

ВЫБОР ДИУРЕТИКА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Григорьева Н.Ю., Самолук М.О.

*ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского»*

Ниžний Новгород, Россия

Grigoreva28@mail.ru

Публикация посвящена особенностям антигипертензивной терапии пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией, а именно выбору диуретика в составе комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Представлены результаты собственного проспективного исследования, позволяющие определить наиболее эффективную и безопасную антигипертензивную терапию для указанной категории пациентов.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких; артериальная гипертензия; диуретики; эндотелиальная дисфункция.*

THE CHOICE OF A DIURETIC AS PART OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Grigoryeva N.Y., Samolyuk M. O.

National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod

Nizhni Novgorod, Russia

The publication is devoted to the features of antihypertensive therapy in patients with comorbid cardiorespiratory pathology, namely, the choice of a diuretic as part of combined antihypertensive therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The results of our own prospective study are presented, which allow us to determine the most effective and safe antihypertensive therapy for this category of patients.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease; arterial hypertension; diuretics; endothelial dysfunction.*

Известно, что одним из основных классов препаратов, применяемых в лечении АГ, являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазид, индапамид) [1]. Их преимуществом при сопутствующей ХОБЛ является то, что они не нарушают вентиляционно-перфузионное отношение в легких, не оказывают влияния на тонус легочных сосудов и бронхов. Однако следует иметь в виду возможные побочные эффекты, в том числе гипокалиемию, гипوماгнемию, гиперурикемию, повышение уровня глюкозы сыворотки крови, изменение липидного состава крови [2].

В настоящее время наиболее часто в России применяют два представителя из группы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков как в качестве монотерапии, так и в составе различных фиксированных комбинаций – гидрохлортиазид и индапамид [3]. Особого интереса заслуживает тиазидоподобный диуретик пролонгированного действия хлорталидон,

который обладает гипотензивным и диуретическим эффектами, и относительно не так давно появился на фармацевтическом рынке в России в составе комбинации с азилсартаном медоксомилом. Выбор наиболее эффективных и безопасных препаратов в составе комбинированной антигипертензивной терапии при сопутствующей легочной патологии является актуальной проблемой.

Цель исследования – дать сравнительную оценку антигипертензивного эффекта, безопасности применения и наличия плеiotропных эффектов в виде влияния на функцию эндотелия, окислительный стресс и давление в легочной артерии хлорталидона и гидрохлортиазида в составе комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), развивающейся на фоне ХОБЛ, через 1 и 6 месяцев лечения.

Проспективное исследование включало 66 человек с коморбидной патологией АГ и ХОБЛ, которые методом свободного конвертирования были разделены на две группы. В качестве основной антигипертензивной терапии пациентам 1 группы назначена комбинация азилсартана медоксомила 40 мг и хлорталидона 12,5 мг в виде фиксированной комбинации (Эдарби Кло, Такеда, Япония, Азил+ХТЛ). Пациенты 2 группы получали свободную комбинацию азилсартана медоксомила 40 мг (Эдарби, Такеда, Япония, Азил+ГХТ) и гидрохлортиазида 12,5 мг (Валента фармацевтика ПАО, Россия). Дозы бронхолитических препаратов в течение периода наблюдения за больными не менялись.

Клиническое, инструментальное и лабораторное исследование проводилось трижды: исходно, через 1 и 6 месяцев лечения. У всех пациентов, включенных в проспективное исследование, проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эходоплеркардиография (ЭХОДКГ), проба с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД), оценка функции внешнего дыхания (ФВД), а также с целью выявления плеiotропных эффектов выполнено исследование уровня продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгат (ДК), триеновых конъюгат (ТК), оснований Шиффа (ОШ)), определение содержания оксида азота, уровня эндотелина-1, оценка интенсивности свободнорадикального окисления (S, I_{max}).

В результате проведенного исследования на фоне лечения более выраженное улучшение показателей СМАД отмечается в группе 1. Статистически значимые результаты при сравнении 1 и 2 групп получены для скорости утреннего подъема ДАД (диастолическое артериальное давление) и САД (систолическое артериальное давление), среднего ночного ДАД и САД, вариабельности ДАД ночью, вариабельности САД днем, среднесуточной вариабельности САД и ДАД, среднего дневного САД и ДАД, среднесуточного САД и ДАД, среднего пульсового АД. Что касается сравнения внутри группы, то через 6 месяцев лечения статистически значимое улучшение достигнуто для всех показателей СМАД в обеих группах.

Следует отметить, что целевые значения АД (АД <130/80 мм рт. ст.) через 1 месяц исследования были достигнуты у 91% пациентов в группе, принимавших комбинацию Азил+ХТЛ и у 51,5 % в группе пациентов, принимавших Азил+ГХТ. Через 6 месяцев лечения целевых значений АД

достигли все пациенты в обеих группах, однако в группе пациентов, принимавших комбинацию Азил+ГХТ, 4 пациентам пришлось увеличить дозу гидрохлортиазида до 25 мг.

Через 1 месяц на фоне лечения обеими группами лекарственных препаратов выявлено статистически значимое снижение среднесуточного САД ($p < 0,001$). Так, в 1 группе пациентов САД снизилось на 26 [22,5; 30,5] мм рт. ст. и составило 130 [124;134] мм рт. ст., во 2 группе пациентов САД снизилось на 17,5 [11,5;21,5] мм рт. ст. и составило 139 [133;144] мм рт. ст.

В отношении динамики среднесуточного ДАД также отмечена тенденция к снижению к концу первого месяца лечения в обеих группах, $p < 0,001$. Так, в 1 группе пациентов среднее ДАД снизилось на 17,5 [14;20] мм рт. ст. и составило 77 [75;80,5] мм рт. ст., во 2 группе пациентов ДАД снизилось на 12,5 [9,5;17] мм рт. ст. и составило 79 [75,5;81,5] мм рт. ст. Однако при межгрупповом сравнении статистически значимой разницы не было ($p=0,10$).

У 12 пациентов 1 группы, имевших высокие показатели утреннего подъема АД, отмечено через 6 месяцев лечения уменьшение величины утреннего подъема САД в среднем на $7,0 \pm 2,1\%$ и ДАД на $10 \pm 7,3\%$. Через 6 месяцев лечения в группе 1 отмечен рост числа пациентов с суточным профилем «dipper» до 78,85% за счет уменьшения числа пациентов с суточным профилем «night-peaker» и «non-dipper».

У 13 пациентов 2 группы, имевших высокие показатели утреннего подъема АД, отмечено через 6 месяцев лечения уменьшение величины утреннего подъема САД в среднем на $6,3 \pm 5,9\%$ и ДАД на $4,8 \pm 4,6\%$. Через 6 месяцев лечения наблюдался рост пациентов с суточным профилем «dipper» до 56 % за счет уменьшения числа пациентов с суточным профилем «night-peaker» и «non-dipper».

Помимо выраженного антигипертензивного эффекта, хлорталидон в составе комбинированной терапии показал преимущества в виде снижении процессов перекисного окисления липидов, активации процессов антиоксидантной системы защиты и улучшения эндотелиальной функции. Зафиксировано статистически значимое снижение уровня ДК ($p < 0,001$), ТК ($p < 0,001$), ОШ ($p < 0,001$), ЭТ-1 ($p < 0,001$), I_{max} ($p < 0,001$), S ($p < 0,001$), увеличение степени ЭЗВД ($p < 0,001$).

Отмечено положительное влияние хлорталидона в составе комбинированной в виде уменьшения легочной гипертензии ($p < 0,001$) и улучшения показателя ОФВ1 ($p < 0,001$), однако прирост составил меньше 100 мл, что указывает на отсутствие клинической значимости. Полученные результаты, связаны, по-видимому, с улучшением ЭД в сосудах малого круга кровообращения на фоне лечения хлорталидоном в составе комбинированной терапии.

Также следует отметить что комбинация Азил+ХТЛ оказалась метаболически нейтральна в отношении электролитов крови, уровня мочевой кислоты и глюкозы сыворотки крови, что позволяет сделать вывод о безопасности применения данной комбинации.

Заключение. У пациентов с АГ, развивающейся на фоне ХОБЛ, терапия с применением фиксированной комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном обладает более выраженным антигипертензивным эффектом в отличие от терапии азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом. Хлорталидон, по сравнению с гидрохлортиазидом, в составе комбинированной терапии АГ у пациентов с ХОБЛ через 6 месяцев лечения обладает более выраженным плеiotропным действием в отношении эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и давления в легочной артерии.

Список литературы

1. Antihypertensive drug use in resistant and nonresistant hypertension and in controlled and uncontrolled resistant hypertension / A. de la Sierra, P. Armario, A. Oliveras [et al.]/ J. Hypertens. – 2018. – Vol. 36, Is. 7. – P. 1563-1570.
2. Чазова, И.Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии) / И.Е. Чазова, Н.В. Лазарева, Е.В. Ощепкова // Терапевтический архив. – 2019. – № 3. – С. 4-10.
3. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.]/ Eur. Heart J. – 2018. –Vol. 39, Is. 33. – P. 3021-3104.