

## ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОМОРБИДНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А. Хамаева<sup>1</sup>,  
Л. Керзина<sup>2</sup>,  
И. Маркова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медсанчасть Иркутского авиационного  
производственного объединения

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №3, Иркутск

E-mail: med.email@ya.ru

*Применение препарата Нолипрел А Би-форте эффективно снижает артериальное давление, улучшает качество жизни и не влияет на бронхиальную проходимость у пациентов с артериальной гипертензией и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, качество жизни, бронхиальная обструкция.

Несмотря на значительные успехи в лечении эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), эта проблема остается одной из самых актуальных в связи с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт, сердечная недостаточность). Большая распространенность АГ и тяжелые осложнения, к которым она приводит, требуют дальнейшей разработки методов раннего выявления и профилактики этого заболевания.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Сегодня от ХОБЛ страдают около 250 млн человек [6, 9], и заболеваемость прогрессирующе растет [2, 6]. Прогностические оценки свидетельствуют о том, что к 2030 г. смертность от ХОБЛ увеличится на 50% и станет 3-й по распространенности причиной смерти в всем мире (после инсульта и инфаркта) [3, 6]. В настоящее время частыми коморбидными заболеваниями при ХОБЛ являются АГ (28%), сахарный диабет (14%), ишемическая болезнь сердца (10%) [1, 6, 9].

Частое сочетание АГ и ХОБЛ может быть связано с тесной патогенетической общностью этих заболеваний. Отмечаемые как при АГ, так и при ХОБЛ неспецифическое воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническая гипоксия и сосудистое ремоделирование способствуют взаимному отягощению этих 2 болезней и служат пусковыми механизмами формирования каждой из них. Дополнительным фактором в патогенезе как АГ, так и ХОБЛ является гиперреактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что негативно сказывается на ухудшении гемодинамики малого круга кровообращения и течения ХОБЛ.

Возможности использования результатов современных исследований по лечению пациентов с АГ в реальной кли-

нической практике зачастую ограничены, так как наличие коморбидной ХОБЛ исключает больного из исследования. С другой стороны, пульмонологические протоколы ведения больных с ХОБЛ не учитывают сочетанную кардиологическую патологию.

Выбор антигипертензивных препаратов при сочетании АГ и ХОБЛ должен соответствовать определенным критериям: адекватно снижать артериальное давление (АД) в течение суток; защищать органы-мишени и предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений; не оказывать негативного влияния на бронхиальную проходимость и бронхореактивность; быть фармакологически совместимым с базисными средствами лечения ХОБЛ.

В настоящее время лечение фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов предпочтительно для пациентов с АГ. Одной из рациональных комбинаций является препарат Нолипрел А Би-форте, содержащий 10 мг ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла аргинина и 2,5 мг тиазидоподобного диуретика индапамида. Для препарата доказаны хорошая антигипертензивная эффективность, его высокая безопасность, метаболическая нейтральность и потенцирование антигипертензивного действия при совместном применении у больных АГ [4, 10].

Нами оценены эффективность и переносимость фиксированной полнородовой комбинации ИАПФ (периндоприла) и тиазидоподобного диуретика (индапамида) у пациентов с АГ и сопутствующей ХОБЛ.

Продолжительность исследования для каждого больного составила 8 нед. В исследование включали пациентов с АГ I–III степени, впервые выявленной, или не принимавших в последний месяц регулярно антигипертензивных препаратов любого класса, либо получающих неэффективную монотерапию антигипертензивными препаратами (АД > 140/90 мм рт. ст.), и с сопутствующей ХОБЛ I–III стадии вне обострения.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: повышенная чувствительность, аллергические реакции или нежелательные явления, возникающие на фоне приема ИАПФ и (или) диуретика индапамида; вторичная АГ; ишемическая болезнь сердца (стенокардия, острый или перенесенный инфаркт миокарда, аритмии); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II функционального класса (ФК) и выше по NYHA; другие заболевания дыхательной системы, протекающие с бронхиальной обструкцией; дыхательная недостаточность II ФК и более; декомпенсированное хроническое легочное сердце; сахарный диабет; почечная недостаточность; печеночная недостаточность; обострение и (или) декомпенсация других сопутствующих заболеваний.

В результате из 168 пациентов в возрасте от 41 года до 79 лет (средний возраст 61,7 года; 95% доверительный интервал – ДИ 60,3–63,1), лечившихся в городской клинической больнице №3 и Медсанчасти Иркутского авиационного производственного объединения, были выбраны 30 человек, соответствующие критериям включения в исследование. Диагноз АГ устанавливали согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2010). Диагноз ХОБЛ диагностировали в соответствии с критериями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2011).

В соответствии с дизайном исследования при I-м визите у всех пациентов изучали анамнестические данные, клинические проявления АГ, факторы риска, гемодинамические показатели.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование: общий анализ крови, мочи, анализ липидного спектра, уровень глюкозы крови, креатинина крови (с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD), электрокардиографию в 12 отведениях, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию, УЗИ брахиоцефальных артерий. Для оценки выраженности одышки и кашля использовали шкалу респираторных симптомов MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale). Функцию внешнего дыхания оценивали с помощью спирографии с бронходилатационным тестом (Сальбутамол – 400 мкг).

Качество жизни (КЖ) оценивали с применением опросника SF-36. Все пациенты за время наблюдения ежедневно самостоятельно заполняли дневник самоконтроля, фиксируя жалобы и уровень АД.

Сформированной группе пациентов в целях более эффективного контроля уровня АД была назначена фиксированная полнородовая комбинация периндоприла А/индапамида (10/2,5 мг) – Нолипрел А Би-форте (Servier, Франция).

При 2-м визите (через 4 нед лечения) измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), АД, оценивали жалобы и неблагоприятные явления. Через 8 нед был предусмотрен 3-й визит, во время которого оценивали функцию внешнего дыхания – ФВД (по шкале MRC и данным спирографии), проводили СМАД и изучали КЖ (по опроснику SF-36) в динамике.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica 7.0. Использовали методы описательной статистики, нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Для оценки взаимосвязей применяли коэффициент корреляции Спирмена, для сравнительного анализа групп – непараметрические критерии (Манна–Уитни, Уилкоксона). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде средней с доверительным интервалом и медианы с межквартильным размахом.

Таким образом, в исследовании участвовали 30 пациентов (96,7% составили мужчины и 3,3% – женщины; средний возраст  $62,9 \pm 3,9$  года, длительность АГ –  $9,2 \pm 2,6$  года; ИМТ –  $24,3 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup>). АГ I степени выявили у 33,3%, II степени – у 30%; III степени – у 36,7% обследованных. Были обнаружены следующие факторы риска: дислипидемия – у 36,7%; семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 26,7%; абдоминальное ожирение – у 13,3% пациентов. Все пациенты курили в период обследования или в прошлом. Средний индекс курения составил  $34,9 \pm 6,3$  пачко-лет. При этом на момент исследования 66,7% пациентов продолжали курить, а 33,3% – курили в прошлом. Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено у 66,7% пациентов, атеросклеротические бляшки в брахиоцефальных артериях – у 10%, микроальбуминурия – у 20%, снижение скорости клубочковой фильтрации – у 26,7%; осложнения АГ и ассоциированные клинические состояния в виде острого нарушения мозгового кровообращения – у 30% пациентов.

Сопутствующая ХОБЛ I стадии имела у 23,3% пациентов, II стадии – у 43,3%, III стадии – у 33,3%. Пациенты с ХОБЛ II–III стадии использовали ингаляционные  $\beta$ -агонисты, ингаляционные холинолитики, ингаляционные кортикостероиды по показаниям в стандартных терапевтических дозировках.

При 2-м визите у всех пациентов наблюдалось снижение офисного АД с 159,3±9,0 до 154,7±5,6 мм рт. ст. (статистически недостоверно; p=0,06). Во время 3-го визита отмечено достоверное снижение офисного АД до 134,7±2,5 мм рт. ст. (p<0,01). По данным СМАД, происходило достоверное по сравнению с исходными показателями снижение АД как в дневные, так и в ночные часы (табл. 1).

Адекватный антигипертензивный эффект на фоне лечения препаратом Нолипрел А Би-форте зафиксирован у всех пациентов. Переносимость лечения данным препаратом была хорошей. Побочных явлений терапии за время наблюдения не отмечалось, отмены препарата не потребовалось.

Лечение препаратом Нолипрел А Би-форте не повлияло на показатели ФВД. В результате 8-недельной терапии препаратом Нолипрел А Би-форте не зарегистрировано достоверного изменения дыхательных объемов (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub>; форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ, соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), а также других скоростных показателей выдоха, характеризующих дистальную бронхиальную проходимость. Так, показатели ОФВ<sub>1</sub> до назначения Нолипрел А Би-форте и после лечения в течение 8 нед достоверно не различались – ОФВ<sub>1</sub> составил соответственно 63,3±6,9 и 63,8±5,8%. Также не выявлено статистически достоверных различий показателей респираторных симптомов (одышка, кашель, количество мокроты) по шкале MRC у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Снижение АД у пациентов с АГ и ХОБЛ на фоне лечения препаратом Нолипрел А Би-форте в течение 8 нед сочеталось с достоверным улучшением показателей, отражающих их КЖ. Так, отмечено статистически достоверное повышение количества баллов (улучшение) по следующим компонентам КЖ опросника SF-36: ролевое функционирование (RP; p=0,04), оценивающее влияние физического состояния на повседневную деятельность; общее состояние здоровья (GH; p=0,02), характеризующее оценку больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; жизненная активность (VT; p=0,03), отражающая ощущение себя полным сил и энергии. Таким образом, улучшились интегральные показатели физического (PH<sub>sum</sub>) и психического (MH<sub>sum</sub>) состояния, но для последнего результат не был достоверным (p=0,05) (табл. 2).

Применение фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла А/индапамида (10/2,5 мг) – препарата Нолипрел А Би-форте позволило эффективно снизить АД уже в первые недели лечения у пациентов с АГ и сопутствующей ХОБЛ. Полученные нами результаты согласуются с данными



## МОЩНЫЙ ОТВЕТ ГИПЕРТОНИИ!

**СОСТАВ.** Нолипрел А Би-форте 10 мг/2,5 мг таблетки: периндоприла аргинин 10 мг и индапамид 2,5 мг. Содержит лактозу. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Эссенциальная гипертензия. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\*.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром перед приемом пищи. **Пациенты пожилого возраста:** следует назначать лечение после контроля функции почек и АД. **Почечная недостаточность:** на фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ\*.** Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим иАПФ, индапамиду, другим сульфонидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата; ангионевротический отёк в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ); наследственный/идиопатический ангионевротический отёк, гипокалиемия; умеренная и тяжёлая почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин). Выраженная печёночная недостаточность (в том числе с энцефалопатией); одновременный приём препаратов, удлиняющих интервал QT; беременность и кормление грудью. Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой декомпенсированной сердечной недостаточностью. Не рекомендуется одновременный прием с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и у пациентов с повышенным содержанием ионов калия в плазме крови. **Возраст до 18 лет** (эффективность и безопасность не установлены). **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ\*.** Комбинации, не рекомендуемые к применению: препараты лития, калийсберегающие диуретики, препараты калия. **Комбинации, требующие особого внимания:** баклофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин; препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт», гипокалиемию; сердечные гликозиды. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ\*.** Гипокалиемия, парестезии, головная боль, астеня, головокружение, вертиго, нарушение зрения, шум в ушах, гипотензия, сухой кашель, одышка, сухость во рту, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея, кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц.

\*Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.

Регистрационное удостоверение выдано фирме «Лаборатории Сервье», Франция. По всем вопросам обращаться в представительство АО «Лаборатории Сервье».

На правах рекламы.



Адрес: Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.  
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.

Таблица 1

### Динамика АД при лечении препаратом Нолипрел А Би-форте (M±m)

Показатель, мм рт. ст.	Исходно	p	Через 4 нед	p	Через 8 нед
Офисное САД	159,3±9,0	0,06	154,7±5,6	<0,01	134,7±2,5
Офисное ДАД	91,5±4,9	0,07	85,8±4,6	<0,01	76,8±2,8
Дневное САД*	163,5±4,3	–	–	<0,01	135,3±2,5
Дневное ДАД*	95,1±3,6	–	–	<0,01	80,5±4,7
Ночное САД*	144,3±3,4	–	–	<0,01	125,3±1,8
Ночное ДАД*	80,6±4,9	–	–	<0,01	70,5±4,9

Примечание. \* – показатели по данным СМАД.



Таблица 2

**Динамика показателей КЖ по SF-36  
у пациентов с АГ и ХОБЛ**

Шкала опросника SF-36	Уровень, баллы		p
	исходно	через 8 нед	
PF	44 (30–49)	43 (32–49)	0,2
<b>RP</b>	<b>35 (18–47)</b>	<b>37 (18–49)</b>	<b>0,04</b>
BP	37 (37–51)	38 (35–53)	0,3
<b>GH</b>	<b>40 (32–47)</b>	<b>47 (36–49)</b>	<b>0,02</b>
<b>VT</b>	<b>50 (45–56)</b>	<b>53 (52–53)</b>	<b>0,03</b>
SF	40 (35–57)	40 (35–56)	0,1
RE	57 (25–57)	57 (25–56)	0,5
MH	50 (38–52)	49 (35–52)	0,6
<b>PH<sub>sum</sub></b>	<b>39 (30–51)</b>	<b>42 (32–53)</b>	<b>0,04</b>
MH <sub>sum</sub>	45 (36–53)	45 (36–56)	0,05

других исследований по лечению комбинацией периндоприла с индапамидом, в которых в качестве комбинированной терапии использовалась фиксированная комбинация периндоприла А и индапамида [5, 7, 8].

## Литература

1. Crisafulli E., Costi S., Luppi F. et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation // *Thorax*. – 2008; 63: 487–92.
2. Hurd S., Lenfant C. COPD: good lung health is the key. Comment // *Lancet*. – 2005; 366: 1832–4.
3. Lopez A., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections // *Eur. Respir. J.* – 2006; 27: 397–412.
4. Mourad J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2009; 25 (9): 2271–8.
5. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2.5 mg: results of the FALCO FORTE programme // *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* – 2011; 18 (3): 107–13.
6. WHO Key Facts COPD: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
7. Глезер М.Г., Авакян А.А. Эффективность и безопасность терапии полной дозой комбинацией периндоприла А/индапамида (10/2,5 мг) у пациентов с артериальной гипертензией // *Кардиоваск. профилактика и терапия*. – 2012; 5: 4–11.
8. Глезер М.Г., Авакян А.А. Антигипертензивная эффективность Нолипрела А Би-форте в зависимости от наличия у пациентов гипертрофии левого желудочка // *Врач*. – 2012; 12: 38–41.
9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (2011). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского / М.: Российское респираторное общество, 2012; 80 с.
10. Линчак Р.М. Сопоставление эффективности фиксированной комбинации периндоприла/индапамида при артериальной гипертензии у пациентов разного пола и возраста // *Кардиология*. – 2010; 50 (6): 35–40.

## FIXED-DOSE ANTIHYPERTENSIVE COMBINATION FOR COMORBID CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**A. Khamaeva<sup>1</sup>; L. Kerzina<sup>1</sup>, I. Markova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Medical Sanitary Unit, Irkutsk Aircraft Production Association

<sup>2</sup>City Clinical Hospital Three, Irkutsk

*Noliprel A Bi-forte effectively lowers blood pressure, improves quality of life, and has no effect on bronchial patency in patients with hypertension and comorbid chronic obstructive pulmonary disease.*

**Key words:** hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, bronchial obstruction.