Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией

В.А.Никитин [1], Е.В.Гостева [1, 2], Л.В.Пышнограева [2], Л.В.Васильева [1]

1 – ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России: 394622, Воронеж, ул. Студенческая, 10;

2 – БУЗ ВО "Воронежская городская клиническая больница № 20": 394055, Воронеж, ул. Депутатская, 15

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина (Конкор АМ, *Takeda*, Япония) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие больные ХОБЛ (n = 38) II степени в стадии ремиссии в сочетании с АГ I–II степени. В качестве антигипертензивного препарата использовалась фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина. Исходно и после 12 нед. терапии у больных проводились суточное мониторирование АД (СМАД), электрокардиография (мониторирование по Холтеру), эхокардиография, оценивалась функция внешнего дыхания (ФВД). *Результаты.* Через 12 нед. терапии продолжили прием препарата 34 (89,5 %) пациента. При терапии фиксированной комбинацией бисопролола / амлодипина в средней дозе 7,5 / 10 мг в сутки целевые значения АД достигнуты у 32 (84,2 %) пациентов. При анализе СМАД продемонстрированы стабильность антигипертензивного действия и значимое улучшение показателей при длительном применении препарата Конкор АМ. При длительной терапии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина нормализовались большинство показателей вариабельности ритма сердца. На фоне лечения отмечена тенденция к нормализации диастолической функции сердца. При оценке показателей ФВД до и через 12 нед. терапии статистически значимых различий не получено, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина на бронхиальную проходимость. *Заключение.* Подтверждена целесообразность использования комбинированной терапии (Конкор АМ) у больных ХОБЛ с сопутствующей АГ.

Ключевые слова: бисопролол, амлодипин, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-440-446

Combination therapy with bisoprolol and amlodipine in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension

V.A.Nikitin [1], E.V.Gosteva [1, 2], L.V.Pyshnograeva [1], L.V.Vasil'eva [1]

1 – State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394622, Russia;

2 – Voronezh City Clinical Hospital N20: 15, Deputatskaya str., Voronezh, 394055, Russia

Summary

The purpose of this study was to assess efficacy of a fixed combination of bisoprolol and amlodipine (Concor AM, Takeda) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypertension (H). *Methods.* Thirty-eight stable patients with stage 2 COPD and stage I–II H were treated with a fixed combination of bisoprolol and amlodipine. 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), electrocardiography, echocardiography, and lung function were performed at the baseline and in 12 weeks of therapy. *Results.* Thirty four (89.5%) patients continued the treatment after 12 weeks. The therapy with the fixed combination of bisoprolol and amlodipine in average dose of 7.5 / 10 mg/day provided a target blood pressure (BP) level in 32 (84.2%) patients. ABPM analysis demonstrated stable significant improvement in BP parameters including the heart rate variability. A trend toward normalization of the left heart diastolic function was noted during treatment. Lung function did not differ significantly before and after 12 weeks of the treatment indicating that the fixed combination of bisoprolol and amlodipine did not impact negatively on bronchial obstruction. *Conclusion.* The results confirm the rationale of therapy with the fixed combination of bisoprolol and amlodipine in patients COPD and H.

Key words: bisoprolol, amlodipine, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension.

Патологии сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем являются самыми распространенными. Отмечаются общие факторы риска и патогенетические особенности развития и прогрессирования сердечно-сосудистой и респираторной патологии, оказывающие влияние на выбор тактики лечения [1].

По статистическим данным *Н.А.Кароли* и *А.П.Реброва* [2], у 61,8 % больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) определяется патология сердечно-сосудистой системы, при этом частота артериальной гипертензии (АГ) колеблется в довольно широком диапазоне – от 6,8 до 76,3 %, в среднем составляя 34,3 %. Распространенность сочетания ХОБЛ у пациентов с АГ составляет 28 % [3].

По мнению большинства исследователей, при снижении напряжения кислорода в крови и тканях стимулируются хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, усиливая симпатическую вазоконстрикцию на периферии. По мере прогрессирования АГ и усугубления бронхиальной обструкции повышается центральная α-адренергическая активность. Считается, что хроническая гипоксия, обусловленная ХОБЛ, способствует повышению артериального давления (АД) путем ухудшения эндотелийзависи-

мых вазодилатирующих механизмов [4, 5]. В случае колебания интраторакального давления, возникающего во время эпизодов бронхообструкции, активируется симпатическая нервная система и развивается вазоконстрикция, что сопровождается подъемом АД.

Лечение таких больных остается трудной задачей, т. к. при сочетании этих заболеваний значительно отягощается каждое из них [6–9].

Наиболее перспективными средствами для коррекции сосудистого повреждения, возникающего на фоне гипоксии, хронического воспаления, предупреждения поражения органов-мишеней, нарушений гемодинамики являются комбинированные препараты [8, 9].

Известно, что применение β-блокаторов у больных с бронхообструктивными заболеваниями ограничено их неблагоприятным влиянием на параметры функции внешнего дыхания (ФВД). При сочетанной патологии (АГ + хронический обструктивный бронхит) назначение β-блокаторов может ухудшить бронхиальную проходимость, что связано с блокадой β_2-рецепторов бронхов. При использовании же селективных β-блокаторов клинически значимого влияния на параметры ФВД не отмечено [10, 11], при этом низкая частота побочных эффектов препаратов этой группы определяется именно селективностью β-блокаторов в отношении β_1-адренорецепторов.

При назначении бисопролола – современного β-блокатора с высокой селективностью в отношении β_1-адренорецепторов – обеспечивается контроль уровня АД в течение 24 ч, нормализуется вариабельность АД, улучшается эндотелиальная функция, отсутствует отрицательное воздействие на углеводный и липидный обмен, не вызывается и не ухудшается бронхообструкция [12, 13].

Препаратами выбора в лечении АГ у пациентов с ХОБЛ считаются антагонисты кальция [14]. При их применении не только расширяются артерии большого круга, но и отмечается дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения (бронходилатация) [13, 14]. Их вазодилатирующий эффект способствует коррекции нарушений легочной гемодинамики, и уменьшению дисфункции правых отделов сердца [15, 16]. Органопротективное действие антагонистов кальция состоит в предупреждении или замедлении ремоделирования сосудов, что проявляется снижением жесткости сосудистой стенки и улучшением эндотелийзависимой вазодилатации [2, 7]. Амлодипин – наиболее изученный в контролируемых клинических исследованиях представитель данной группы антигипертензивных средств.

Конкор АМ – новый фиксированный комбинированный препарат для лечения АГ. Этот препарат сочетает высокоселективный β-адреноблокатор – бисопролол и пролонгированный дигидропиридиновый антагонист кальция – амлодипин и рекомендован для применения Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии (2010) [17].

Целью исследования явилась оценка эффективности применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты (n = 38: 26 мужчин, 12 женщин) с диагнозом ХОБЛ II степени вне обострения с сопутствующей АГ I–II степени, риском сердечно-сосудистых осложнений II–III степени. Средний возраст пациентов составил 57,6 ± 6,5 года; длительность ХОБЛ и АГ – от 6 до 17 лет (в среднем 8,5 ± 1,4 года). При первичном обследовании у всех больных выявлялись повышенные значения АД, признаки ХОБЛ вне обострения. Критерии исключения: тяжелые обострения ХОБЛ, дыхательная недостаточность III степени, тяжелая форма заболевания, а также наличие схожих заболеваний – бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, злокачественные новообразования; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по NYHA), тяжелые неконтролируемые сопутствующие заболевания и их осложнения.

Диагноз ХОБЛ был выставлен в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра, подготовленной Всемирной организацией здравоохранения (Женева, 1992) и Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (2011) на основании данных клинической картины (кашель, одышка, продукция мокроты), анамнеза заболевания, результатов физикального исследования, лабораторных, функциональных методов обследования (отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) < 70 %, постбронходилатационное значение $ОФВ_1$ < 80 $\%_{долж.}$). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению АГ (Российское кардиологическое общество, 2010).

Больным с сочетанием АГ и ХОБЛ для коррекции повышенных цифр АД до включения в исследование проводилась монотерапия с использованием антагонистов кальция (n = 9), иАПФ (n = 14), диуретиков (n = 4), а также комбинированная антигипертензивная терапия 2 препаратами без β-блокаторов (n = 6); при этом целевой уровень АД не был достигнут ни у одного из пациентов.

Клиническое АД ($АД_{кл.}$) вычислялось как среднее из 3 измерений на каждой руке в положении сидя после 5–10-минутного отдыха. СМАД проводилось с помощью автоматического носимого монитора *BPLab* (Россия). При этом устанавливались интервалы регистрации АД: днем – каждые 15 мин, во время сна – каждые 30 мин. В период бодрствования отмечались нормальные значения АД < 135 / 85 мм рт. ст., а в период сна – < 120 / 70 мм рт. ст. [17]. При СМАД оценивались усредненные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), среднего АД ($АД_{ср.}$), частота сердечных сокращений (ЧСС) в разные периоды суток. Нагрузка давлением оценивалась по индексу времени (ИВ); процент значений АД, превышающих днем

140 / 90 мм рт. ст., в период сна – 120 / 70 мм рт. ст.; вариабельность АД – как стандартное отклонение от средних величин (за день и ночь): для САД в дневное и ночное время – 15 мм рт. ст., для ДАД – 14 мм рт. ст. – днем и 12 мм рт. ст. – ночью [17].

Выраженность двухфазного ритма оценивалась по степени ночного снижения АД или суточному индексу, который рассчитывался как разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в процентах к среднедневным показателям. В зависимости от степени ночного снижения АД и типов суточных кривых АД выделены следующие группы больных: *dipper* (со значительным снижением ночного АД), *non-dipper* (с незначительным снижением или отсутствием снижения ночного АД), *over-dipper* (пациенты с чрезмерным снижением ночного АД), *night-peaker* (с повышением ночного АД) [18]. Величина утреннего подъема АД рассчитывалая как разница между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч, скорость утреннего подъема (СУП) АД – как отношение величины утреннего подъема ко времени роста АД. ПАД расценивалось как повышенное при значениях > 60 мм рт. ст. [19].

Критерием эффективности терапии по $АД_{кл.}$ считалось достижение целевых уровней АД: САД < 140, ДАД < 90 мм рт. ст.; по данным СМАД САД и ДАД – 135 и 85 мм рт. ст. для дневного и 120 и 70 мм рт. ст. – для ночного времени соответственно [17].

Качество жизни оценивалось методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов от 1 до 4 баллов.

Суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру проводилось на системе "Кардиотехника 4-08" ("Инкарт", Россия). Изучались показатели вариабельности ритма сердца (ВРС), рекомендованные к практическому применению при анализе 24-часовых записей: *Mean* NN, SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось на эхосканере *Vivid-3* (*General Electric Medical Systems,* США). Определялись показатели систолической и диастолической функций сердца [20]. Скорость и характер внутрисердечного кровотока оценивались методом допплер-ЭхоКГ в импульсном режиме с расчетом общепринятых показателей. Оценка степени нарушения диастолической функции ЛЖ проводилась согласно [20].

Для выявления степени нарушения бронхиальной проходимости в группах больных и здоровых лиц методом компьютерной флоуметрии исследовалась ФВД с использованием программы *ATRDS-Pneumo 4.3-9406-No-ArcS6-In3* с построением графика "петля поток–объем" и расчетом объемных и скоростных показателей. Оценка показателей проводилась по системе должных величин. Определялись ЖЕЛ; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); $ОФВ_1$; индекс Тиффно ($ОФВ_1$ / ЖЕЛ); пиковая объемная скорость выдоха (ПОС); максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50, 75 % ФЖЕЛ ($МОС_{25, 50, 75}$). За норму приняты: ЖЕЛ > 79,8 $\%_{долж.}$; ФЖЕЛ > 77,9 $\%_{долж.}$; $ОФВ_1$ > 78,7 $\%_{долж.}$; $ОФВ_1$ / ЖЕЛ > 85,0 %; ПОС > 73,0 %; $МОС_{25}$ > 68,5 %; $МОС_{50}$ > 61,7 %; $МОС_{75}$ > 55,0 $\%_{долж.}$

Результаты и обсуждение

Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина назначалась с начальной дозы 5 / 5 мг в сутки до максимальной 10 / 10 мг в сутки. Титрование дозы комбинации бисопролола и амлодипина проводилось на 2-й, 4-й, 8-й неделях до достижения целевых значений $АД_{кл.}$ Длительность исследования составила 12 нед. При недостаточном антигипертензивном эффекте добавлялся периндоприл 5–10 мг в сутки.

Через 8 нед. прием препарата продолжили 34 (89,5 %) пациента. При терапии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина (средняя доза 7,5 / 10 мг в сутки) у 32 (84,2 %) больных достигнуты целевые значения АД. За 8 нед. из исследования выбыли 4 человека. Причиной была низкая приверженность лечению, обусловленная недостаточной эффективностью или плохой переносимостью проводимой терапии.

При клиническом измерении АД и ЧСС после коррекции дозы до 7,5 / 10 мг в сутки в целом по группе САД снизилось у 89,3 %, ДАД – у 85,8%, ЧСС – у 98,1 % больных.

При применении терапии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина уменьшалась выраженность проявлений, снижающих качество жизни (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная взаимосвязь параметров суточного профиля АД и некоторых клинических симптомов ХОБЛ. Установлена отрицательная корреляционная зависимость между степенью ночного снижения САД и ДАД и частотой обострения ХОБЛ ($r = –0,36$), и положительная корреляционная связь между вариабельностью САД ($r = 0,31$), ДАД ($r = 0,34$) и частой обострения ХОБЛ.

Суточный профиль АД оценивался с помощью СМАД (табл. 1).

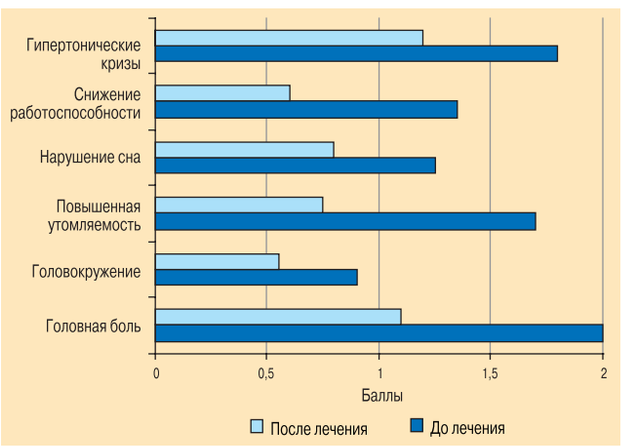

Рис. 1. Изменение показателей качества жизни после лечения фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина
Figure 1. Change in quality of life after treatment with a fixed combination of bisoprolol and amlodipine

На 12-й неделе среднесуточное САД снизилось на 14,4 мм рт. ст. ($p < 0,05$), САД в дневные и ночные часы – на 14,5 ($p < 0,05$) и 8,9 мм рт. ст. соответственно. Отмечено также статистически значимое снижение ДАД: среднесуточного – на 9,3 мм рт. ст. ($p < 0,05$), среднедневного – на 9,5 ($p < 0,05$), средненочного – на 4,4 мм рт. ст. ($p > 0,05$). ЧСС достоверно снизилась с 77,9 ± 4,2 до 66,8 ± 8,5 в минуту, что составило 16,8 %$_{исх.}$

Показатель нагрузки давлением под влиянием комбинированной терапии препаратами Конкор АМ + амлодипин через 12 нед. терапии претерпел существенные изменения – отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение среднесуточного (24,6 и 17,3 %), среднедневного (24,5 и 18,6 %) и средненочного (24,8 и 10,1 %) ИВ САД и ИВ ДАД соответственно.

Через 12 нед. терапии отмечена статистически значимая динамика показателей вариабельности АД – САД и ДАД за отдельные периоды суток у лиц с повышенными ее значениями, что отражает стабилизацию гемодинамических параметров.

Таблица 1
Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (M ± m)
Table 1
Change in ABPM parameters under the combined therapy of hypertension (M ± m)

Показатель	До лечения	На фоне лечения в течение 12 нед.
АД$_{ср.}$ за сутки, мм рт. ст.:		
САД	145,2 ± 16,5	130,8 ± 13,1*
ДАД	85,7 ± 6,9	76,4 ± 5,8*
Вариабельность АД за сутки, мм рт. ст.:		
САД	18,7 ± 4,5	15,6 ± 2,3*
ДАД	15,8 ± 3,4	12,6 ± 2,1*
ИВ за сутки, %:		
САД	57,6 ± 9,5	33,0 ± 7,1*
ДАД	37,1 ± 5,2	19,8 ± 3,8*
АД$_{ср.}$ за день, мм рт. ст.:		
САД	149,6 ± 15,9	135,1 ± 12,6*
ДАД	90,4 ± 6,2	80,9 ± 6,0*
Вариабельность АД за день, мм рт. ст.:		
САД	18,0 ± 3,3	14,6 ± 2,3*
ДАД	15,2 ± 3,3	11,3 ± 2,5*
ИВ за день, %:		
САД	53,9 ± 4,5	29,4 ± 3,1*
ДАД	39,4 ± 3,5,	20,8 ± 4,2*
АД$_{ср.}$ за ночь, мм рт. ст.:		
САД	132,1 ± 17,3	123,2 ± 14,8
ДАД	73,9 ± 8,9	69,5 ± 1,8
Вариабельность АД за ночь, мм рт. ст.:		
САД	13,8 ± 6,5	13,1 ± 3,4
ДАД	10,1 ± 4,8	9,3 ± 3,6
ИВ за ночь, %:		
САД	60,2 ± 8,8	35,4 ± 9,1*
ДАД	25,7 ± 3,2	15,6 ± 3,3*
ЧСС, в минуту	77,9 ± 4,2	66,8 ± 8,5*
ПАД за сутки, мм рт. ст.	85,6 ± 6,7	72,4 ± 5,7*

Примечание: * – $p < 0,05$.
Notes. * – is statistically significant difference, $p < 0.05$.

Анализ исходного значения ПАД (85,6 ± 6,7 мм рт. ст.) в целом по группе свидетельствует об умеренном повышении этого показателя, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний. Достоверное снижение ПАД (13,2 мм рт. ст., что составляет 15,4 %$_{исх.}$) является положительным результатом в лечении АГ у больных ХОБЛ.

В целом по группе отмечено умеренное повышение показателей СУП САД, ДАД и величина утреннего подъема ДАД. На фоне лечения в целом по группе отмечено достоверное уменьшение максимальных значений САД и ДАД в утренние часы на протяжении 12-недельного приема препарата. У больных отмечено достоверное снижение СУП ДАД и САД (на 31,8 и 21,7 % соответственно), величина утреннего подъема САД и ДАД в среднем на 37 %. Отмечено восстановление двухфазного ритма АД, заключающееся в увеличении числа лиц с суточным профилем *dipper* (с 30 до 57 %) и уменьшении числа больных с патологическим суточным профилем, что явилось результатом преимущественного действия препарата на уровень АД ночью у больных с недостаточным снижением АД в ночные часы (*non-dipper*). Так, САД снизилось с 132,1 ± 17,3 до 125,2 ± 12,8 мм рт. ст. на 4-й неделе и до 123,2 ± 14,80 мм рт. ст. – на 12-й неделе; ДАД – с 73,9 ± 8,9 до 70,2 ± 5,1 мм рт. ст. через 4 нед. и до 69,5 ± 1,8 мм рт. ст. – на 12-й неделе наблюдений.

В процессе лечения отмечена нормализация суточного профиля АД (рис. 2). Число *dipper* увеличилось с 31 до 58 %; напротив, число *non-dipper* понизилось с 62 до 40 %, а *night-peaker* – с 7 до 2 %.

Для достижения равномерного антигипертензивного действия на протяжении суток необходим индивидуальный подбор дозы препарата. Проведение СМАД целесообразно как при оценке исходного состояния больного, так и для контроля эффективности длительной терапии. При анализе СМАД продемонстрирована стабильность антигипертензивного действия и значимое улучшение показателей при длительном применении фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. Возможно, это связано с отсутствием феномена "ускользания" эффекта на фоне комбинированной терапии. Выявлено нарастающее со временем уменьшение АД в ночные часы, что обусловливало нормализацию циркадного

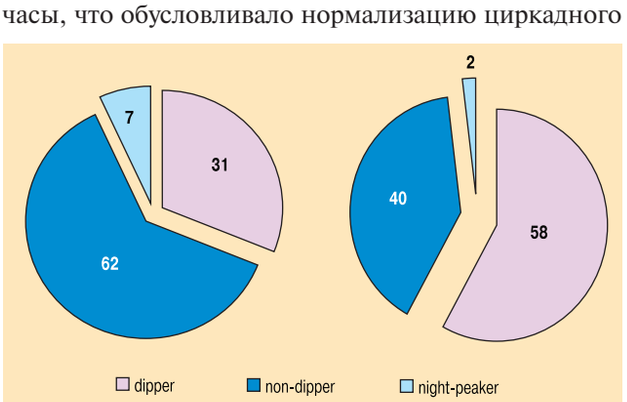

Рис. 2. Суточный профиль АД до и после 12 нед. лечения
Figure 2. Diurnal variation of blood pressure at baseline and after 12-wk treatment

ритма АД и, соответственно, увеличение числа пациентов с суточным профилем *dipper*. Прогностически неблагоприятным фактором сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ рассматривается ранний утренний подъем АД, поэтому выявленное в ходе исследования изменение показателей утренней динамики САД и ДАД следует расценивать как положительный факт лечения. Особое внимание в последнее время уделяется сохранению нормальной и снижению повышенной вариабельности АД. Применение фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина способствовало нормализации вариабельности АД – САД и ДАД у больных ХОБЛ за отдельные периоды суток.

На фоне комбинированной терапии у больных отмечено повышение показателей ВРС в динамике: *MeanNN* – на 15 % ($p < 0,001$), что отражает отрицательный хронотропный эффект бисопролола; SDNN – на 10 % ($p < 0,05$), RMSSD – на 38 % ($p < 0,05$), pNN50 – на 118 % ($p < 0,05$), что связано с общим увеличением ВРС под действием терапии.

Таким образом, при длительном лечении фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина отмечено достоверное увеличение большинства показателей временно́го анализа ВРС. Прирост показателей был более выраженным у больных с исходно нормальным уровнем ВРС, при этом в ходе титрации дозы им потребовалась наименьшая среднесуточная доза препарата.

При ЭхоКГ-исследовании до лечения у 27 (71 %) пациентов отмечено нарушение раннего диастолического наполнения, увеличение кровотока во время предсердной систолы, снижение показателей отношения E / A и увеличение времени изоволюмического расслабления. У всех пациентов с диастолической дисфункцией выше были показатели $САД_{кл.}$ (150,1 ± 2,9 мм рт. ст.), $ДАД_{кл.}$ (92,7 ± 1,8 мм рт. ст.) и более длительный анамнез ХОБЛ по сравнению со значением по группе. На фоне лечения фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина достоверно увеличивалась фракция быстрого наполнения (*Ve*) на 13,6 % и уменьшалось время изоволюмического расслабления на 11,4 %, при этом отмечена тенденция к уменьшению скорости пика А на 6,6 % и, соответственно, увеличивалось соотношение *Ve / Va* на 18,7 % (рис. 3).

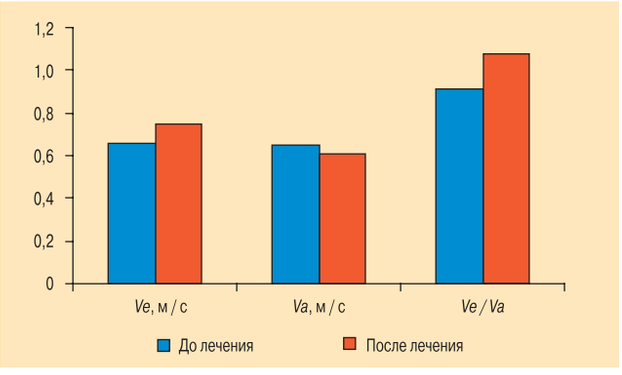

Рис. 3. Динамика показателей диастолической функции сердца
Figure 3. Change in the left heart diastolic function

Таблица 2
Показатели ФВД у больных ХОБЛ и АГ до и после лечения
Table 2
Lung function parameters in patients with COPD and H at baseline and after the treatment

Показатель ФВД, %	До лечения	После 12 нед. лечения
ЖЕЛ	72,74 (72,46; 77,24)	74,60 (69,84; 78,23)
ФЖЕЛ	66,14 (63,45; 68,65)	67,14 (64,32; 68,70)
$ОФВ_1$	62,60 (58,13; 71,44)	64,33 (60,28; 79,44)
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ	64,28 (62,26; 68,65)	66,28 (59,04; 68,38)
ПОС	60,46 (57,48; 62,16)	62,18 (59,54; 73,48)
$МОС_{25}$	58,64 (51,38; 62,54)	61,91 (58,35; 65,16)
$МОС_{50}$	44,88 (41,33; 48,26)	45,99 (40,24; 51,18)
$МОС_{75}$	46,59 (42,84; 52,48)	48,15 (41,35; 53,84)

Диастолическая дисфункция может предшествовать развитию гипертрофии левого желудочка, обусловливая развитие недостаточности кровообращения даже при нормальной систолической функции [13, 15]. Поэтому выбор антигипертензивного средства, позитивно влияющего на диастолическую дисфункцию левого желудочка, является фактором профилактики сердечной недостаточности. Величина прироста $ОФВ_1$ после ингаляции бронходилататора сальбутомола составила в группах от 9,34 % (максимально) до 7,68 % (минимально).

Установлено, что комбинированная терапия способствовала регрессу ремоделирования сердца, заключающемуся в нормализации диастолической функции, причем эффект коррелировал с длительностью применения препарата.

В процессе лечения больным дважды проводилось исследование ФВД. Статистически значимых изменений после 12 нед. терапии не выявлено. Результаты представлены в табл. 2.

Заключение

Таким образом, в результате анализа изменений показателей ФВД у больных ХОБЛ с сопутствующей АГ при применении комбинированной терапии не выявлено достоверной динамики значений по сравнению с исходными данными. Подтверждена целесообразность использования фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина (Конкор АМ) у больных ХОБЛ с сопутствующей АГ.

Литература

1. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ. Пересмотр 2011 г. Пер. с англ. М.: *PPO*; 2012.
2. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2005; 9: 10–16.
3. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969.
4. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Погонченкова И.В. и др. Артериальная гипертензия у больных хронически-

ми обструктивными болезнями легких. Клинико-функциональные особенности, выбор терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004; 5 (3): 33–42.
5. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия. *Consilium Medicum:* Экстравыпуск. 2010: 11–16.
6. Авдеев С.Н. Интенсивная терапия в пульмонологии. М.: *Атмосфера*; 2014: 153–182.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Галявич А.С. и др. Антигипертензивиая эффективность антагонистов кальция у больных с артериальной гипертонией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. *Системные гипертензии*. 2008; 4: 29–32.
8. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 9–16.
9. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007; 2: 104–116.
10. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение. *Русский медицинский журнал*. 2008; 16 (21): 1445–1457.
11. Латышева Е.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Гипотензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы. *Артериальная гипертензия*. 2009;15 (1): 71–77.
12. Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effects of singl oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 31: 143–147.
13. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Павлов С.В. Органопротективные и плейотропные эффекты амлодипина у больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2010; 3: 165–171.
14. Остроумова О.Д., Фомина В.М., Полосова Т.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: оптимальный подход. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (5): 9–14.
15. Sin D.D., Wu L., Man S.F.P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest.* 2005; 127 (6): 1952–1959.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (4-й пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 3–25.
17. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование артериального давления: Методические вопросы. М.: *Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ*; 1997.
18. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH / ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 105 (1): 7–94.
19. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*: Прил. 2012; 3 (95): 1–28.

Поступила 02.04.15
УДК [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-085.2

References

1. Belevskiy A.S., ed. Global Strategy for Diagnosis, anagement, and Prevention of COPD. Updated 2011. Translated from English. Moscow: *Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).
2. Karoli N.A., Rebrov A.P. Endothelial dysfunction and its value for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 9:10–16 (in Russian).
3. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969.
4. Zadionchenko B.C., Adasheva T.V., Pogonchenkova I.V. et al. Hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical and functional features and a choice of treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2004; 5 (3): 33–42 (in Russian).
5. Chuchalin A.G. Advances in the treatment of asthma in Russia at the first decade of the new millennium. *Consilium Medicum:* Ekstravypusk. 2010: 11–16 (in Russian).
6. Avdeev S.N. Intensive care in pulmonology. Moscow, *Atmosfera*; 2014: 153–182. (in Russian).
7. Chazova I.E., Ratova L.G., Galyavich A.S. et al. Antihypertensive efficacy of calcium antagonists in patients with hypertension according to cardiovascular risk. *Sistemnye gipertenzii*. 2008; 4: 29–32 (in Russian).
8. Karoli N.A., Rebrov A.P. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular diseases. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2009; 4: 9–16 (in Russian).
9. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease. *Pul'monologiya*. 2007; 2: 104–116 (in Russian).
10. Karpov Yu.A. Hypertension in patients with co-morbidity: how to choose the optimal treatment? *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 16 (21): 1445–1457 (in Russian).
11. Latysheva E.A., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. et al. Antihypertensive therapy in patients with co-morbidity of hypertension and bronchial asthma. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009; 15 (1): 71–77 (in Russian).
12. Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effects of singl oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 31: 143–147.
13. Adasheva T.V., Zadionchenko B.C., Pavlov S.V. Organoprotective and pleiotropic effects of amlodipine in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Serdtse: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2010; 3: 165–171 (in Russian).
14. Ostroumova O.D., Fomina V.M., Polosova T.A. Combined therapy for hypertension: the optimal approach. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (5): 9–14 (in Russian).
15. Sin D.D., Wu L., Man S.F.P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest.* 2005; 127 (6): 1952–1959.
16. Diagnosis and treatment of hypertension: Russian guidelines (the 4th edition). *Sistemnye gipertenzii*. 2010; 3: 3–25 (in Russian).
17. Rogoza A.N., Nikol'skiy V.P., Oshchepkova E.V. 24h blood pressure monitoring: methodological issues. Moscow: *Rossiyskiy kardiologicheskiy nauchno-proizvodstvennyy kompleks MZ RF*; 1997 (in Russian).
18. ESH / ESC recommendation on treatment of hypertension, 2013. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014; 105 (1): 7–94 (in Russian).
19. Recommendations on quantitative evaluation of heart chambers structure and function. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*: Pril. 2012; 3 (95): 1–28 (in Russian).

Received April 02, 2015
UDC [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-085.2

Информация об авторах:

Никитин Владимир Анатольевич – к. м. н., ассистент кафедры терапии ИДПО ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (920) 414-76-52; e-mail: v.nikitin1@bk.ru

Гостева Елена Владимировна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России, врач функциональной диагностики БУЗ ВО "Воронежская городская клиническая больница № 20"; тел.: (910) 348-57-97; e-mail: yanavrn@yandex.ru

Пышнограева Людмила Васильевна – к. м. н., зам. главврача по медицинской части, врач-кардиолог БУЗ ВО "Воронежская городская клиническая больница № 20"; тел.: (473) 236-80-20; e-mail: mdm112 @mail.ru

Васильева Людмила Валентиновна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИДПО ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (910) 347-36-87; e-mail: ludmilvasil@mail.ru

Authors information

Nikitin Vladimir Anatol'evich, PhD, Assistant Lecturer at the Department of Therapy, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (920) 414-76-52; e-mail: v.nikitin1@bk.ru

Gosteva Elena Vladimirovna, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; functional diagnostics specialist at the Voronezh City Clinical Hospital N20; tel.: (910) 348-57-97; e-mail: yanavrn@yandex.ru

Pyshnograeva Lyudmila Vasil'evna, PhD, Deputy Chief Medical Officer, cardiologist at the Voronezh City Clinical Hospital N20; tel.: (473) 236-80-20; e-mail: mdm112@mail.ru

Vasil'eva Lyudmila Valentinovna, MD, Professor, Head of Department at the Department of Therapy, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 347-36-87; e-mail: ludmilvasil@mail.ru