

Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертензивной болезни и бронхиальной астмы

С. А. Прибылов, Н. Н. Прибылова,
О. Ю. Махова, Т. А. Барбашина, А. О. Красовская

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Курск, Россия

Контактная информация:

Махова Олеся Юрьевна,
ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ,
ул. К. Маркса, д. 3, Курск, Россия,
305041.
Тел.: +7(4712)35–96–15.
E-mail: vbFpo@mail.ru

Статья поступила в редакцию
29.09.15 и принята к печати 21.01.16.

Резюме

Цель исследования — изучить особенности сердечной и легочной гемодинамики, механизмы формирования эндотелиальной дисфункции и их коррекция ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и блокатором рецептора ангиотензина II ирбесартаном у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с бронхиальной астмой (БА). **Материалы и методы.** В исследование было включено 80 больных БА средней степени тяжести в сочетании с АГ 1, 2 степени. Средний возраст больных составил $52,9 \pm 4,2$ года. При дальнейшем углубленном обследовании пациенты распределены на две рандомизированные группы для лечения: рамиприлом 5 мг/сутки и ирбесартаном в дозе 150 мг/сутки на фоне ингаляционной бронхолитической и противовоспалительной терапии БА (формотерол/будесонид 160/4,5 мкг 2 ингаляции $\times$ 2 раза, ипратропия бромид / фенотерол и амброксол через небулайзер). Программа инструментального обследования включала: эхокардиограмму на аппаратах «Aloka 1700» (Япония), «LOGIQ 500» (Германия) с использованием ультразвуковых датчиков с частотой 3,5 МГц. Оценивали уровень эндотелина-1 в плазме с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) с помощью иммуноферментного анализа — набор «Biomedica», категория № 442–0052 (Arkay, Япония). **Результаты.** Установлено, что монотерапия в течение 2 месяцев ирбесартаном позволяет достичь целевого уровня артериального давления (АД), способствует регрессу патологического ремоделирования миокарда, а также благоприятно влияет на эндотелиальную функцию, бронхиальную проходимость у больных с данной коморбидной патологией. **Выводы.** Ирбесартан эффективно обеспечивал стабильный и надежный контроль АД, замедлял прогрессирование патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, положительно влиял на функцию внешнего дыхания и характеризовался наиболее высокой приверженностью пациентов к лечению, поэтому может быть оптимальным выбором препарата при лечении АГ у больных БА.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бронхиальная астма, диастолическая дисфункция сердца, эндотелиальная дисфункция, рамиприл, ирбесартан

Для цитирования: Прибылов С. А., Прибылова Н. Н., Махова О. Ю., Барбашина Т. А., Красовская А. О. Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертензивной болезни и бронхиальной астмы. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):274–281. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-274-281.

Antihypertensive therapy in patients with coexisting hypertension and bronchial asthma

S. A. Pribylov, N. N. Pribylova,
O.Yu. Makhova, T. A. Barbashina, A. O. Krasovskaya

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author:

Olesya Yu. Makhova,
Kursk State Medical University,
3 K. Marks street, Kursk, 305041 Russia.
Phone: +7(4712)35-96-15.
E-mail: vbFpo@mail.ru

Received 29 September 2015;
accepted 21 January 2016.

Abstract

The aim of the research was to study the peculiarities of cardiac and pulmonary hemodynamics, the mechanisms of formation of endothelial dysfunction, as well as their correction with angiotensin converting enzyme inhibitor, Ramipril and angiotensin-II receptor blocker, Irbesartan, in patients with arterial hypertension (HTN) combined with bronchial asthma (BA). **Design and methods.** Altogether 80 patients with BA of moderate severity combined with HTN of 1, 2 degrees were enrolled in the study. The average age of the patients was $52,9 \pm 4,2$ years. The eligible patients were randomized for treatment with either Ramipril 5 mg/day or Irbesartan 150 mg/day in combination with bronchodilator inhalation and anti-inflammatory medications for BA (Formoterol/Budesonide 160/4,5 mcg 2 inhalations twice, Ipratropium bromide and Ambroxol through nebulizer devices). The program of instrumental examination included echocardiography (Aloka 1700, Japan; LOGIQ 500, Germany) with ultrasonic sensors of 3,5 MHz. The plasma level of endothelin 1 (ET-1) was estimated by immune-enzyme assay (Biomedica set, category № 442-0052, Arkray, Japan). **Results.** Two-month monotherapy with Irbesartan allows to achieve the target blood pressure (BP), leads to the regression of cardiac remodeling and has a positive effect on endothelial function and bronchial patency. **Conclusions.** Irbesartan is able to provide a stable and reliable control of BP, and delays the progression of pathological cardiovascular changes; it has a favorable impact on the respiratory function, is well tolerated, easy to use, and may be considered as the best antihypertensive drug in patients with co-morbid HTN and BA.

Key words: arterial hypertension, bronchial asthma, diastolic heart dysfunction, endothelial dysfunction, Ramipril, Irbesartan

For citation: Pribylov SA, Pribylova NN, Makhova OYu, Barbashina TA, Krasovskaia AO. Antihypertensive therapy in patients with coexisting hypertension and bronchial asthma. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(3):274-281. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-274-281.

Введение

Важнейшие внутренние заболевания, такие как артериальная гипертензия (АГ), бронхиальная астма (БА) в настоящее время занимают одно из ведущих мест среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран. В последние годы активно изучается проблема коморбидности.

Определение коморбидности впервые дал американский врач Feinstein A. R. в 1970 году [1].

Он полагал, что «коморбидность — это любая отдельная нозологическая форма, существовавшая, существующая или могущая появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента».

Чуть позже Кейт Нададь-Гинард дал другое определение коморбидности: «Коморбидность — сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени

вне зависимости от активности каждого из них» [2]. Это определение, несомненно, более удачно, поскольку позволяет констатировать факт существования нескольких заболеваний у одного больного. И это можно рассматривать как дополнительный фактор значительно изменяющий течение заболеваний, характер и тяжесть осложнений, что затрудняет лечебно-диагностический процесс.

Как известно, сочетание сердечной и легочной патологии у одного пациента приводит к формированию синдрома взаимоотношения с соответствующими клиническими особенностями болезни, обуславливающими необходимость в новых подходах в диагностике и, особенно, в тактике лечения таких больных [3, 4]. На сегодняшний день сердечно-сосудистая патология является основным состоянием, которое сопутствует бронхолегочной патологии, и, вероятно, является как самым частым, так и самым серьезным недугом, сосуществующим с ней [5, 6].

По данным Всемирной организации здравоохранения, Россия занимает лидирующее место по уровню заболеваемости и смертности от АГ, которая констатируется у 40% взрослого населения.

При сочетании АГ и БА формируются нарушения центральной и легочной гемодинамики с ремоделированием левых и правых камер сердца, при этом в качестве единого патогенетического звена кардиоваскулярных и кардиореспираторных осложнений следует рассматривать в первую очередь эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [7–9]. В условиях сочетанной кардиореспираторной патологии появляются трудности в назначении антигипертензивной и противовоспалительной терапии, в частности из-за негативного действия на бронхолегочную систему β -адреноблокаторов и на сердечно-сосудистую систему глюкокортикоидов, β_2 -адреномиметиков.

Существующие в литературе данные недостаточно четко описывают особенности формирования сердечно-сосудистых нарушений и механизмы развития ЭД в условиях наличия сочетанной кардиореспираторной патологии. Не отражены в полной мере вопросы взаимосвязи с процессами системного воспаления и ЭД, что требует проведения дальнейших исследований [10]. Результаты наших предыдущих работ показали, что на способность эндотелия к вазодилатации влияла совокупность факторов: нарушение функции миокарда, ожирение, длительность АГ, БА.

Таким образом, проблема ЭД и легочной гипертензии (ЛГ) при сочетании АГ и БА остается актуальной, как и выбор оптимальной антигипертензивной терапии у такой большой когорты пациентов.

Цель исследования — изучить особенности сердечной и легочной гемодинамики, механизмы формирования ЭД и их коррекцию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамиприлом «Тритаце» («Санофи-Авентис», Италия) и блокатором рецептора ангиотензина II (БРА) ирбесартаном «Апровель» («Санофи», Франция) у больных АГ в сочетании с БА.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 126 пациентов. Пациенты были ознакомлены со структурой исследования, целью, задачами, информированы о проведении диагностических процедур. Исследование проводилось простым рандомизированным открытым проспективным способом. Рандомизация проводилась по следующим стратификационным критериям: по возрасту и гендерным особенностям, длительности и тяжести заболеваний. Основную группу составили 80 пациентов с БА средней степени тяжести в сочетании с АГ 1–2 степени. При дальнейшем углубленном обследовании пациенты распределены на две подгруппы: для лечения «Тритаце» 5 мг/сут ($n = 40$) и «Апровелем» в дозе 150 мг/сут ($n = 40$). Антигипертензивная терапия проводилась на фоне ингаляционной бронхолитической и противовоспалительной терапии БА (формотерол и будесонид «Симбикорт» 160/4,5 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки, ипратропия бромид и фенотерол «Беродуал» с амброксолом «Лазолван» через небулайзер). Через неделю при недостижении целевого уровня артериального давления (АД) ($> 140/90$ мм рт. ст.) доза «Тритаце» или «Апровеля» титровалась (до 10 и 300 мг/сут соответственно).

Средний возраст больных составил $52,9 \pm 4,2$ года. Среди больных преобладали женщины — 68%, отмечен рост коморбидности с возрастом.

Для оценки клинико-функциональных особенностей сочетанного течения АГ и БА было обследовано три контрольные группы пациентов: лица с АГ 1, 2 степени ($n = 15$), с БА средней степени тяжести и нормальным уровнем АД ($n = 15$), здоровые люди без АГ и БА ($n = 16$).

Программа инструментального обследования была расширена за счет проведения эхокардиографического сканирования на аппаратах «Aloka 1700» (Япония), «LOGIQ 500» (Германия) с использованием ультразвуковых датчиков с частотой 3,5 МГц. Учитывались морфофункциональные показатели левого и правого желудочков: конечный систолический размер (КСР, см), конечный диастолический размер (КДР, см), толщина миокарда межжелудочковой перегородки (ТММЖП, см), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см), толщина

передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ, см); масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²), фракция выброса (ФВ, %), конечный систолический объем (КСО, мл), конечный диастолический объем (КДО, мл), пиковая скорость фазы раннего диастолического наполнения (Е, м/сек), пиковая скорость фазы позднего диастолического наполнения (А, м/сек), отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения между собой (Е/А), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) и другие.

Определяли степень эндотелийзависимой вазодилатации сосудов при проведении функциональных проб по D.S. Celermajer с соавторами (1992) [11]. Линейным датчиком 10 МГц измерялась вазомоторная реакция плечевой артерии (ПА) при манжеточной пробе с реактивной гиперемией. Оценивали уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в этилендиаминтетраацетате (ЭДТА)-плазме с помощью иммуноферментного анализа (набор «Biomedica», категория № 442–0052 (Arkray, Япония)) [12].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0, «Microsoft Excel». Для описания нормально распределенных количественных признаков использовано среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака был определен критерий Стьюдента для независимых групп. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 по Пирсону. Различия считались значимыми при $p < 0,05$; $0,05 < p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. О силе и направленности связи судили по величине и знаку регрессионного коэффициента r . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В связи с тем, что при обострении заболевания у больных БА с выраженной дыхательной недостаточностью было затруднено выполнение и интерпретация специальных инструментальных методов, используемых для оценки степени ЛГ (ультразвуковое исследование сердца, доплерэхокардиография и другие), мы использовали данные, полученные в период наступления стабилизации клинического состояния у больных БА, когда уменьшалось число приступов удушья, улучшались показатели объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)

и пикфлоуметрии, и был возможен комплаенс с пациентами. При сравнении 2 групп пациентов с БА без АГ и наличием АГ анамнестически выяснилось, что неконтролируемая или частично контролируемая БА (GINA, 2007, 2013) [13] регистрировалась в 3,2 раза чаще при коморбидной патологии, что диктует необходимость обязательной коррекции АД у больных БА для более быстрого достижения контроля над БА.

Клинические признаки ЛГ регистрировались далеко не у всех больных БА: увеличение правой границы сердца найдено у трети больных (35,2%), эпигастральная пульсация — у 27,3%, акцент 2-го тона на легочной артерии (ЛА) — у 32,3%. В группе пациентов с коморбидной патологией (80 больных) отмечалась повышение этих показателей: расширение правой границы сердца диагностировано у половины больных (52,1%), эпигастральная пульсация — у 38,4%, акцент 2-го тона на ЛА — у 42,4%. Нарушение ритма в наших исследованиях, как и в наблюдениях других авторов (Чучалин А. Г., Никитин Ю. П.), встречались редко [14, 15]. Фибрилляция предсердий найдена у 0,8%, правожелудочковая экстрасистолия — у 2,8% пациентов. Однако при сочетании БА с АГ эти показатели значительно возрастали: фибрилляция предсердий — у 9,8%, экстрасистолия, преимущественно правожелудочковая — у 12,8% пациентов. Наиболее часто у больных со смешанной патологией регистрировалось отклонение электрической оси сердца вправо (25,2% пациентов). Итак, общая характеристика материала по историям болезни больных БА и БА в сочетании с АГ позволяет заключить, что физикальные, электрокардиографические и ультразвуковые критерии ЛГ диагностируются намного чаще у больных с коморбидной патологией, но рутинные диагностические возможности чрезвычайно ограничены для выявления ранних стадий ЛГ.

При анализе эхокардиографических показателей у пациентов с АГ и БА было выявлено существенное увеличение: левого предсердия (ЛП) до $3,7 \pm 0,05$ см, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) $1,14 \pm 0,02$ см, толщины задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) $1,62 \pm 0,02$ см, конечно-диастолического объема (КДО) до $148,55 \pm 3,0$ мл ($118,30 \pm 2,1$ мл в группе здоровых лиц), конечно-систолического объема (КСО) $42,94 \pm 1,73$ мл, увеличение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) до $28,19 \pm 2,32$ мм рт. ст., индекса массы миокарда (ИММ) $140,58 \pm 29,17$ г/м², правого предсердия (ПП) $3,08 \pm 0,06$ см, правого желудочка (ПЖ) $2,92 \pm 0,05$ см. В таблице 1 приведены исходные показатели диастолической функции сердца, полученные при изучении трансмитрального кровотока.

**ПОКАЗАТЕЛИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Показатель	АГ 1, 2 степени и БА средней степени (n = 80)	АГ 1, 2 степени (n = 15)	БА средней степени (n = 15)	Здоровые респонденты (n = 16)
VE, м/с	0,68 ± 0,04*^#	0,71 ± 0,04*#	0,78 ± 0,07*	0,62 ± 0,06
VA, м/с	0,81 ± 0,03*^	0,86 ± 0,04*#	0,81 ± 0,02*	0,35 ± 0,03
E/A	0,78 ± 0,02*^#	0,87 ± 0,02*#	0,96 ± 0,04*	1,48 ± 0,03

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; VE — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; VA — скорость позднего диастолического наполнения; * — $p < 0,01$ по сравнению со здоровыми респондентами; ^ — $p < 0,01$ по сравнению с группой артериальной гипертензии; # — $p < 0,01$ по сравнению с группой с бронхиальной астмой.

Анализ полученных данных показал, что в группе больных АГ и группе больных АГ в сочетании с БА наблюдалось снижение пика E и компенсаторное увеличение пика A, а, следовательно, уменьшение соотношения E/A (до $0,78 \pm 0,02$ в группе с микст-патологией), что являлось главным показателем развивающейся диастолической дисфункции сердца.

Оценка сосудодвигательной функции ПА у больных полиморбидной патологией показала, что исходный диаметр ПА изменен ($3,4 \pm 0,7$ мм), существенно снижена систолическая и диастолическая скорость кровотока в ПА и через 1, 2, 3 минуты после снятия манжеты у 2,3 % пациентов определялась патологическая вазоконстрикция, в 3,5 раз превосходящая показатель группы контроля (8,3 %). Это свидетельствует о важной роли БА в развитии сосудистого повреждения. Резкое замедление скорости кровотока при исходно узком диаметре ПА у пациентов с БА и АГ свидетельствует о развитии ЭД, что может быть связано с формированием необратимых структурных изменений в эндотелии, с выраженностью воспаления, а также с повышением вязкости крови, наблюдающемся при гипоксии.

Основной показатель ЭД — концентрация ЭТ-1 ($0,74 \pm 0,07$ фмоль/л) регистрировалась выше в группе больных, у которых наблюдалось более выраженное нарушение реакции эндотелия на реактивной гиперемии, то есть у больных при сочетании АГ и БА, что в 3,3 раза больше нормы.

Результаты наших исследований показали, что на состояние эндотелиальной функции влияла совокупность факторов: нарушение функции миокарда, ожирение, длительность АГ, БА, выраженность бронхообструктивных нарушений, повышение среднего давления в ЛА, уровня ЭТ-1 [2].

В группе пациентов с АГ и БА с патологической вазоконстрикцией регистрировались более высокие показатели СрДЛА ($35,3 \pm 0,2$ мм рт. ст.) в сравнении с группой больных, у которых при проведении

пробы с реактивной гиперемией была установлена недостаточная вазодилатация (СрДЛА $26,0 \pm 1,1$ мм рт. ст., $p < 0,01$).

В результате 2-месячной терапии ирбесартаном и рамиприлом в обеих подгруппах отмечалось снижение АД. У пациентов с сочетанием АГ и БА на фоне приема «Апровеля» выявлено значимое снижение систолического АД со 162 до 129 мм рт. ст., диастолического АД — с 97 до 83 мм рт. ст. При фармакотерапии «Тритаце» зарегистрировано значимое снижение систолического АД со 164 до 139 мм рт. ст., диастолического АД — с 98 до 88 мм рт. ст. За два месяца лечения compliance больных в группе лиц, получавших «Апровель», составила 91 %.

Анализируя влияние рамиприла и ирбесартана на эхокардиографические показатели, было выявлено уменьшение объемных размеров: ЛП сократилось на 8 % (6 %); КДО уменьшился на 10 % (9 %); КСО уменьшился на 11 % (10 %) соответственно; на 30 % (29 %) снизилось СрДЛА (табл. 2).

В результате лечения больных АГ в сочетании с БА в течение 2 месяцев «Тритаце» количество лиц с патологической вазоконстрикцией сократилось в 2 раза, вазодилатация ПА более 10 % наблюдалась у 52 %. Однако лечение «Апровелем» привело к лучшим результатам: в 2,2 раза выросло число больных с нормальной вазодилатирующей функцией (с 30 до 68 %) и сократилось количество пациентов с вазоконстрикцией в 5,5 раз (с 39 до 7 %).

Таким образом, применение рамиприла и ирбесартана у больных АГ с БА позволило восстановить нарушенную сосудодвигательную функцию эндотелия.

По уровню ЭТ-1 на момент поступления обе подгруппы пациентов с АГ и БА практически не отличались: 0,73 фмоль/мл для подгруппы «Тритаце» и 0,73 фмоль/мл для подгруппы «Апровель». Через 2 месяца лечения наблюдалось значимое снижение уровня ЭТ-1 в крови в подгруппах с «Тритаце»

до 0,30 фмоль/мл, с «Апровелем» — 0,29 фмоль/мл соответственно (табл. 3).

В изучаемых подгруппах пациентов с АГ и БА отмечен одинаковый прирост пика Е (на 0,04 см/с), что отразило снижение жесткости миокарда левого желудочка во время диастолы ЛП при лечении обоими препаратами. В то же время зарегистрировано более выраженное снижение скорости трансмитрального кровотока во время систолы предсердий в подгруппе больных, леченных рамиприлом. Выраженный эффект рамиприла на диастолическую дисфункцию гипотетически связан с липофильностью этого препарата и хорошим проникновением его в сердечную мышцу с блокадой тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В группе больных, принимавших «Апровель», отмечено потенцирование положительных сдвигов параметров функции внешнего дыхания (ФВД), сопровождающихся существенным повышением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), индекса Тиффно и объема форсированного выхода за 1 секунду. Применение в качестве антигипертензивного пре-

парата «Тритаце» менее целесообразно у больных с АГ и БА в связи с появлением и усилением сухого кашля у 12% пациентов с АГ и БА, подобных побочных эффектов при лечении «Апровелем» не наблюдалось.

Обсуждение

Ассоциация БА и АГ усугубляет дисфункцию миокарда, характеризуется более выраженной ЭД, что в свою очередь увеличивает частоту неконтролируемой БА и способствует увеличению сроков достижения целевого уровня АД. Наше исследование свидетельствует о том, что коморбидные болезни влияют на течение друг друга, однако степень этого влияния, вероятно, может быть различной.

Допплерэхокардиографическое динамическое исследование систолической и диастолической дисфункции сердца и расчет степени ЛГ рекомендуется использовать у всех больных с коморбидной патологией (при сочетании БА и АГ) для ранней диагностики и лечения сердечной недостаточности.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Показатель	До лечения рамиприлом (n = 40)	После лечения рамиприлом (n = 35)	До лечения ирбесартаном (n = 40)	После лечения ирбесартаном (n = 38)
ЛП, см	3,6 ± 0,03	3,3 ± 0,03*	3,7 ± 0,02	3,5 ± 0,02*
ТМЖП, см	1,3 ± 0,02	1,23 ± 0,02	1,34 ± 0,12	1,29 ± 0,16
КДО, мл	148,4 ± 3,6	133,1 ± 2,9*	145,2 ± 4,3	131,7 ± 4,1*
КСО, мл	58,8 ± 3,2	52,4 ± 3,8*	60,1 ± 3,2	54,3 ± 2,8*
ПЖ, см	2,6 ± 0,22	2,5 ± 0,25	2,7 ± 0,25	2,6 ± 0,30
ПП, см	3,3 ± 0,28	3,1 ± 0,3	3,5 ± 0,28	3,3 ± 0,5
СрДЛА, мм рт. ст.	29,9 ± 3,1	20,9 ± 3,4*	31,2 ± 3,0	22,1 ± 3,6*

Примечание: ЛП — левое предсердие; ТМЖП — толщина миокарда межжелудочковой перегородки; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; СрДЛА — среднее давление в легочной артерии; * — $p < 0,05$ значимые различия до и после лечения.

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ИРБЕСАРТАНОМ И РАМИПРИЛОМ НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЭНДОТЕЛИН-1 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Показатель	Рамиприл		Ирбесартан	
	До лечения (n = 40)	После лечения (n = 35)	До лечения (n = 40)	После лечения (n = 38)
ЭТ-1, фмоль/мл	0,73	0,30*	0,73	0,29*
VE, м/с	0,77 ± 0,17	0,81 ± 0,11*	0,76 ± 0,16	0,80 ± 0,14*
VA, м/с	0,87 ± 0,15	0,80 ± 0,14*	0,86 ± 0,14	0,83 ± 0,13*
Е/А	0,78 ± 0,17	1,01 ± 0,18*^	0,79 ± 0,15	0,98 ± 0,21*

Примечание: ЭТ-1 — эндотелин-1; * — $p < 0,05$ значимые различия до и после лечения; ^ — $p < 0,05$ значимые межгрупповые различия.

У больных с АГ 1–2 степени в сочетании с БА средней степени тяжести впервые доказано позитивное комплексное влияние антигипертензивной монотерапии рамиприлом («Тритаце», Sanofi) на фоне базисного лечения БА на ЭД, выразившееся в уменьшении уровня ЭТ-1 в плазме крови, нормализации вазодилатирующей функции ПА у 52 % пациентов, уменьшении в 2 раза патологической вазоконстрикции (с 40 до 20 %), с существенным увеличением скорости раннего диастолического наполнения левого (на 15 %) и правого (на 12,4 %) желудочков сердца и снижении скорости позднего диастолического наполнения их на 8,8 и 14 % соответственно с ростом соотношения Е/А. Однако терапия рамиприлом не всегда является хорошо переносимой при БА: у 12 % больных с сочетанной патологией было отмечено усиление сухого кашля, что, возможно, может послужить поводом к необоснованному усилению бронхолитической терапии и низкой приверженности пациентов к лечению.

В результате сравнительной оценки показано позитивное влияние терапии антагонистом ангиотензина II ирбесартаном («Апровель», Sanofi) на фоне базисного лечения БА на ЭД с нормализацией уровня ЭТ-1 в плазме крови и вазодилатирующей функции ПА у 68 % больных с сокращением в 5,6 раза у них патологической вазоконстрикции. Зарегистрировано позитивное влияние лечения ирбесартаном на диастолическую функцию сердца с ростом соотношения Е/А, с быстрым достижением целевого уровня АД, снижением ЛГ и улучшением показателей функции внешнего дыхания, повышением качества жизни у больных АГ в сочетании с БА.

Оба препарата, ирбесартан и рамиприл, в нашем исследовании показали влияние на замедление прогрессирования патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, однако прослеживалась четкая тенденция к худшей переносимости больными терапии рамиприлом, нежели ирбесартаном, что выражалось в более негативном влиянии на функцию легких и большем количестве эпизодов сухого кашля у 12 % пациентов. Иными словами, использование иАПФ в эффективных дозах оказывается менее безопасным для больных с бронхолегочной патологией, нежели применение БРА в максимальных дозах с доказанной сходной сопоставимой эффективностью, что лишает иАПФ их важнейшего аргумента в пользу того, чтобы стать альтернативой БРА у этой когорты больных.

Выводы

Ирбесартан эффективно обеспечивал стабильный и надежный контроль АД, замедлял прогрес-

сирование патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, положительно влиял на функцию внешнего дыхания и характеризовался наиболее высокой приверженностью пациентов к лечению, поэтому может быть оптимальным выбором препарата при лечении АГ у пациентов с БА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Feinstein AR. Pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chron Disease*. 1970;23(7):455–468.
2. Nadal Ginard K. When one interferes with the other — comorbidity on the topic of the day. *New medicine of the millennium*. 2012;6:22–24.
3. Ширинский В. С., Ширинский И. В. Коморбидные заболевания — актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал* 2014;29(1):7–11. [Shirinsky VS, Shirinsky IV. Comorbid diseases as a topical issue in clinical medicine. *Siberian Medical Journal*. 2014;29(1):7–11. In Russian].
4. Павленко В. И., Колосов В. П., Нарышкина С. В. Особенности коморбидного течения, прогнозирование и лечение хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Благовещенск, 2014. [Pavlenko VI, Kolosov VP, Naryshkina SV. Peculiarities of comorbid course, prognosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Blagoveshchensk*. 2014. In Russian].
5. Гаврисюк В. К. Нарушения сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой. *Украинский пульмонологический журнал*. 2000;2:31–32. [Gavrisyuk VK. Cardiovascular system disorders in patients with bronchial asthma. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2000;2:31–32. In Russian].
6. Прониченко Л. В., Маль Г. С. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Фундаментальные исследования*. 2011;10(1):144–147. [Pronichenko LV, Mal GS. Morphological and functional features of cardiovascular and respiratory systems in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamentalnye Issledovaniya = Fundamental Studies*. 2011;10(1):144–147. In Russian].
7. Енисеева Е. С., Сизых Т. П. Состояние гемодинамики и диастолическая функция правого желудочка у больных бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 1995;67(8):39–42. [Eliseeva ES, Sizykh TP. Hemodynamics and diastolic function of the right ventricle in patients with bronchial asthma. *Therapeutic Archives*. 1995;67(8):39–42. In Russian].
8. Прибылов С. А., Жидких Б. Д., Прусакова О. Ю., Мустах А. Легочная гипертензия и диастолическая дисфункция сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ пожилого возраста. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009;4:80–89. [Pribylov SA, Zhidkikh BD, Prusakova OI, Mustak A. Pulmonary hypertension and diastolic dysfunction of the heart in elderly patients with bronchial asthma and COPD. *Kursk Journal of Research and Practice «Man and Health»*. 2009;4:80–89. In Russian].
9. Прусакова О. Ю. Коррекция эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой [Internet]. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;6. URL: <http://www.>

science-education.ru/100–4957. [Prusakova OI. Correction of endothelial dysfunction, pulmonary hypertension in patients with arterial hypertension with coexisting bronchial asthma. *Modern Problems of Science and Education*. 2011;6. Available at: <http://www.science-education.ru/100–4957>. In Russian].

10. Кравчун П. Г., Делевская В. Ю. Взаимосвязь бронхообструкции с диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014;13(4):48–53. [Kravchun PG, Delevskaya VI. The relation of bronchial obstruction with diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension with coexisting chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2014;13(4):48–53. In Russian].

11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–1115.

12. Бахтияров Р. З. Современные методы исследования функции эндотелия. *Российский кардиологический журнал*. 2004;2(46):20–24. [Bakhtiyarov RZ. Modern methods of studying endothelial function. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2004;2(46):20–24. In Russian].

13. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2014): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org>; 2014.

14. Бронхиальная астма. В 2 т. под ред. А. Г. Чучалина. М.: Агар, 1997. 432 с. [Bronchial asthma. In 2 v. ed. by A. G. Chuchalin. Moscow: Agar, 1997. p. 432. In Russian].

15. Никитин Ю. П., Кузнецова А. А., Малютин С. К., Симонова Г. И. Прогностическое значение длительности и вариабельности интервалов Q-T и R-R в общей популяции Новосибирска. *Кардиология*. 2002;2:76–83. [Nikitin YuP, Kuznetsov AA, Malyutina SK, Simonova GI Prognostic value of duration and variability of Q-T and R-R intervals in general population of Novosibirsk. *Kardiologiya*. 2002;2:76–83. In Russian].

Информация об авторах

Прибылов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ;

Прибылова Надежда Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ;

Махова Олеся Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ;

Барбашина Татьяна Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ;

Красовская Анастасия Олеговна — преподаватель кафедры русского языка и культуры речи ГБОУ ВПО «Курский ГМУ» МЗ РФ.

Author information

Sergei A. Pribylov, MD, Professor, Head, Department of Inner Diseases, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University;

Nadezhda N. Pribylova, MD, Professor, Department of Inner Diseases, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University;

Olesya Yu. Makhova, PhD, Teaching Assistant, Department of Inner Diseases, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University;

Tatiana A. Barbashina, PhD, Assistant Professor, Department of Inner Diseases, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University;

Anastasiya O. Krasovskaya, Lecturer, Department of the Russian Language and Culture of Speech, International Faculty, Kursk State Medical University.