

ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА

А. Струтинский, доктор медицинских наук, профессор,

В. Тришина, кандидат медицинских наук,

Ю. Голубев, кандидат медицинских наук,

Г. Голубева, кандидат медицинских наук,

Е. Бекетова,

Е. Горбачева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

E-mail: strutin@mail.ru

Изучена эффективность длительного (12-месячного) лечения 68 больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и амлодипина (Престанс, «Лаборатории Сервье», Франция). Показано, что такое лечение обеспечивает не только стабильный антигипертензивный эффект, уменьшение массы миокарда левого желудочка и значительное улучшение диастолической функции левого желудочка, но и способствует достоверному снижению систолического давления в легочной артерии, уменьшению размеров правого желудочка, эхокардиографических признаков его систолической и диастолической дисфункции, а также выраженности клинических и спирографических признаков бронхообструктивного синдрома и снижению уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6).

Ключевые слова: Престанс, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, провоспалительные цитокины.

По данным многочисленных эпидемиологических и клинических исследований, у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) существенно повышен риск возникновения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний — ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии (АГ), которые значительно ухудшают прогноз заболевания и частоту летальных исходов [1–3].

Сочетание ХОБЛ с АГ встречается в среднем в 35% случаев, что делает весьма актуальным поиск оптимального комплексного подхода к антигипертензивной терапии у таких пациентов [4, 5].

По современным представлениям, для лечения больных ХОБЛ и АГ целесообразно использовать антигипертензивные средства, обеспечивающие не только эффективное и стойкое снижение системного АД, но и оказывающие положительное воздействие на основные патогенетические звенья формирования АГ у больных ХОБЛ — системную гипоксическую вазоконстрикцию, хроническое системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс [1, 5, 6].

В настоящее время препаратами выбора при лечении АГ у больных ХОБЛ считаются блокаторы кальциевых каналов, оказывающие не только выраженное антигипертензивное действие, но и способные снижать давление в малом круге кровообращения, ограничивать гиперсекрецию слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов, уменьшать степень системного воспаления благодаря ингибированию перекисного окисления липидов и ограничению оксидативного стресса [5, 7, 8].

Меньше изучена эффективность лечения больных ХОБЛ и АГ ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), обладающими такими уникальными фармакологическими свойствами, как способность уменьшать образование циркулирующего и тканевого ангиотензина II, секрецию альдостерона и снижать активность симпатико-адреналовой системы, что сопровождается улучшением функции эндотелия, антиагрегантным и вазодилатирующим эффектами и снижением не только системного АД, но и давления в легочной артерии (ЛА). Большое значение придается противовоспалительному эффекту ИАПФ, ограничивающему, в частности, гиперактивацию системы провоспалительных цитокинов [9–11].

В связи с этим несомненный интерес представляет изучение эффективности длительного применения комбинации блокатора кальциевых каналов и ИАПФ у больных ХОБЛ и АГ, в том числе оценка их влияния на процесс ремоделирования левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), активность системного воспаления, а также на функцию внешнего дыхания (ФВД) и клинические и инструментальные признаки бронхообструктивного синдрома.

В последние годы хорошие результаты в лечении АГ продемонстрировала фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина (Престанс, «Лаборатории Сервье», Франция). Преимуществами этой рациональной комбинации является синергизм действия обоих компонентов препарата, а также широкий спектр вариантов их суточных доз (5/5; 5/10; 10/5 и 10/10 мг), что в большинстве случаев позволяет достигать стабильного контроля уровня АД и улучшать прогноз заболевания, в том числе — у пациентов с неконтролируемой АГ [12–16].

Таблица 1
Динамика показателей тяжести клинических проявлений ХОБЛ, показателей ФВД и результатов теста с 6-минутной ходьбой в процессе лечения Престансом ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	p_{1-2}
	1	2	
Среднее число обострений ХОБЛ	1,67 \pm 0,12	1,50 \pm 0,13	–
Тест САТ, баллы	18,4 \pm 1,2	14,8 \pm 1,3	<0,05
Шкала mMRC, степень	1,41 \pm 0,10	1,08 \pm 0,08	<0,05
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	325 \pm 13	368 \pm 15	<0,05
ОФВ ₁	61,3 \pm 1,8	66,8 \pm 2,1	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	64,6 \pm 2,5	71,3 \pm 2,4	–
СОС _{25–75}	46,2 \pm 2,8	50,7 \pm 2,6	–
ПОС _{выд}	60,5 \pm 2,3	66,4 \pm 2,2	–

Между тем эффективность фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина у больных ХОБЛ и АГ до сих пор остается малоизученной. В литературе имеются лишь отдельные сообщения, посвященные анализу влияния терапии Престансом на состояние кардиореспираторной системы у пациентов с ХОБЛ и АГ [17].

В связи с этим целями исследования явились изучение эффективности длительной (12-месячной) терапии Престансом больных ХОБЛ и АГ и оценка влияния этого лечения на показатели суточного мониторинга АД (СМАД), СДЛА, структурно-функциональные изменения ЛЖ и ПЖ, а также на ФВД и уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α – ФНО α – и интерлейкин-6 – ИЛ-6).

В основу работы положены результаты длительного (на протяжении 12 мес) комбинированного лечения больных ХОБЛ и АГ с использованием препарата Престанс.

Критериями включения больных в исследование явились:

- наличие клинических и инструментальных признаков ХОБЛ II–IV стадии (GOLD, 2009) в фазе ремиссии в сочетании с АГ I–II степени (ESH/ESC, 2013);

- длительность заболевания ХОБЛ и АГ $\geq 8,5$ года;
- применение ингаляционных или пероральных бронхолитиков и противовоспалительной терапии ХОБЛ в течение ≥ 3 мес до начала исследования;
- информированное согласие пациента.

Критерии исключения из исследования:

- перенесенный в прошлом острый инфаркт миокарда или мозговой инсульт;
- сопутствующие приобретенные или врожденные пороки сердца;
- острые хронические воспалительные заболевания внутренних органов, включая ХОБЛ, или их обострения;
- наличие признаков почечной или печеночной недостаточности;
- прием периндоприла и (или) амлодипина менее чем за 6 мес до начала исследования;
- отказ больного от продолжения исследования.

В исследование были включены 68 больных ХОБЛ и АГ (средний возраст – 59,3 \pm 4,3 года). Средняя длительность ХОБЛ – 10,2 \pm 2,3 года, АГ – 8,7 \pm 2,5 года. У 42 (61,8%) больных диагностирована ХОБЛ II стадии, а у 26 (38,2%) – III–IV стадии. У 36 (52,9%)

больных выявлены клинические и инструментальные признаки хронического легочного сердца (ХЛС). АГ I степени диагностирована у 44 (64,7%) больных, II степени – у 24 (35,3%).

ИБС выявлена у 12 (17,6%) больных, ХСН I–II ФК по NYHA – у 17 (25,0%), сахарный диабет типа 2 – у 6 (8,8%), наджелудочковая экстрасистолия – у 14 (20,6%), желудочковая экстрасистолия – у 10 (14,7%), неполная блокада правой ножки пучка Гиса – у 26 (38,2%), ожирение – у 9 (13,2%), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей – у 9 (13,2%).

До начала исследования все больные в составе комплексного лечения регулярно получали бронхолитическую и противовоспалительную терапию. Все пациенты с ХОБЛ II стадии и 6 – с ХОБЛ III стадии получали ингаляции салбутамола, беротека, беродуала или салметерола, в большинстве случаев – в сочетании с противовоспалительным препаратом фенспиридом [10], 20 пациентов с ХОБЛ III–IV стадии – комбинированные препараты серетид или симби-корт, в состав которых входят β_2 -адреномиметики пролонгированного действия и ингаляционные глюкокортикостероиды. Систематическую

Таблица 2

Динамика показателей СМАД в процессе лечения Престансом (M \pm m)

Показатель	Время суток	Контроль (n=32)	Больные ХОБЛ и АГ (n=68)			p ₁₋₂	p ₂₋₃
			до лечения		после лечения		
			1	2			
САД, мм рт. ст.	Сутки	126,0 \pm 3,1	150,3 \pm 3,4	132,3 \pm 3,2	<0,001	<0,01	
	День	133,0 \pm 3,2	155,4 \pm 3,7	139,5 \pm 3,4	<0,001	<0,001	
	Ночь	116,0 \pm 3,3	143,2 \pm 2,8	124,6 \pm 2,6	<0,001	<0,001	
ДАД, мм рт. ст.	Сутки	73,0 \pm 2,5	90,4 \pm 3,4	80,7 \pm 2,4	<0,001	<0,05	
	День	77,0 \pm 2,4	93,3 \pm 3,5	86,2 \pm 2,5	<0,01	<0,05	
	Ночь	68 \pm 3	85,4 \pm 3,4	76,1 \pm 3,2	<0,01	<0,05	
ЧСС средняя	Сутки	72,0 \pm 3,2	76,2 \pm 3,3	71,2 \pm 3,5	–	–	
	День	79,0 \pm 3,9	84,2 \pm 3,4	76,6 \pm 2,7	–	–	
	Ночь	62,0 \pm 3,5	68,8 \pm 3,4	64,3 \pm 2,8	–	–	
ИВ САД, %	Сутки	14,3 \pm 1,9	56,4 \pm 5,2	37,4 \pm 4,3	<0,001	<0,01	
	День	18,2 \pm 1,7	48,5 \pm 4,3	33,9 \pm 4,5	<0,001	<0,05	
	Ночь	10,1 \pm 1,6	63,2 \pm 4,7	41,3 \pm 5,0	<0,001	<0,01	
ИВ ДАД, %	Сутки	12,4 \pm 2,2	53,5 \pm 3,4	37,6 \pm 2,5	<0,01	<0,01	
	День	13,3 \pm 2,6	54,2 \pm 3,5	40,2 \pm 2,8	<0,001	<0,01	
	Ночь	10,5 \pm 2,2	52,5 \pm 2,5	38,2 \pm 2,5	<0,05	<0,001	
Вариабельность САД, %	Сутки	13,0 \pm 2,2	19,3 \pm 1,8	17,5 \pm 1,6	<0,05	–	
	День	15,9 \pm 1,5	20,6 \pm 1,4	18,2 \pm 1,4	<0,05	–	
	Ночь	14,5 \pm 1,4	18,4 \pm 1,5	16,2 \pm 1,3	<0,05	–	
Вариабельность ДАД, %	Сутки	12,4 \pm 1,5	16,7 \pm 1,5	15,6 \pm 1,6	–	–	
	День	13,2 \pm 1,4	17,8 \pm 1,7	16,2 \pm 1,6	<0,05	–	
	Ночь	11,2 \pm 1,5	15,3 \pm 1,6	14,6 \pm 1,4	–	–	
Суточный индекс САД, %		12,7 \pm 1,3	7,7 \pm 1,3	11,1 \pm 1,2	<0,05	<0,05	
Суточный индекс ДАД, %		11,7 \pm 1,0	8,1 \pm 1,2	11,6 \pm 1,2	<0,05	<0,05	
Суточный профиль САД, n (%):	dipper	32 (100)	22 (32,4)	43 (63,2)	<0,001	<0,05	
	non dipper	–	40 (58,8)	22 (32,4)	<0,001	<0,05	
	night picker	–	6 (8,8)	3 (4,4)	<0,001	–	
Суточный профиль ДАД, n (%):	dipper	32 (100)	24 (35,2)	42 (61,8)	<0,001	<0,05	
	non dipper	–	39 (57,5)	26 (38,2)	<0,001	<0,05	
	night picker	–	5 (7,3)	0	<0,001	<0,05	

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

антигипертензивную терапию (капотен, эналаприл, лозартан или валсартан) получали всего 16 (23,5%) пациентов, преимущественно – с АГ II степени. Остальные больные принимали антигипертензивные препараты лишь эпизодически при повышении АД. Ни в одном случае не использовались периндоприл и (или) амлодипин.

После первичного обследования всем больным назначали Престанс в индивидуально подобранной дозе (5/5; 5/10; 10/5 или 10/10 мг). Препарат назначали по 1 таблетке 1 раз в сутки. При отсутствии в течение 1 мес должного эффекта суточная доза могла быть изменена. Полностью сохранялась также бронхолитическая и противовоспалительная терапия, ранее использовавшаяся больными для лечения ХОБЛ.

Применялись стандартные методики СМАД на аппарате Schiller BR-102 и ЭхоКГ-исследования на аппаратах Acuson-128 XP (США) и Sonoage 4800 (Южная Корея). Исследование ФВД проводили на компьютерном спирографе Master Screen фирмы Erich Jaeger (Германия). Толерантность к физической нагрузке определяли по результатам теста 6-минутной ходьбы. Тяжесть клинических проявлений ХОБЛ оценивали с помощью шкалы САТ (COPD Assessment Test) и теста mMRC (Medical Research Council) [18]. Определение уровней провоспалительных цитокинов (ФНОα и ИЛ6) в плазме крови осуществляли у части больных методом иммуноферментного анализа на спектрофотометре Multiskan (ThermoLabSystems, Германия).

Клинико-инструментальное обследование больных проводили в период рандомизации (исходные данные), а также через 12 мес от начала лечения.

При статистической обработке результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Статистическая значимость различий оценивалась с помощью параметрических t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера (при нормальном распределении параметров), а также непараметрического критерия Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ спирографических данных, зарегистрированных при первичном исследовании (табл. 1), выявил существенное снижение практически всех показателей ФВД (объем форсированного выдоха в 1-ю секунду – $ОФВ_1$, $ОФВ_1/$ форсированная жизненная емкость легких – $ФЖЕЛ$, средняя объемная скорость – $СОС_{25-75}$ и пиковая объемная скорость – $ПОС_{выд}$), что свидетельствовало о наличии у большинства обследованных признаков бронхообструктивного синдрома, соответствующего

средней степени тяжести ХОБЛ (GOLD-2); это подтверждалось увеличением средних значений шкалы mMRC ($1,41 \pm 0,10$), САТ ($18,4 \pm 1,2$ балла), а также среднего числа обострений заболевания в год ($1,67 \pm 0,12$). Существенно сниженной оказалась также дистанция 6-минутной ходьбы (325 ± 13 м).

При анализе результатов СМАД у больных ХОБЛ и АГ (табл. 2) обнаружено достоверное повышение среднесуточного, дневного и ночного систолического АД – САД и диастолического АД – ДАД ($p < 0,001$) по сравнению с таковыми в контрольной группе, значительное увеличение индекса времени (ИВ) САД и ДАД ($p < 0,001$), а также дневных, ночных и среднесуточных значений вариабельности САД ($p < 0,05$). Наблюдалось также достоверное уменьшение степени ночного снижения САД и ДАД ($p < 0,05$) и соответственно увеличение частоты 2 неблагоприятных в прогностическом отношении типов суточного профиля АД – *non dipper* и *night picker*.

При первичном ЭхоКГ-исследовании правых отделов сердца было выявлено достоверное увеличение толщины передней стенки (ТПС) ПЖ ($4,8 \pm 0,5$ мм; $p < 0,05$), а также диастолического и систолического размеров полости ПЖ (конечный диастолический размер – КДР ПЖ и конечный систолический размер – КСР ПЖ; $p < 0,01$), что свидетельствовало о формировании у значительной части больных ХОБЛ начальных признаков ХЛС (табл. 3). Эти изменения сопровождались статистически значимым снижением степени переднезаднего укорочения ПЖ ($S\%$; $p < 0,001$) и максимальной скорости потока крови в ЛА ($PV V_{max}$; $p < 0,05$), что вместе с некоторым увеличением индекса Тея ($p < 0,01$) указывало на небольшое ухудшение сократительной функции ПЖ. Одновременно наблюдались признаки диастолической дисфункции ПЖ по типу замедленной релаксации (отноше-

Таблица 3
Динамика систолической и диастолической функции ПЖ в процессе лечения Престансом ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=32)	Больные ХОБЛ и АГ (n=68)		P ₁₋₂	P ₂₋₃
		до лечения	после лечения		
	1	2	3		
СДЛА, мм рт. ст.	19,0±2,6	33,0±2,4	26,0±2,5	<0,01	<0,05
КДР ПЖ, мм	24,8±1,4	31,8±1,3	28,2±1,2	<0,01	<0,05
КСР ПЖ, мм	16,9±1,4	25,4±1,2	21,4±1,3	<0,001	<0,05
ΔS%	31,8±1,5	20,1±1,4	24,1±1,5	<0,001	<0,05
ТПС ПЖ, мм	3,3±0,4	4,8±0,5	4,5±0,3	<0,05	–
ОТС ПЖ, мм	0,13±0,02	0,15±0,02	0,16±0,02	–	–
КДР ПП, мм	25,6±1,6	36,0±1,5	32,4±1,3	<0,01	–
RVET, мс	330,0±4,3	322,0±5,3	334,0±5,4	–	–
PV V _{max} , м/с	0,73±0,02	0,67±0,02	0,70±0,02	<0,05	–
TV DT, мс	188,0±3,6	216,0±2,7	205,0±3,2	<0,001	<0,05
TV IVRT, мс	73,3±2,5	112±2,6	102,0±2,3	<0,001	<0,05
TV Peak E, м/с	0,51±0,02	0,38±0,02	0,43±0,02	<0,01	–
TV Peak A, м/с	0,32±0,01	0,41±0,01	0,38±0,02	<0,001	–
TV E/A	1,59±0,03	0,92±0,02	1,13±0,02	<0,001	<0,001
Индекс Тея	0,28±0,03	0,43±0,02	0,38±0,01	<0,01	<0,05

Примечание. ОТС – относительная толщина стенки.

ние Е/А ПЖ – $0,92 \pm 0,02$; $p < 0,001$), а также небольшое, но достоверное увеличение размеров правого предсердия (ПП; $p < 0,01$), что, вероятно, косвенно отражало умеренный рост давления наполнения ПЖ и среднего давления в ПП. Выявлено также достоверное увеличение СДЛА ($33,0 \pm 2,4$ мм рт. ст.; $p < 0,01$).

При ЭхоКГ-исследовании левых отделов сердца (табл. 4) у большинства больных наблюдалось значительное увеличение ($p < 0,01$) массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), диастолического и систолического размеров ЛЖ (КДР ЛЖ и КСР ЛЖ), индекса сферичности (ИС) и миокардиального стресса (МС), а также статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) ОТС ЛЖ, что свидетельствовало о формировании у большинства обследованных больных ХОБЛ и АГ преимущественно концентрической гипертрофии ЛЖ, изменении геометрии (сферизации) желу-

дочка и существенном повышении постнагрузки. Выявлены также типичные признаки диастолической дисфункции ЛЖ по типу замедленной релаксации и гемодинамической перегрузки левого предсердия (ЛП) с достоверным увеличением его размеров ($p < 0,001$) при сохранении нормальной фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

Таким образом, при первичном исследовании у большинства больных ХОБЛ и АГ были выявлены клинические и инструментальные признаки бронхообструктивного синдрома, снижение показателей ФВД, умеренное повышение системного АД и СДЛА, что сопровождалось формированием комбинированной гипертрофии ПЖ и ЛЖ, снижением их диастолической функции и небольшим нарушением сократимости ПЖ [19].

Интересно, что признаки ремоделирования правых и левых отделов сердца ассоциировались со значительным увеличением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО α и ИЛ6) – табл. 5, способных, как известно, индуцировать гипертрофию кардиомиоцитов, стимулировать экспрессию рецепторов ангиотензина II на сердечных фибробластах и деградацию фибриллярного коллагенового матрикса, что способствует процессу структурно-геометрической перестройки сердца [20, 21].

Результаты повторного обследования. На фоне 12-месячного лечения Престансом целевой уровень САД был достигнут у 53 (77,9%) больных, ДАД – у 55 (80,9%). Согласно результатам повторного СМАД (см. табл. 2), у подавляющего большинства больных отмечалось не только снижение дневного, ночного и среднесуточного САД (на 10,3–13,3% по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,001$) и ДАД (на 7,5–10,6%; $p < 0,05$), но и значительное уменьшение ИВ САД и ИВ ДАД (в среднем на 25–34%; $p < 0,01$) и увеличение степени ночного снижения САД и ДАД (на 43,2%; $p < 0,05$). Наблюдалась также недостоверная тенденция к уменьшению вариабельности САД и ДАД (на 6,7–11,2%).

Как известно, снижение дневной и ночной «нагрузки давлением» на ЛЖ (ИВ САД и ИВ ДАД), вариабельности АД, вместе с увеличением степени его ночного снижения, служат наиболее надежными критериями эффективности антигипертензивного лечения и отражают стабилизацию давления и

Таблица 4

Динамика систолической и диастолической функции ЛЖ в процессе лечения Престансом (M \pm m)

Показатель	Контроль (n=32)	Больные ХОБЛ и АГ (n=68)		P ₁₋₂	P ₂₋₃
		до лечения	после лечения		
		1	2		
ММЛЖ, г	126,4 \pm 5,3	239,0 \pm 4,6	212,0 \pm 5,1	<0,001	<0,01
ИММЛЖ, г/м ²	68,6 \pm 2,4	138,0 \pm 3,4	120,0 \pm 2,3	<0,001	<0,001
КДР, мм	46,1 \pm 1,4	53,6 \pm 1,3	51,6 \pm 1,2	<0,01	–
КСР, мм	28,1 \pm 1,5	34,2 \pm 1,4	30,6 \pm 1,3	<0,05	<0,05
ИКДО, мл/м ²	63,7 \pm 2,4	76,1 \pm 2,5	72,4 \pm 2,3	<0,01	–
ИКСО, мл/м ²	24,3 \pm 1,6	32,2 \pm 1,7	29,6 \pm 1,6	<0,001	–
ТМЖП, мм	9,1 \pm 0,3	11,3 \pm 0,2	10,5 \pm 0,2	<0,001	<0,05
ТЗСЛЖ, мм	8,9 \pm 0,4	11,6 \pm 0,3	10,9 \pm 0,3	<0,001	–
ОТС, мм	0,39 \pm 0,02	0,44 \pm 0,02	0,42 \pm 0,03	<0,05	–
ФВ, %	62,4 \pm 2,4	57,2 \pm 2,1	59,4 \pm 2,3	–	–
$\Delta S\%$ ЛЖ	39,1 \pm 1,4	36,2 \pm 1,5	40,4 \pm 1,6	–	<0,05
ЛП, мм	28,4 \pm 2,2	39,4 \pm 1,6	34,2 \pm 1,5	<0,001	<0,05
ИС	0,65 \pm 0,02	0,77 \pm 0,02	0,71 \pm 0,02	<0,01	<0,05
МС, дин/см ²	158,2 \pm 3,3	176 \pm 3,2	167 \pm 3,0	<0,001	<0,05
MV DT, мс	196,0 \pm 6,1	238 \pm 5,2	223 \pm 5,6	<0,001	<0,05
MV IVRT, мс	82,4 \pm 1,8	116,2 \pm 2,3	108,2 \pm 2,4	<0,001	<0,05
Peak E, м/с	0,76 \pm 0,02	0,58 \pm 0,02	0,71 \pm 0,03	<0,001	<0,01
Peak A, м/с	0,48 \pm 0,03	0,66 \pm 0,03	0,61 \pm 0,03	<0,001	–
Е/А	1,58 \pm 0,03	0,88 \pm 0,03	1,16 \pm 0,04	<0,001	<0,001

Примечание. ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИКСО – индекс конечного систолического объема; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка.

Таблица 5

Динамика уровня провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ6 в процессе лечения Престансом (M \pm m)

Цитокин	Контроль (n=32)	До лечения		P ₁₋₂	P ₂₋₃
		До лечения	После лечения		
		1	2		
ФНО α , пг/мл	4,6 \pm 1,6	14,5 \pm 1,3	10,4 \pm 1,5	<0,001	<0,05
ИЛ6, пг/мл	6,3 \pm 1,7	17,3 \pm 1,4	13,1 \pm 1,3	<0,001	<0,05

уменьшение его суточных колебаний [22]. В результате в процессе лечения более чем в 1,5 раза ($p < 0,05$) снижалась частота обнаружения патологических типов суточного профиля АД – *non dipper* и *night picker*.

В соответствии с этим существенно уменьшалась выраженность признаков ремоделирования ЛЖ, а также его систолической и диастолической дисфункции, выявленные у больных при первичном обследовании (см. табл. 4). Так, средние значения ММЛЖ и ИММЛЖ уменьшились на 11,3–13,0% по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$), что свидетельствовало о тенденции к обратному развитию гипертрофии ЛЖ. Наблюдались также уменьшение диастолического и особенно систолического размеров ЛЖ ($p < 0,05$) и отчетливая тенденция к нормализации геометрической формы ЛЖ (уменьшение ИС на 7,8%; $p < 0,05$). Значительное увеличение отношения пиков раннего и позднего наполнения ЛЖ – E/A (на 31,8%; $p < 0,001$) и уменьшение продолжительности IVRT и DT (на 6,3–6,9%; $p < 0,05$) свидетельствовало также о заметном улучшении диастолической функции ЛЖ. В целом эти данные соответствуют результатам нескольких клинических исследований, в которых также продемонстрирован отчетливый антигипертензивный эффект препарата Престанс и его положительное влияние на процесс ремоделирования и функциональное состояние ЛЖ у больных АГ [5, 12–16, 23].

Важной находкой явилось обнаружение заметного положительного влияния длительной комбинированной терапии с использованием препарата Престанс на процесс ремоделирования ПЖ и формирование ХЛС, а также на динамику основных показателей ФВД и некоторые клинические проявления ХОБЛ. Так, через 12 мес от начала лечения наблюдалось статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) средних значений ОФВ₁ (на 9,0%), ОФВ₁/ФЖЕЛ (на 10,4%) и ПОС_{выд} (на 9,7%) от исходных показателей, что свидетельствовало о заметном уменьшении признаков бронхообструктивного синдрома (см. табл. 1). При этом наиболее выраженный бронходилатационный эффект комбинированной терапии (снижение ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ на 24,4–17,8%) наблюдался у 26 больных с ХОБЛ III–IV стадии и декомпенсированным ХЛС.

Эти изменения ассоциировались с достоверным уменьшением ($p < 0,05$) средних значений шкалы mMRC (на 23,4%), результата теста оценки САТ (на 19,6%) и увеличением дистанции 6-минутной ходьбы (на 19,4%) по сравнению с исходным уровнем. Наблюдалась также статистически незначимая тенденция к небольшому уменьшению среднего числа обострений ХОБЛ в год ($p > 0,1$).

Кроме того, под влиянием длительной комбинированной терапии достоверно уменьшились ($p < 0,05$) средние значения СДЛА (на 21,2%), КДР ПЖ (на 11,3%) и КСР ПЖ (на 15,7%). На 19,8% увеличилась также степень переднезаднего укорочения ПЖ ($\Delta S\%$), что наряду с уменьшением индекса Тея на 11,6% ($p < 0,05$) свидетельствовало о некотором улучшении систолической функции гипертрофированного ПЖ, хотя ТПС ПЖ за время наблюдения практически не изменилась. Наблюдалось также статистически значимое уменьшение продолжительности TV IVRT и TV DT ($p < 0,05$) и существенное увеличение отношения TV E/A ($p < 0,001$), что свидетельствовало об улучшении диастолической функции ПЖ (см. табл. 3).

Уменьшение признаков ремоделирования ЛЖ и ПЖ ассоциировалось также со значительным снижением уровня провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ6 (соответственно на 28,3 и 24,3%; $p < 0,05$); см. табл. 5.

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД

ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛА АРТИНИН + АМЛОДИПИН 1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих, соответственно, периндоприла артинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла артинина 5 мг / амлодипина 10 мг / амлодипина 10 мг / артинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС), стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **Способ применения:** 1 дозировка. Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. Доза препарата подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью. Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина в крови в плазме крови. Противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ, к амлодипину или другим производным дигидропиридина, или к любому из вспомогательных веществ; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; тяжелая артериальная гипотензия, шок, включая кардиогенный, обструкция выходящего тракта левого желудочка (напр., клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность: возраст до 18 лет, хроническая почечная недостаточность легкой/умеренной степени тяжести, недостаточность функции почек; беременность, лактация. Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен находиться под наблюдением врача до исчезновения симптомов. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП или десенсибилизации. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Неотложная хирургическая реабилитация. Пациенты с почечной недостаточностью следует применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Таким пациентам рекомендуется контролировать лейкоциты в моче. Беременность. Необходимо прекратить прием препарата. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/артериальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. С осторожностью. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Почечная недостаточность. При появлении жуткости или значительного повышения активности печеночных ферментов следует прекратить прием препарата. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния. Этническая разница. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас развивается ангионевротический отек. Кашель. Сухой кашель. Хирургические вмешательства/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет с сахарным диабетом, некорректируемым состоянием дегидратации, острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, метаболическим ацидозом/диффузными паренхиматозными заболеваниями, приемом калийсберегающих диуретиков, калийсберегающих препаратов калия, сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипертензионный криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не рекомендуется сочетание калийсберегающих диуретиков/препаратов калия или калийсберегающих заменителей пищевой соли, препаратов лития, эстрогенов, дантрола (внутривенное введение), грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: противоопухолевые средства (НПВС, включая ацетилсалициловую кислоту 23 г/сут), гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевинных и инсулина, ингибиторы и ингибиторы карбоангидразы (СУРМ, бикарбонат), сочетания препаратов, требующие внимательного контроля симптомов/симптоматических средств, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетрациклин, о-дифенгидроэтанол (паразин), алуфидин, доксилин, таналузин, терзазин), амфотериин, трициклические антидепрессанты, неурепитин, средства для общей анестезии, аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, проламивин, БЕРГАМЕНСТ И КОРТЕЛЕНТ ГРУПФУ. Препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ:** Обратимое снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛОМ И/ИЛИ ДРУГИМИ ТИПАМИ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИМИ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ РЕАКЦИИ ИЛИ ТОЧНОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ:** Вследствие возможного развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Часто: Сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, прилив крови к лицу, боль, артериальная гипотензия, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзема, отек голеней, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергия, мигрень, боль в спине, нарушение мочеиспускания, интириция, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, импотенция, гингивиты, боль в грудной клетке, недомогание, боли, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: спутанность сознания, повышенная концентрация билирубина, повышение концентрации билирубина, повышение концентрации креатинина, повышение креатинина, повышение активности ферментов щитовидной железы, холестатический гепатит, отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Жансона, эксфолиативная дерматит, фоточувствительность, острая почечная недостаточность. Неучтенной частоты: гипотензия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, диспепсия/диспепсия. Зарегистрированы отдельные случаи экстрапиримидного синдрома. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – ВМКК, производящий антигипертензивную, ингибирующую трансмембранный переход ионных кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла артинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла артинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла артинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла артинина + 5 мг амлодипина. По 20 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и крышкой, содержащей аналгезирующий гель (сидлагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке) на российский препарат ОО «Сервис» По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационара: По 20 флаконов в картонной коробке с крышкой для флаконов с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.



Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция), 115054, Москва, Павелецкая пл. д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Таким образом, включение в состав длительной комбинированной терапии больных ХОБЛ и АГ ИАПФ и блокатора медленных кальциевых каналов сопровождалось не только отчетливым антигипертензивным эффектом, тенденцией к обратному развитию гипертрофии ЛЖ и улучшением диастолической функции ЛЖ, но и заметным уменьшением клинических и спирографических признаков бронхообструктивного синдрома, снижением СДЛА, уменьшением размеров ПЖ и ЭхоКГ-признаков его систолической и диастолической дисфункции.

Наиболее вероятной причиной положительного влияния длительной комбинированной терапии с использованием препарата Престанс на процесс ремоделирования и функциональное состояние ПЖ является снижение под действием ИАПФ легочного сосудистого сопротивления и величины постнагрузки на ПЖ, развивающееся в результате угнетения чрезмерной активности тканевых нейрогормональных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатико-адреналовой системы), снижения образования циркулирующего и тканевого ангиотензина II, потенцирования действия вазодилатирующих субстанций (брадикинин, NO и др.), а также уменьшения синтеза альдостерона в надпочечниках, что способствует снижению объема циркулирующей крови и величины преднагрузки [5, 11, 22, 24]. Амлодипин, входящий в состав препарата Престанс, также, как известно, оказывает активное вазодилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения, способствующее снижению легочной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ и АГ [5, 9, 16, 24].

Выявленное нами у части обследованных больных положительное действие длительной терапии препаратом Престанс на показатели ФВД и клинические признаки бронхообструктивного синдрома объясняется умеренным бронходилатирующим эффектом амлодипина, способствующего уменьшению сокращения гладкой мускулатуры бронхов, воспалительного отека слизистой и ограничению секреции бронхиальных желез [5]. Существенное значение имело также выраженное противовоспалительное действие периндоприла, ограничивающего активацию симпатико-адреналовой системы и провоспалительных цитокинов [19, 21] и улучшающего кровообращение в слизистой оболочке бронхов [9], что, возможно, способствовало восстановлению чувствительности β_2 -адренорецепторов бронхов к действию симпатомиметиков [10, 18].

Итак, исследование показало, что:

- у больных ХОБЛ и АГ 12-месячная комбинированная терапия с использованием препарата Престанс в 77,9% случаев обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект, достоверно снижая уровень САД и ДАД до целевых значений, уменьшая «нагрузку давлением» на ЛЖ и способствуя улучшению суточного профиля АД, что сопровождается тенденцией к обратному развитию гипертрофии ЛЖ, восстановлению нормальной геометрии ЛЖ и значительным улучшением его диастолической функции;
- включение в состав длительной комбинированной терапии больных ХОБЛ и АГ препарата Престанс сопровождается заметным уменьшением клинических и спирографических признаков бронхообструктивного синдрома, уровня провоспалительных цитокинов, снижением СДЛА, уменьшением размеров ПЖ и ЭхоКГ-признаков его систолической и диастолической дисфункции.

Литература

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007; 2: 104–16.
2. Sin D., Man S. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation. – 2003; 107: 1514–9.
3. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. // Chest. – 2005; 128: 2640–6.
4. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Мацевич М.В. и др. Артериальная гипертензия и ХОБЛ – рациональный выбор терапии // РМЖ. – 2006; 14 (10): 795–800.
5. Адашева Т.В., Федорова И.В., Задионченко В.С. и др. Антигипертензивная терапия у больных ХОБЛ: преимущества антагонистов кальция. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008; 5: 39–45.
6. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Ли В.В. и др. Артериальная гипертензия и ХОБЛ — проблемы выбора терапии // Лечащий врач. – 2012; 7: 77–82.
7. Mason R., Mak I., Trumbore M. Antioxidant properties of calcium antagonists related to membrane biophysical interactions // Am. J. Cardiol. – 1999; 84:16–22.
8. Berkels R., Taubert D., Bartels H. et al. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanism // Pharmacology. – 2004; 70: 39–45.
9. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы АПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная функция) / М.: 2002; 86 с.
10. Бакаев Р.Г., Струтынский А.В., Сивцева А.И. Эффективность длительной терапии бронхолитиками, фенспиридом и периндоприлом больных ХОБЛ и ХЛС // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2010; 5: 66–73.
11. Bertoli L. Effects of captopril on hemodynamics and blood gases in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension // Respiration. – 1996; 4: 251–6.
12. Sever P., Dahlof B., Poulter N. et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. // Lancet. – 2005; 366: 895–906.
13. Bahl V. et al. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. Results from the STRONG prospective, Observational, Multicenter Study // Cardiovasc. Drug. – 2009; 9: 136–42.
14. Hatala R., Bachanova K., Sidlo R. SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. ESH 2010 // J. Hypertension. – 2010; 28: 5–169.
15. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей – участников программы «ПРОРЫВ». Неконтролируемая артериальная гипертензия – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения // Кардиология. – 2012; 2: 29–35.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия АГ с использованием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА // Кардиология. – 2013; 6: 25–34.
17. Никитин А.В., Гостева Е.В., Булуева Х.А. и др. Опыт применения Престанса у больных ИБС в сочетании с соматической патологией. // Вестник новых медицинских технологий. – 2013; 2 (20): 181–5.
18. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов дыхания / М.: Медпресс-информ, 2014; 625 с.
19. Струтынский А.В., Глазунов А.Б., Мошкова Н.К. и др. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных легочным сердцем и АГ // Сердечная недостаточность. – 2007; 6: 284–8.
20. Bryant D., Becker L., Richardson J. et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α . // Circulation. – 1998; 97: 1375–81.
21. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Ющук Е.Н. и др. «Цитокиновая» модель патогенеза ХСН и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006; 4: 63–70.
22. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: новое в диагностике и лечении / М.: 2006; 368 с.

23. Мукатова А.М. и др. Новые возможности в лечении пациентов с АГ в условиях стационара. Результаты исследования КОНТРОЛЬ // Медицина. – 2012; 7: 34–6.

24. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Чучалин А.Г. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких // Сердечная недостаточность. – 2002; 3 (13):144–8.

LONG-TERM TREATMENT USING A FIXED-DOSE COMBINATION OF PERINDOPRIL AND AMPLODIPINE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Professor A. Strutynsky, MD; V. Trishina, Candidate of Medical Sciences; Yu. Golubev, Candidate of Medical Sciences; G. Golubeva, Candidate of Medical Sciences; E. Beketova; E. Gorbacheva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

The efficiency of long-term (12-month) treatment with a fixed-dose combination of perindopril and amlodipine (Prestans, Servier) was studied in 68 patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. This treatment was shown not only to produce a stable antihypertensive effect, to decrease left ventricular mass, and to considerably improve left ventricular diastolic function, but also to significantly lower pulmonary artery systolic pressure and to reduce the sizes of the right ventricle, the echographic signs of its systolic and diastolic dysfunction, the clinical and spirographic signs of bronchial obstructive syndrome, and the level of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α and interleukin-6).

Key words: Prestans, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, proinflammatory cytokines.