

*На правах рукописи*

**ДАУРОВА МАДИНА ДАУРБЕКОВНА**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОПТИМИЗАЦИЯ  
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Владикавказ-2014**

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России)

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**ГАТАГОНОВА ТАМАРА МАГОМЕТОВНА**

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор  
**БОЛИЕВА ЛАУРА ЗЕЛИМХАНОВНА**

**Официальные оппоненты:**

**Чесникова Анна Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии №1, профессор кафедры.

**Уметов Мурат Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», кафедра факультетской терапии, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 23 декабря 2014 г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 208.095.01 на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте [www.sogma.ru](http://www.sogma.ru) ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России

Автореферат разослан 21 ноября 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Джиоев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших проблем здравоохранения в большинстве стран мира. В настоящее время ХОБЛ занимает 4-е место среди причин смертности, и этот показатель продолжает расти. Исследования последних лет показали, что ХОБЛ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, при этом одним из наиболее распространенных считается коморбидное сочетание ХОБЛ и артериальной гипертензии (АГ) (Чучалин А.Г., 2008; Глобальная стратегия..., 2011; Овчаренко С.И. и др., 2012, 2013; Верткин А.Л. и др., 2014). Согласно имеющимся представлениям, в основе взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ лежат неспецифическое воспаление, гипоксемия, оксидативный стресс, цитокиновый дисбаланс, приводящие к дисфункции эндотелия, однако механизмы этой взаимосвязи при коморбидном сочетании ХОБЛ и АГ до конца не изучены (Макарова М.А. и др., 2011; Овчаренко С.И. и др., 2012; Huiart L. et al., 2005).

Выбор наиболее рациональной тактики ведения пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией является сложной терапевтической задачей и до настоящего времени остается предметом обсуждения. При лечении больных ХОБЛ в сочетании с АГ возникают трудности в использовании стандартной терапии, связанные с ограничениями применения ряда лекарственных средств, рекомендованных при изолированном течении заболеваний. Наиболее рациональной стратегией лекарственной терапии следует считать назначение препаратов, которые будут не только эффективно понижать АД, но и положительно влиять на функцию эндотелия, уменьшать выраженность системных проявлений воспалительной реакции, легочную гипертензию при отсутствии отрицательного воздействия на органы дыхания.

Таким образом, представляется актуальным дальнейшее изучение особенностей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, механизмов ремоделирования, лежащих в основе сочетания ХОБЛ и АГ, с целью определения новых терапевтических мишеней, воздействие на которые

позволит улучшить течение и прогноз этих заболеваний (Авдеев С.Н., 2008; Овчаренко С.И. и др., 2012, 2013; Huiart L. et al., 2005).

**Цель исследования.** Изучить клинико-патогенетические особенности и определить пути оптимизации терапии больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией по данным эхокардиографии и суточного мониторинга артериального давления.

2. Изучить содержание факторов, повреждающих эндотелий, и маркеров системных проявлений воспалительной реакции в крови больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

3. Изучить структуру врачебных назначений пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией в лечебно-профилактических учреждениях Республики Северная Осетия – Алания с помощью методов фармакоэпидемиологического анализа и оценить их соответствие действующим стандартам и клиническим рекомендациям.

4. Проанализировать эффективность и безопасность терапии фиксированной комбинацией телмисартана и амлодипина у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

5. На основании полученных данных разработать и внедрить новый подход к лечению больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

#### **Новизна исследования.**

В ходе исследования впервые проведена комплексная оценка структурно-функционального состояния сердца, маркеров эндотелиальной дисфункции и системных проявлений воспалительного процесса у больных ХОБЛ в сочетании с АГ. Проведен корреляционный анализ и получены новые данные о взаимосвязи между повышением систолического и диастолического артериального давления,

структурно-функциональными изменениями сердца, повышением содержания атерогенных липидов и гиперэкспрессией маркеров воспаления и повреждения эндотелия.

Впервые в РСО-Алания проведен анализ структуры врачебных назначений при ХОБЛ в сочетании с АГ, выявлены типичные ошибки врачебных рекомендаций в сравнении с действующими стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями.

Впервые изучено корригирующее влияние терапии фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана на гемодинамику, структурно-функциональные изменения сердца, эндотелиальную дисфункцию и функцию внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. Получены данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности предложенного метода лечения и его преимуществах перед монотерапией амлодипином.

**Практическая значимость.** В результате проведенного исследования выявлены особенности изменений суточного профиля артериального давления и структурно-функциональных изменений сердца у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и их зависимость от уровня экспрессии маркеров системной воспалительной реакции и дисфункции эндотелия.

Исследование позволило выявить основные недостатки реальной клинической практики лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ в лечебно-профилактических учреждениях РСО-Алания, что послужило основанием для разработки и внедрения образовательных программ для врачей с целью повышения качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Обосновано применение фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана для лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ с целью достижения оптимального контроля артериального давления, коррекции нарушений гемодинамики, эндотелиальной дисфункции, системного воспаления, торможения процессов ремоделирования сердца.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Структурно-функциональное состояние сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется неблагоприятным суточным профилем артериального давления, диастолической дисфункцией, преимущественно первого типа, с удлинением времени изоволюметрического расслабления и увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, более выраженными в сравнении с изменениями при изолированном течении хронической обструктивной болезни легких или артериальной гипертензии.

2. У больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией формируется дисфункция эндотелия, маркерами которой является увеличение содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий - ОХС, ХС ЛПНП, ФНО-альфа, ИЛ-1 $\beta$ , гомоцистеин, наиболее выраженная при сочетанном течении заболеваний.

3. Применение в течение 12 недель фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана на фоне стандартной базисной терапии хронической обструктивной болезни легких у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией приводит к клинико-функциональному улучшению в виде стабилизации АД, уменьшению структурно-функциональных изменений сердца, снижению содержания в крови маркеров воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции.

4. Применение фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана более эффективно у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией, чем монотерапия амлодипином, при сопоставимом профиле безопасности.

## **Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения**

Результаты исследования используются в лечебно-диагностическом процессе в терапевтическом и кардиологическом отделениях Клинической больницы СОГМА, ГБУЗ поликлиниках №1, №4 и №7 Министерства здравоохранения РСО-Алания, в учебном процессе на кафедрах внутренних болезней №3, №4 и на кафедре фармакологии с клинической фармакологией

ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России. По материалам диссертации составлены методические рекомендации и информационное письмо для врачей.

**Личный вклад автора.** Автором самостоятельно проводился подбор пациентов для участия в исследовании, клиническое обследование больных до лечения, наблюдение в динамике, фармакоэпидемиологический анализ. Весь материал комплексных исследований по основным разделам диссертационной работы собран, обработан статистически и проанализирован лично автором, подготовлены основные публикации, написана диссертация.

**Публикации.** По результатам исследования опубликовано 12 работ, в том числе 3 – в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XI, XII, XIII конференциях молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2012, 2013, 2014); Юбилейной конференции, посвященной 110-летию Клинической больницы СОГМА (Владикавказ, 2012); на 11-й Юбилейной научной сессии, посвященной 75-летию СОГМА (Владикавказ, 2014).

Апробация диссертации проведена в ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России на совместном заседании кафедр внутренних болезней №3, №4, фармакологии с клинической фармакологией, патологической физиологии, организации здравоохранения, ЦНИЛ, терапевтического отделения Клинической больницы СОГМА.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 138 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 36 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 90 отечественных и 142 зарубежных автора.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в 2 этапа: 1 этап – ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование; 2 этап – клиническое исследование. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России от 16.09.2010 г., протокол № 15.

### *Фармакоэпидемиологическое исследование.*

Дизайн исследования: ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование по выборке медицинских карт больных, проходивших лечение в амбулаторных и стационарных лечебно-профилактических учреждениях РСО-Алания в 2011-2012 гг.

Критерии включения: ХОБЛ средней степени тяжести/тяжелого течения в фазе стабильного течения и в фазе обострения (Глобальная стратегия..., 2011); гипертоническая болезнь II ст., АГ I-II степени, риск 3 (высокий) (Национальные клинические рекомендации, 2010); ФВ ЛЖ  $\geq 45\%$ ; синусовый ритм сердца. Критерии исключения: симптоматические артериальные гипертензии; бронхиальная астма; ИБС (за исключением стабильной стенокардии напряжения ФК 1-2); пороки сердца; воспалительные заболевания сердца различной этиологии; ХСН III-IV ФК по NYHA; ФВ ЛЖ  $<45\%$ ; сахарный диабет; клинически значимые сопутствующие заболевания других органов и систем, требующие лекарственной терапии.

На каждый случай заполнялись специально разработанные индивидуальные регистрационные карты, в которых регистрировались демографические данные пациентов, анамнез, основной диагноз и его осложнения, сопутствующие заболевания, проводимое лечение с указанием лекарственной формы, режима дозирования и длительности применения лекарственных средств, которые кодировались по их международным непатентованным наименованиям в соответствии с АТХ системой классификации ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). Оценивали: частоту (% от общего числа случаев) и структуру (% от общего числа всех назначений) назначения лекарственных средств для лечения ХОБЛ и АГ; соблюдение принципов рационального комбинирования лекарственных средств; соответствие врачебных назначений



действующим стандартам медицинской помощи и современным клиническим рекомендациям (Стандарт медицинской помощи..., 2007; Национальные клинические рекомендации, 2010; Глобальная стратегия..., 2011).

Клиническое исследование проводилось на базе Клинической больницы СОГМА и ГБУЗ поликлиника №1 Минздрава РСО-Алания. Характеристика больных и дизайн исследования представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

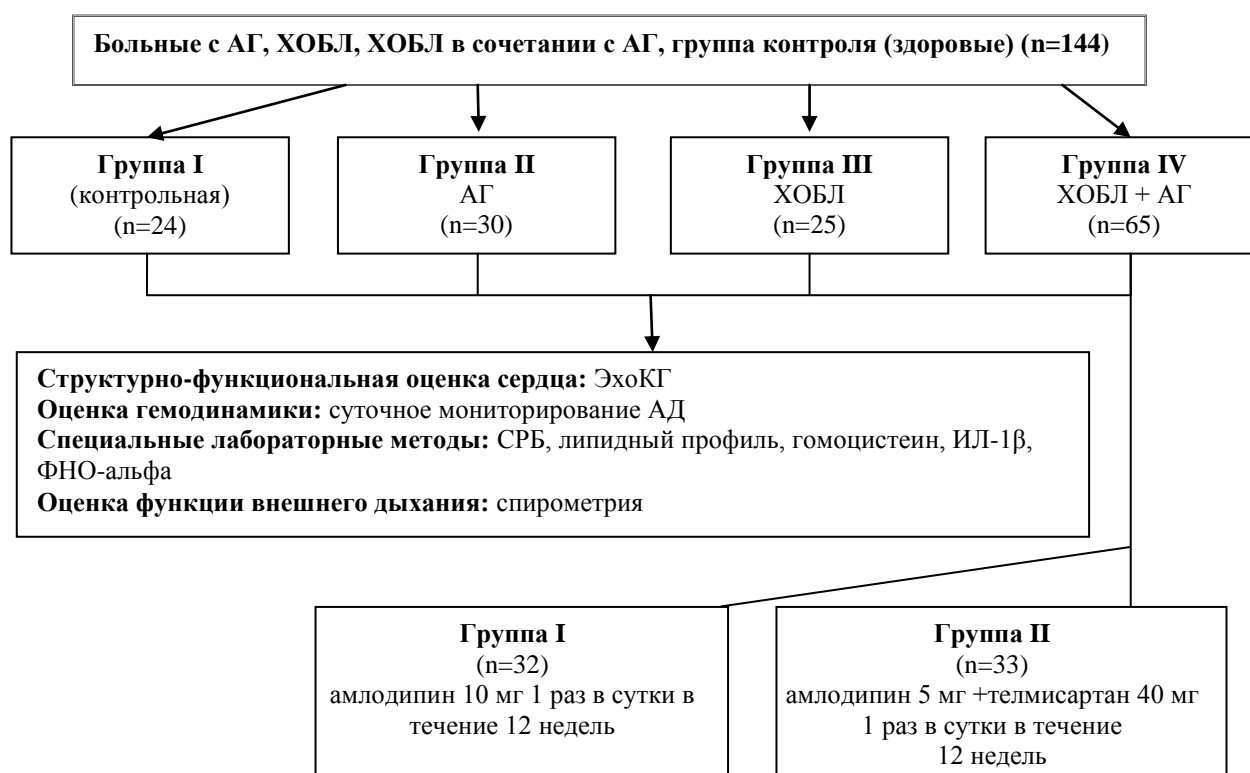
Таблица 1

### Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

Показатель		I группа здоровые n=24	II группа АГ n=30	III группа ХОБЛ n=25	IV группа ХОБЛ + АГ n=65
Пол	мужчины, чел.	14	18	15	37
	женщины, чел.	10	12	10	28
Средний возраст, лет		58,6±6,4	58,8±7,2	60,2±5,8	60,6±7,6
Степень тяжести ХОБЛ	II	-	-	16	42
	III	-	-	9	23
Степень АГ	I	-	19	-	37
	II	-	11	-	28
Курение:					
никогда не курили		12	10	-	-
курили в прошлом		7	14	7	19
курящие		5	6	18	46
Индекс курения, пачек-лет		9,0±2,4	16,2±2,4	34,0±6,8	36,4±7,2

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; установленный диагноз ХОБЛ среднетяжелого или тяжелого течения; гипертоническая болезнь II ст., АГ I-II степени, риск 3 (высокий); отсутствие регулярной антигипертензивной терапии в течение 3-х месяцев до включения в исследование; базисная терапия ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD (2011) в течение не менее 8 недель до включения в исследование; отсутствие обострений ХОБЛ в течение 8 недель до включения в исследование (Национальные клинические рекомендации, 2010; Глобальная стратегия..., 2011). Критерии исключения: симптоматические артериальные гипертензии; бронхиальная астма; пороки сердца; воспалительные заболевания сердца различной этиологии; ХСН III-IV ФК по NYHA; ФВ ЛЖ <45%; сахарный диабет, подагра, клинически значимые сопутствующие заболевания других органов и систем, требующие лекарственной терапии; клинические значимые изменения лабораторных параметров при рутинном лабораторном обследовании.

## Дизайн клинического исследования



Клиническое обследование включало сбор и анализ жалоб, анамнеза и данных физикального обследования пациента. Субъективная оценка диспноэ проводилась с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) (Глобальная стратегия..., 2011). Всем больным проводилось лабораторное и инструментальное обследование в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Специальные методы исследования включали: определение в крови уровней *ОХС*, *ХС ЛПВП*, *ХС ЛПНП*, *триглицеридов* ферментативным методом на автоанализаторе СА-400 («Furuno», Япония); *интерлейкина-1β (ИЛ-1β)*, *фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа)*, *гомоцистеина* методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Мультискан (Thermo Fisher Scientific, США) с помощью диагностических наборов производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) и Axis-Shield (Норвегия).

*ЭхоКГ* проводили в В- и М-модальном режиме на эхокардиографе (XarioSSA-660A Toshiba, Япония) с использованием датчика с частотой 3,5 МГц в стандартных эхокардиографических позициях лежа на левом боку. *СМАД*

проводили на аппарате «Восход» МДП-НС-02с (ООО «ДМС-АТ Передовые технологии», Россия). *Спирометрия* проводилась на аппарате СМП-21/01-«Р-Д» (ООО «Монитор», Россия) по стандартной методике.

*Статистическую обработку* результатов проводили с помощью программ «GraphPad Prism 6», «Microsoft Office Excel 2010». Данные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD); различия между двумя выборками оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Для сравнения средних в двух независимых группах использовали тест Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона, в расчет брали связи  $r > 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ структуры врачебных назначений, проведенный в рамках исследования, показал, что 16% амбулаторных и 13% госпитализированных пациентов не получают систематическую антигипертензивную терапию. Как в амбулаторной практике, так и при стационарном лечении почти в 50% случаев назначается монотерапия, что не обеспечивает достаточную эффективность лечения (Овчаренко С.И. и др., 2012, 2013). Наиболее часто применяемой группой антигипертензивных препаратов у пациентов с ХОБЛ и АГ являлись ИАПФ. Учитывая способность данной группы лекарственных средств повышать тонус бронхов и провоцировать кашель у 5-20% пациентов, следует признать, что ИАПФ не являются предпочтительными в данной клинической ситуации. Из средств, влияющих на РААС, у данной категории пациентов наиболее рациональным является применение БРА (Национальные клинические рекомендации, 2010), на долю которых пришлось лишь 8% от всех назначений антигипертензивных препаратов.

Значительный разброс вариантов комбинирования антигипертензивных препаратов (более 40 комбинаций), выявленный в ходе анализа, указывает на отсутствие согласованной тактики ведения больных, основанной на принципах доказательной медицины. Нерациональные комбинации лекарственных средств были рекомендованы примерно 25% пациентам. В структуре врачебных

назначений выявлены препараты с недоказанной эффективностью, не рекомендованные для систематического лечения АГ и могущие отрицательно повлиять на течение ХОБЛ (андипал, препараты раувольфии, нифедипин короткого действия и др.) (Карпов Ю.А. и др., 2003, 2007).

Анализ базисной терапии ХОБЛ показал, что примерно у 40% больных лечение соответствует современным требованиям. Более чем у половины пациентов врачебные рекомендации были представлены теофиллинами длительного действия и/или  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (68% и 54%, соответственно). Как известно, отсутствие базисной терапии ХОБЛ приводит к повышению риска и увеличению частоты обострений, что повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у коморбидных пациентов (Глобальная стратегия..., 2011; Баймаканова Г.Е. и др., 2012).

В результате изучения медицинских карт пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, установлено, что в среднем 36% больных получали системные ГКС. В целом это не противоречит современным клиническим рекомендациям, однако может иметь нежелательные последствия у рассматриваемой категории больных ввиду способности ГКС вызывать повышение АД. Обращает на себя внимание тот факт, что применение суспензии будесонида для ингаляций в общей структуре ГКС терапии составило всего 6,3%. Что касается бронхолитической терапии, в реальной клинической практике 100% больных с обострением ХОБЛ назначался аминофиллин в виде внутривенных инфузий. Нами не установлены факты коррекции дозы аминофиллина в зависимости от систематического приема пролонгированных теофиллинов, другой сопутствующей терапии, возраста, курения и др. Антимикробная терапия при обострении ХОБЛ применялась в 73% случаев, при этом в медицинской документации больных отсутствовала информация, подтверждающая инфекционный характер обострения и целесообразность назначения АМП. Около 40% больных получали АМП, не рекомендованные в данной клинической ситуации (цефалоспорины I поколения, ципрофлоксацин, нитроимидазолы, рифампицин и др.). Неоправданно часто (в 70% случаев) назначалась стартовая комбинированная антимикробная терапия, необходимость которой в данной

клинической ситуации не подтверждена. В структуре врачебных назначений имелись препараты с недоказанной эффективностью и/или высокой токсичностью (аминогликозиды, рифампицин, тетрациклины), выявлено применение нерациональных, в том числе потенциально опасных у больных с сочетанной патологией комбинаций (Батурин В.А. и др., 2002; Романовских А.Г. и др., 2006; Синопальников А.И. и др., 2007; Чучалин А.Г. и др., 2009; Зайцев А.А. и др., 2011; Глобальная стратегия..., 2011; AllegraL. et al., 2001).

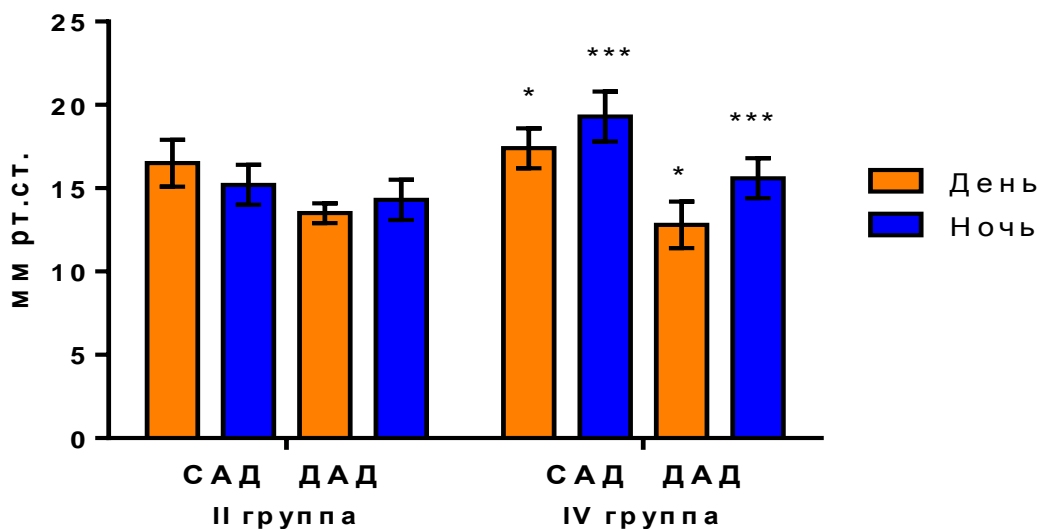
По результатам проведенного анализа следует признать, что в целом фармакотерапия больных ХОБЛ в сочетании с АГ не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям и стандартам, что требует повышенного внимания к данной проблеме и реализации образовательных программ для врачей с привлечением специалистов - пульмонологов, кардиологов и клинических фармакологов.

При оценке функции внешнего дыхания у больных II и IV групп получены данные о достоверном и сопоставимом снижении  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  по сравнению с контрольными значениями. Полученные данные соответствовали установленной степени тяжести ХОБЛ.

При измерении артериального давления в амбулаторных условиях у всех пациентов с изолированной АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ имелся систолодиастолический вариант артериальной гипертензии, получены сопоставимые значения срСАД, срДАД и частоты пульса.

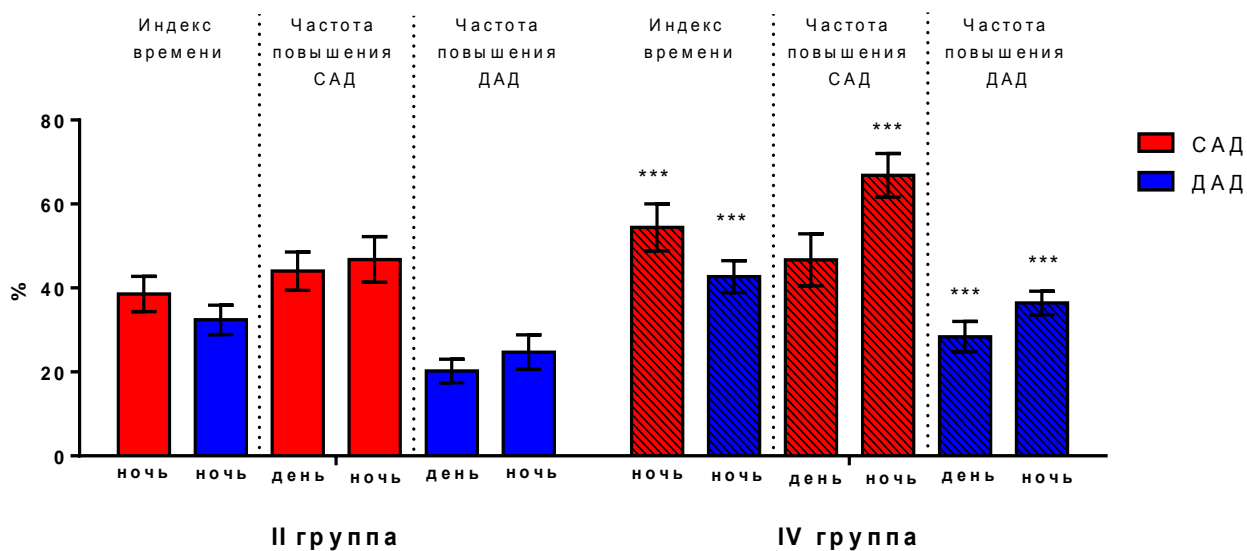
Однако нами выявлены значимые отличия профиля АД у больных с ХОБЛ в сочетании с АГ в сравнении с группой больных с изолированной АГ по таким показателям, как вариабельность систолического и диастолического АД, индекс времени систолического и диастолического АД, частота повышения систолического и диастолического АД при мониторинговании, причем максимальные различия отмечались в ночные часы. Так, при сравнении показателей в исследуемых группах вариабельность САД в ночные часы в группе больных с ХОБЛ и АГ была выше на 21,2% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с больными с изолированной АГ; вариабельность ДАД была выше на 18,8% ( $p < 0,001$ ); индекс времени САД в 1,4 раза выше, индекс времени ДАД в 1,3 раза выше ( $p < 0,001$ );

частота повышения САД и ДАД в 1,4 раза и в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), соответственно (рис. 2, 3).



**Рисунок 2.** Вариабельность показателей СМАД у больных АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ.

Различия с группой II (АГ) достоверны: \* -  $p < 0.05$ ; \*\*\* -  $p < 0.001$ .

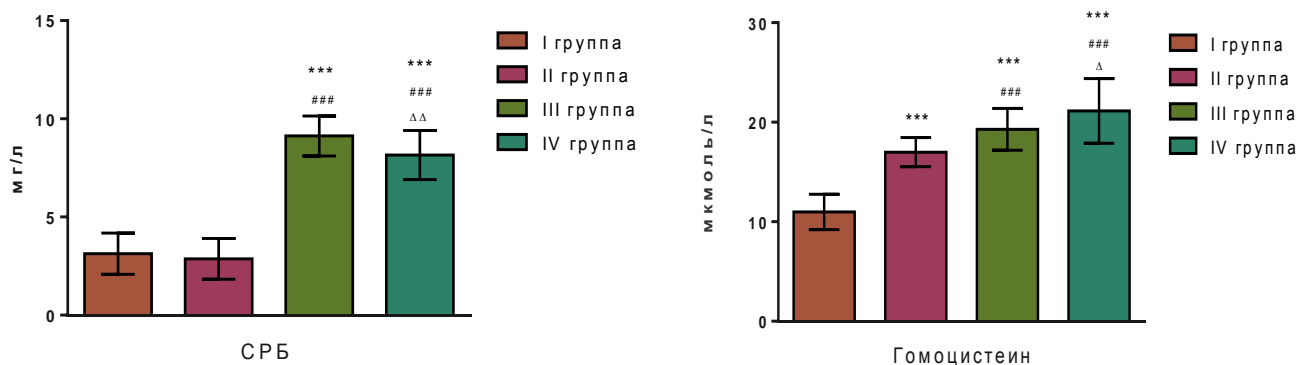


**Рисунок 3.** Индекс времени и частота повышения САД и ДАД у больных АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ.

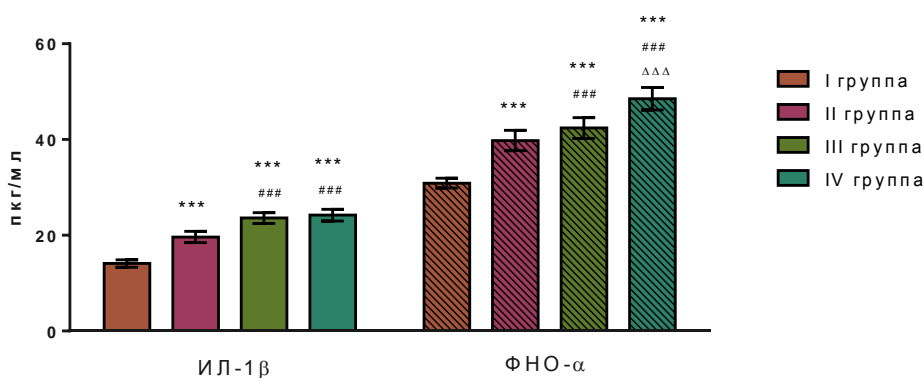
Различия с группой II (АГ) достоверны: \*\*\* -  $p < 0.001$ .

При изучении структурно-функционального состояния сердца наиболее выраженные изменения отмечались у больных с сочетанной патологией. В данной группе выявлено достоверное увеличение ТМЖП на 44,4%, ТЗСЛЖ на 33,5%, ИММЛЖ на 37,7% по сравнению с показателями в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о гипертрофии ЛЖ. Гипертрофия ПЖ подтверждается увеличением ТПСЛЖ в 2 раза по сравнению с показателями в контрольной группе и в группе больных с АГ ( $p < 0,001$ ). Систолическая функция миокарда была снижена, при этом отмечено значимое понижение по сравнению с контролем ФВ как левого ( $49,18 \pm 2,01\%$  против  $57,12 \pm 2,6\%$ ,  $p < 0,001$ ), так и правого ( $46,17 \pm 2,16\%$  против  $56,2 \pm 1,62\%$ ,  $p < 0,001$ ) желудочков. Отношение диастолических пиков E/A ТК в группе больных с ХОБЛ в сочетании с АГ было в 1,8 раза ниже ( $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе, показатели IVRT ЛЖ и DTe ЛЖ достоверно повышались у лиц с сочетанной патологией на 62,74% и 11,16% по сравнению с контрольной группой. Показатель E/A МК был достоверно ниже такового у здоровых обследованных на 42,8% ( $p < 0,001$ ), IVRT ПЖ и DTe ПЖ повышались у пациентов с сочетанной патологией на 57,0% и 16,6%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Самые высокие показатели легочной гипертензии также оказались в группе больных ХОБЛ в сочетании с АГ ( $34,97 \pm 3,61$  мм рт. ст. против  $17,5 \pm 4,55$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Таким образом, у больных с ХОБЛ в сочетании с АГ структурно-функциональные изменения сердца характеризуются увеличением размеров и толщины стенок желудочков, увеличением размеров предсердий с формированием как систолической, так и диастолической дисфункции.

Исследование содержания маркеров дисфункции эндотелия и провоспалительных факторов выявило максимальные изменения оцениваемых показателей по сравнению с контролем у пациентов с сочетанной патологией: содержание ОХС было повышено в 1,6 раза, ХС ЛПНП - в 1,7 раза, уровень СРБ повышался в 2,6 раза, гомоцистеина - в 1,9 раза, ИЛ-1 $\beta$  - в 1,7 раза и ФНО-альфа - в 1,6 раза.



**Рисунок 4.** Содержание СРБ и гомоцистеина в исследуемых группах  
 Различия показателей достоверны: \* - по сравнению с I группой; # - по сравнению со II группой;  $\Delta$  - по сравнению с III группой.



**Рисунок 5.** Содержание ИЛ-1β и ФНО-α в исследуемых группах.  
 Различия показателей достоверны: \* - по сравнению с I группой; # - по сравнению со II группой;  $\Delta$  - по сравнению с III группой.

По результатам корреляционного анализа у больных ХОБЛ в сочетании с АГ нами выявлена положительная связь между повышением срСАД и уровня гомоцистеина ( $r=0,57$ ), между повышением срДАД и срДЛА ( $r=0,67$ ) и показателями дисфункции миокарда (Е/А, размер правого желудочка), повышением давления в легочной артерии, содержанием ФНО-альфа. Отрицательная корреляция показана для показателей срСАД и ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,70$ ), срДАД и содержанием ЛПВП ( $r=-0,60$ ) ( $p<0,05$ ). Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-альфа, СРБ и ОХС прямо коррелировали между собой с коэффициентом корреляции более 0,5 ( $p<0,05$ ).



Полученные нами в результате комплексного сравнительного обследования пациентов с изолированными вариантами течения ХОБЛ и АГ и с их сочетанием данные в определенной степени подтверждают известный факт более тяжелого течения и быстрого прогрессирования заболеваний у коморбидных больных и согласуются с имеющимися представлениями о патогенетической роли системных воспалительных процессов, лежащих в основе хронической обструктивной болезни легких, в ремоделировании сердечно-сосудистой системы (Задонченко В.С., 2003; Кароли Н.А., 2005; Григорьева Н.Ю., 2012).

Результаты клинико-функционального обследования больных и фармакоэпидемиологического анализа послужили основанием для проведения сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности 12-недельной терапии амлодипином или фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

В результате проведенного исследования получены следующие данные.

В обеих группах пациентов уменьшилась степень выраженности одышки при оценке по mMRC: в I группе с  $2,61 \pm 0,4$  до  $2,36 \pm 0,3$  баллов ( $p < 0,05$ ), во II группе с  $2,58 \pm 0,32$  до  $2,07 \pm 0,26$  баллов ( $p < 0,001$ ). Показатель срСАД снизился в I группе на 8,2%, во II группе - на 15,1%, при этом в обоих случаях более чем на 10 мм рт.ст. от исходного значения; показатель срДАД снизился в I группе на 7,4%, во II группе - на 11,8% ( $p < 0,05$ ). Изменения суточного профиля АД были максимально выражены в группе II: достоверно снизилась вариабельность систолического АД в дневные часы на 34,9% ( $p < 0,01$ ), вариабельность систолического АД в ночные часы на 36,8% ( $p < 0,01$ ), индекс времени систолического АД и диастолического АД в ночные часы в 2,4 раза и в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ), соответственно. Частота повышения систолического АД в дневные и ночные часы снижалась в 2,8 раза и в 5,2 раза ( $p < 0,01$ ), частота повышения диастолического АД - в 2,3 раза и в 3,0 раза ( $p < 0,01$ ), соответственно. Таким образом, обе терапевтические стратегии приводили в течение 12 недель к достижению целевых уровней АД у большинства пациентов, но основные параметры при СМАД характеризовались большей стабильностью в группе пациентов, получавших комбинированное лечение. Положительная динамика

показателей, характеризующих процессы ремоделирования сердца, также была наиболее очевидной у больных, получавших фиксированную комбинацию амлодипина и телмисартана. Что касается содержания в крови провоспалительных факторов и веществ, повреждающих эндотелий, то уровень СРБ снижался в группе больных, получавших амлодипин, в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ); в группе больных, получавших комбинацию амлодипина и телмисартана, - в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ); содержание гомоцистеина у больных I группы достоверно снижалось в динамике терапии с  $16,82 \pm 1,46$  до  $10,2 \pm 1,04$  мкмоль/л, у больных II группы - с  $18,12 \pm 1,25$  до  $9,2 \pm 1,1$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Содержание ИЛ-1 $\beta$  и ФНО-альфа достоверно понижалось только в группах, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина, в 1,7 раза и в 1,6 раза, соответственно ( $p < 0,01$ ).

Оценка безопасности терапии проводилась на основании мониторинга всех нежелательных явлений, связанных с лечением. В целом переносимость лечения в обеих группах больных была удовлетворительной, ни один пациент не прекратил прием препаратов по причине нежелательных явлений. При обследовании после лечения не было выявлено клинически значимых изменений рутинных лабораторных параметров, ЭКГ, не выявлено ухудшения показателей ФВД в динамике. При применении комбинации амлодипина и телмисартана получены данные о некотором приросте ОФВ<sub>1</sub>. Характерный побочный эффект амлодипина – периферические отеки - более часто отмечался в группе больных, получавших монотерапию амлодипином в дозе 10 мг (5 пациентов или 15,6%). В группе больных, получавших комбинированный препарат, данное нежелательное явление наблюдалось реже – у 2 больных (6,1%).

Резюмируя приведенные выше данные, можно заключить, что использование в терапии больных ХОБЛ в сочетании с АГ фиксированной комбинации БРА телмисартана и АК амлодипина позволяет достичь целевых показателей АД, увеличить переносимость физической нагрузки, добиться некоторого улучшения функции внешнего дыхания. Клиническую эффективность данной комбинации можно объяснить, в том числе, синергизмом действия в отношении влияния на эндотелиальную дисфункцию, системные проявления воспалительной реакции и структурно-функциональные изменения сердца.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией отмечаются структурно-функциональные изменения сердца, характеризующиеся изменениями суточного профиля артериального давления с увеличением вариабельности, индекса времени и частоты подъема систолического и диастолического артериального давления, гипертрофией желудочков, систолической и диастолической дисфункцией миокарда, повышением давления в легочной артерии.

2. У больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии отмечается более выраженное повышение содержания в крови маркеров повреждения эндотелия и системной воспалительной реакции – общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, гомоцистеина, ФНО-альфа и интерлейкина-1 $\beta$ , С-реактивного белка по сравнению с их содержанием в крови больных с изолированной хронической обструктивной болезнью легких или артериальной гипертензией.

3. Констатирована прямая корреляционная зависимость между показателями систолического и диастолического артериального давления, параметрами структурно-функциональной перестройки миокарда, объемом форсированного выдоха за первую секунду и содержанием провоспалительных факторов и факторов, повреждающих эндотелий, в крови больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

4. У больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией фиксированная комбинация амлодипина 5 мг + телмисартана 40 мг при однократном приеме в сутки в течение 12 недель нормализует суточное систолическое и диастолическое артериальное давление, оказывает положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование сердца и функцию внешнего дыхания.

5. Фиксированная комбинация амлодипина 5 мг + телмисартана 40 мг при однократном приеме в сутки в течение 12 недель имеет лучший профиль эффективности и безопасности у больных хронической обструктивной болезнью

легких в сочетании с артериальной гипертензией по сравнению с монотерапией амлодипином в дозе 10 мг в сутки.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Суточное мониторирование АД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ является обязательным при определении стартовой антигипертензивной терапии и для мониторирования ее эффективности и безопасности в динамике.

2. Необходима реализация специальных образовательных программ для врачей по вопросам лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ в целях повышения уровня знаний об особенностях ведения больных с сочетанной кардиореспираторной патологией и улучшения качества оказания медицинской помощи.

3. В качестве рационального метода лечения больных хронической обструктивной болезнью легких средней тяжести или тяжелого течения в сочетании с артериальной гипертензией (гипертоническая болезнь II, АГ I-II ст., риск 3 (высокий) можно рекомендовать применение фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана в суточной дозе 5 мг+40 мг на фоне стандартной базисной терапии хронической обструктивной болезни легких.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Даурова, М.Д. Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких: фармакоэпидемиологическое исследование / М.Д. Даурова, Ю.А. Филиппова, Т.М. Гатагонова, Л.З. Болиева // **Владикавказский медико-биологический вестник**. - 2014. - Т. XIX, вып. 28. - С. 68-73.

2. Даурова, М.Д. Липидный спектр, уровень С-реактивного белка и гомоцистеина у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / М.Д. Даурова, Д.У. Бигаева, Т.М. Гатагонова и др. // **Фундаментальные исследования**. - 2014. - №10. – С. 52-55.

3. Бигаева, Д.У. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / Д.У. Бигаева, М.Д. Даурова, Т.М. Гатагонова, Л.З. Болиева // **Современные проблемы науки и образования**. – 2014. - №4; URL: <http://www.science-education.ru/118-14483> (дата обращения: 05.09.2014).

4. Филиппова, Ю.А. Фармакоэпидемиология системных и ингаляционных глюкокортикостероидов при обострении хронической обструктивной болезни легких / Ю.А. Филиппова, М.Д. Даурова, Т.М. Гатагонова и др. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 110-летию Клинической больницы СОГМА «Актуальные вопросы современной медицины». – Владикавказ, 2012. - С. 107-108.

5. Филиппова, Ю.А. Антимикробная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких в РСО-Алания по данным фармакоэпидемиологического анализа / Ю.А. Филиппова, Л.З. Болиева, М.Д. Даурова, А.Х. Гагиев // Материалы XX юбилейного российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2013. - С.162-163.

6. Даурова, М.Д. Фармакоэпидемиологический анализ применения глюкокортикостероидов при обострении ХОБЛ / М.Д. Даурова, Т.М. Гатагонова, Л.З. Болиева и др. // Материалы XX юбилейного российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2013. - С. 326-327.

7. Даурова, М.Д. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в РСО-Алания / М.Д. Даурова // Материалы XII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием «Молодые ученые - медицине». – Владикавказ, 2013. - С.83-85.

8. Даурова, М.Д. Фармакоэпидемиологический анализ антимикробной терапии обострения ХОБЛ в стационарах РСО-Алания / М.Д. Даурова, Ю.А. Филиппова, Э.Э. Саламова // Материалы I Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» - Смоленск, 2013. - С. 143-144.

9. Даурова, М.Д. Фармакоэпидемиология гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ в РСО-Алания / М.Д. Даурова, Т.М. Гатагонова, Л.З. Болиева // Материалы XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2013. С. 16.

10. Даурова, М.Д. Региональный фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / М.Д. Даурова, Д.У. Бигаева, М.Х. Тобоева // Материалы XVII всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2014. - С.132-133.

11. Бигаева, Д.У. Особенности патологических изменений сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Д.У. Бигаева, М.Д. Даурова // Материалы XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА

с международным участием «Молодые ученые – медицине». - Владикавказ, 2014. - С. 47-49.

12. Даурова, М.Д. Фармакоэпидемиология терапии обострения ХОБЛ у пожилых больных в многопрофильном стационаре / М.Д. Даурова, Ю.А. Филиппова, Э.Э. Саламова // Материалы XXX международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы» - Новосибирск, 2014. - С. 117-122.

### **Список сокращений**

АК – антагонисты кальция

АМП – антимикробные препараты

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ГКС - глюкокортикостероиды

ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

ОФВ<sub>1</sub>- объём форсированного выдоха за первую секунду

ОХС - общий холестерин

ПЖ – правый желудочек

САД – систолическое артериальное давление

срДАД – среднее диастолическое артериальное давление

СМАД - суточный мониторинг артериального давления

срСАД – среднее систолическое артериальное давление

СРБ – С - реактивный белок

СрДЛА - среднее давление в легочной артерии

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТПСПЖ - толщина передней стенки правого желудочка

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ФВД - функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная ёмкость лёгких

ФК – функциональный класс

ФНО  $\alpha$  – фактор некроза опухолей альфа

ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности

ЭхоКГ – эхокардиография

DTe – время замедления пика E трансмитрального или транстрикуспидального диастолического потока

E/A МК - пиковая скорость трансмитрального кровотока

E/A ТК - пиковая скорость транстрикуспидального кровотока

IVRT ЛЖ – время изоволюметрического расслабления левого желудочка

IVRT ПЖ – время изоволюметрического расслабления правого желудочка