониторирования, учитывая тяжесть состояния, соблюдались следующие интервалы: 20 минут – день и 40 минут – ночь. Определяли следующие параметры: дневное и ночное среднее систолическое давление (САДд, САДн), дневное и ночное среднее диастолическое давление (ДАДд, ДАДн), индекс времени дневного и ночного систолического и диастолического АД (ИВСАДд, ИВСАДн, ИВДАДд, ИАДАДн), вариабельность дневного и ночного систолического и диастолического АД (ВАРСАДд, ВАРСАДн, ВАРДАДд, ВАРДАДн), суточный индекс САД и ДАД (СИСАД, СИДАД) до и после назначения гипотензивной терапии. В качестве гипотензивных препаратов использовались кандесартан (Сановель, Турция) в дозировке 8 и 16 мг и амлодипин (Штада Нижфарм, Германия) в дозировке 5 мг. Средняя длительность лечения составила 10 дней. В качестве целевого уровня снижения АД принимали величину менее 140/90 мм рт. ст. днем и 125/75 мм рт. ст. ночью. Нагрузка на органы-мишени считалась повышенной при уровне индекса-времени (ИВ) ≥ 30 . Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы Excell. Достоверность динамики показателей определяли с помощью коэффициента Стьюдента. За достоверность различий средних величин принимали $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение. Данные эхокардиографического исследования подтвердили в изу-

чаемых группах наличие хронического легочного сердца. Размеры конечно-диастолического размера правого желудочка в 1-й группе составили $3,63 \pm 0,09$ см, а во 2-й – $3,57 \pm 0,07$ см, что превышало нормальный размер правого желудочка.

Уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в группе дХЛС в сочетании с АГ 1 степени составил $58,8 \pm 1,5$ мм рт. ст., а в ХЛС группе АГ 2 степени – $59,7 \pm 1,1$ мм рт. ст., что соответствовало значительной степени легочной гипертензии.

Показатели функции внешнего дыхания в группах дХЛС в сочетании с АГ соответствовали выраженной степени нарушения легочной вентиляции. Причем во 2-й группе эти нарушения были более выражены. Так, в 1-й группе показатели ЖЕЛ составили $45,5 \pm 2,3$ %, ОФВ – $24,4 \pm 1,0$ %, ОФВ/ЖЕЛ – $62,1 \pm 3,2$ %, а во 2-й группе показатели ЖЕЛ составили $34,8 \pm 1,4$ %, ОФВ – $22,9 \pm 0,9$ %, ОФВ/ЖЕЛ – $65,8 \pm 1,5$ %.

Фоновые показатели СПАД в 1-й группе в дневное время соответствовали 1 степени артериальной гипертензии, составив $146,5 \pm 1,3/91,5 \pm 1,1$ мм рт. ст. (таблица 1). В ночное время показатели СПАД соответствовали 2 степени АГ, составив $135,7 \pm 2,5/86,3 \pm 1,8$ мм рт. ст. соответственно, что превышало нормальный уровень АД на 4,4 и на 7,8 % [11].

Величина нагрузки САД и ДАД в дневное время была повышена в 2 раза, составив $69,4 \pm 5,4$ и $60,5 \pm 5,5$ % соответственно, для САД и ДАД в ночное время величина нагрузки была выше нормы в 2,6 раза и в 2,7 раза, составив $79,8 \pm 5,9$ и $83,8 \pm 4,1$ % соответственно.

Среднее пульсовое АД составило $54,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. при норме 53 мм рт. ст.

Вариабельность САД и ДАД не превышала норму в течение суток. Отмечалось недостаточное снижение ночного САД и ДАД (non-dipper).

После 10 дней комбинированной терапии (кандесартана 8 мг и амлодипина 5 мг) отмечалось достоверное снижение показателей СПАД.

В подгруппе с 1 степенью АГ средние уровни АД снизились на 10,3 % для САД и на 10,9 % ДАД в дневное время, а в ночное – на 8 % для САД и на 13 % для ДАД ($p < 0,01$). Индекс времени в дневное время достоверно снизился до целевых уровней как для САД, так и для ДАД, составив $25,9 \pm 6,1$ % и $15,6 \pm 3,7$ % соответственно ($p < 0,01$). В ночное время индексы нагрузки АД снизились в 1,7 раза для САД, составив $45,1 \pm 5,3$ % и в 1,5 раза для ДАД, составив $52,4 \pm 6,4$ %, однако целевых уровней ИВ в ночное время достигнуто не было.

Таблица 1 – Динамика показателей суточного профиля артериального давления у больных декомпенсированным ХЛС в сочетании с артериальной гипертонией 1 степени

Показатели	До лечения	После лечения	Достоверность
Ср.САДд (мм рт. ст.)	146,5±1,3	131,4±2,3	p<0,01
СР.ДАДд (мм рт. ст.)	91,4±1,1	81,3±1,6	p<0,01
ИВСАДд (%)	69,4±5,4	25,9±6,1	p<0,01
ИВДАДд (%)	60,5±5,5	15,6±3,7	p<0,01
Вар.САДд (мм рт. ст.)	11,6±1,0	11,5±0,4	нд
Вар.ДАДд (мм рт. ст.)	9,4±0,7	7,5±0,7	нд
Ср.САДн (мм рт. ст.)	135,7±2,5	126,1±1,8	p<0,01
СР.ДАДн (мм рт. ст.)	86,3±1,8	74,9±1,1	p<0,01
ИВСАДн (%)	79,8±5,9	45,1±5,3	p<0,01
ИВДАДн (%)	83,8±4,1	52,4±6,4	p<0,01
Вар.САДн (мм рт. ст.)	12,7±1,2	8,2±1,0	p<0,01
Вар.ДАДн (мм рт. ст.)	10,1±0,75	7,7±0,7	p<0,01
ВУПСАД(мм рт. ст.)	34,1±4,7	28±3,4	нд
ВУПДАД (мм рт. ст.)	26±2,6	22±1,8	нд
СУПСАД (мм рт. ст./ч)	7,2±5,6	5,4±3,2	нд
СУПДАД (мм рт. ст./ч)	0,1±5,1	1,4±3,1	нд
СИСАД (%)	6,4±1,2	4,6±1,2	нд
СИДАД (%)	5,5±1,3	6,4±1,0	нд
ПАД (мм рт. ст.)	54,2±1,3	51,0±1,7	нд

Примечание: n – число больных.

На 6 % отмечалась тенденция к снижению пульсового АД.

Вариабельность АД в группе не была повышенной, однако отмечалось достоверное ее снижение в ночное время ($p < 0,01$). Если до лечения уровень ВарСАДн составил $12,7 \pm 1,2$ мм рт. ст., а ВарДАДн – $10,1 \pm 0,75$ мм рт. ст., то после лечения ВарСАДн составила $8,2 \pm 1,0$ мм рт. ст., достоверно снизившись на 54 %, а ВарДАДн $7,7 \pm 0,7$, достоверно снизившись на 24 % ($p < 0,01$). Степень снижения ночного АД в группе оставалась практически на том же уровне.

Фоновые показатели СПАД во 2-й группе соответствовали 2 степени артериальной гипертонии (таблица 2). Средний уровень АД в ночное и дневное время составил $163 \pm 1,4/91,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. и $142,6 \pm 3,6/100,5 \pm 2,3$ мм рт. ст. соответственно, что превышало нормальный уровень АД на 14 и 43 %.

Таблица 2 – Динамика показателей суточного профиля артериального давления у больных декомпенсированным ХЛС в сочетании с артериальной гипертонией 2 степени

Показатели	До лечения	После лечения	Достоверность
Ср.САДд (мм рт. ст.)	163±1,4	135±3,2	p<0,01
СР.ДАДд (мм рт. ст.)	91,2±1,3	80,5±2,0	p<0,01
ИВСАДд (%)	70,2±5,9	38,4±8,1	p<0,01
ИВДАДд (%)	62,4±5,5	30,1±5,7	p<0,01
Вар.САДд (мм рт. ст.)	12,6±0,8	11,7±0,7	нд
Вар.ДАДд (мм рт. ст.)	9,7±0,7	8,6±0,8	нд
Ср.САДн (мм рт. ст.)	142,6±3,6	133±3,3	p<0,01
СР.ДАДн (мм рт. ст.)	100,5±2,4	78,7±1,9	p<0,01
ИВСАДн (%)	86,2±7,4	55,91±7,4	нд
ИВДАДн (%)	82,7±3,9	57±7,1	нд
Вар.САДн (мм рт. ст.)	12,9±1,3	10,2±1,4	нд
Вар.ДАДн (мм рт. ст.)	10,2±0,7	9,1±1,0	нд
ВУПСАД (мм рт. ст.)	33,3±2,8	24,7±3,8	нд
ВУПДАД (мм рт. ст.)	28,75±2,4	19,5±2,8	p<0,01
СУПСАД (мм рт. ст./ч)	6,4±5,4	6,3±3,3	нд
СУПДАД (мм рт. ст./ч)	-11,6±7,5	-0,3±0,08	нд
СИСАД (%)	3,3±1,8	3±1,8	нд
СИДАД (%)	1,9±2,9	5,4±1,7	нд
ПАД (мм рт. ст.)	57±2,0	54±2,1	нд

Примечание: n – число больных.

Стоит отметить, что уровень ДАД в ночное время соответствовал 3 степени АГ ($100,5 \pm 2,3$ мм рт. ст.).

Величина нагрузки САД и ДАД в дневное время была повышена в 2,3 раза и в 2 раза составив $70,2 \pm 5,9$ и $62,4 \pm 5,5$ % соответственно, для САД и ДАД в ночное время величина нагрузки была выше нормы в 2,8 и в 2,7 раза, составив $86,2 \pm 7,4$ и $82,7 \pm 3,9$ % соответственно.

Среднее пульсовое АД было равно $57 \pm 2,0$ мм рт. ст.

Вариабельность САД и ДАД не превышала норму в течение суток в обеих подгруппах больных. Отмечалось недостаточное снижение ночного САД и ДАД (non-dipper).

После 10 дней комбинированной терапии (кандесартана 16 мг и амлодипина 5 мг) в обеих подгруппах отмечалось достоверное снижение показателей СПАД.

В результате проведенной терапии средние уровни АД снизились на 20 % для САД и на 13 % ДАД в дневное время, а в ночное на 7 % для САД и на 21 % для ДАД ($p < 0,01$). Индекс времени в дневное время достоверно снизился для САД в 1,8 раза, для ДАД в 2,0 раза, составив $38,4 \pm 8,1$ % и $30,1 \pm 5,7$ % соответственно ($p < 0,01$). В ночное время индексы нагрузки АД снизились в 1,5 раза для САД, составив $55,91 \pm 7,4$ % и в 1,4 раза для ДАД, составив $57 \pm 7,1$ %, однако целевых уровней ИВ достигнуто не было.

На 5 % отмечалась тенденция к снижению пульсового АД. Вариабельность АД в группе не была повышенной, отмечалась тенденция к снижению в ночное время. Степень снижения ночного АД в группе оставалась практически на том же уровне.

Выводы

1. На фоне проведения комбинированной терапии кандесартана с амлодипином в обеих группах отмечалось достоверное снижение средних уровней АД как в дневное, так и в ночное время.

2. Во всех подгруппах достоверно снизилась нагрузка на органы-мишени, однако целевой уровень ИВ в ночное время достигнут не был, что возможно связано с короткой длительностью лечения.

3. Отмечалась тенденция к снижению пульсового АД, что снижало риск развития сердечно-сосудистых катастроф у данной категории больных.

4. Комбинация кандесартана с амлодипином может быть предложена с гипотензивной целью в данной группе больных.

Литература

1. *Задионченко В.С.* Хроническое легочное сердце / В.С. Задионченко, И.В. Погонченкова, З.О. Гринева и др. // Российский кардиологический журнал. 2003. № 4.
2. *Бобров В.А.* Системная артериальная гипертензия при хронической бронхиальной обструкции: современные взгляды и новые понимания / В.А. Бобров, И.М. Фуштейн, В.И. Боброва // Терапевтический архив. 1995. № 3. С. 24–28.
3. *Ольбинская Л.И.* Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при их сочетании с артериальной гипертензией / Л.И. Ольбинская, А.А. Белов, Ф.В. Опаленов // Российский кардиологический журнал. 2000. № 1. С. 20–25.
4. *Кляшева Ю.М.* Оценка влияния моксонидина на состояние кардиореспираторной системы у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Ю.М. Кляшева, С.М. Кляшева, А.Ю. Рычков и др. // Вестник аритмологии. 2004. № 35. С. 45–48.
5. *Кароли Н.А.* Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиницист. 2007. № 1. С. 13–19.
6. *Буторов И.В.* Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: новый подход к лечению вторичной легочной гипертензии / И.В. Буторов, О.Н. Вербицкий, С.И. Буторов // Терапевтический архив. 2004. № 6. С. 84–87.
7. *Павлищук С.А.* Эффективность телмисартана при хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией / С.А. Павлищук, Е.В. Болотова, В.А. Порханов // Клиническая медицина. 2005. № 7. С. 63–65.
8. *Нурпеисов Т.Т.* Патогенетическая терапия больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией современными антагонистами кальция / Т.Т. Нурпеисов // Фармацевтический бюллетень. 2007. № 9–10. С. 35–37.
9. *Dipak Chandy, Wilbert S Aronow, Maciej Banach.* Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease // Integrated Blood Pressure. 2013. № 6. P. 101–109.
10. *Richard A. Dart, Steve Gollub, Jason Lazar et al.* Treatment of Systemic Hypertension in Patients With Pulmonary Disease // Chest. 2003. 123 (1). P. 222–243.
11. *Пшеницин А.И.* Суточное мониторирование артериального давления / А.И. Пшеницин, Н.А. Мазур. М.: Медпрактика-М, 2007. 216 с.