

2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*. *Rhinology* 2007; 45; 20: 1–139.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*. *Rhinology* 2012; 50; 23: 1–299.
4. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK et al. *Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 (1): 2.
5. Ващенко Л.В., Вакуленко Л.И. Эффективность Синупрета в лечении острой респираторной инфекции и профилактике осложненной у часто болеющих детей с atopией. *Здоров'я України*. 2006. 18 (151): 54–5.
6. Гаращенко Т.Н., Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю. Синупрет в лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха. *Рос. ринология*. 2002; 36: 38–42.
7. Battel Institut Frankfurt. 1992. *Untersuchungen zum Schutzeffekt von Sinupret im Atemwegsinfektionsmodell an der Maus (Investigations on the protective effect of Sinupret in the airway infection model in the*

- mouse)*. Contract number V 67 227. Report /Bionorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt.
8. Bron J. *Relative bioavailability of carbocysteine from three dosage forms. Investigated in healthy volunteers*. *Biopharm Drug Disposit* 1988; 9: 97–111.
9. Chalumau M, Cheron G, Assatbiany R et al. *Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: a pharmacoepidemiologic problem?* *Arch Pediatr* 2002; 9: 1128–36.
10. *Die Wirkung von Ambroxol und Sinupret auf die mucociliare clearance bei Patienten mit chronischer Bronchitis (The action of ambroxol and Sinu*pret on mucociliary clearance in patients with chronic bronchitis)*. *Inaugural dissertation/Dieterich H; University of Freiburg im Breisgau, 1991.*
11. Illek B, Fischer H, Santos G.F, Widdicombe J.H, Machen T.E, Reenstra W.W. *cAMP-independent activation of CFTR Cl channels by the tyrosine kinase inhibitor genistein*. *Am J Physiol* 1995; 268: C886–C893.

Современные подходы к лечению артериальной гипертензии у больных ХОБЛ (обзор литературы)

Н.А.Кароли, А.П.Ребров

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава РФ

Полиморбидность – одна из особенностей современной клинической картины внутренних болезней, а артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остаются наиболее распространенными заболеваниями взрослого населения развитых стран. Ряд исследователей указывают на доминирующую тенденцию к развитию системной АГ при ХОБЛ.

ХОБЛ диагностирована примерно у 6% взрослого населения США, однако реальная распространенность заболевания может быть значительно выше, так как у 1/2 пациентов с ХОБЛ ограничение воздушного потока бессимптомно, поэтому ХОБЛ не диагностируется [1]. Распространенность данного заболевания увеличивается с возрастом.

АГ является гораздо более распространенным заболеванием – около 40% взрослого населения России имеет повышенный уровень артериального давления (АД) [2]. Распространенность гипертензии также увеличивается с возрастом, при этом более 1/2 лиц 60–69 лет и примерно 3/4 в возрасте 70 лет и старше имеют диагностированную АГ [3].

Данные исследования показывают, что распространенность ХОБЛ у взрослых амбулаторных пациентов с системной гипертензией сопоставима с общей популяцией [4]. В то же время имеются работы, в которых продемонстрировано увеличение частоты АГ у пациентов с ХОБЛ [5]. По данным литературы, от 6,8 до 76,3% больных ХОБЛ имеют АГ. Таким образом, коррекция АД у пациентов с ХОБЛ является актуальной проблемой, с которой сталкиваются врачи разных специальностей.

В настоящее время проблему взаимосвязи ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии можно обсуждать как с позиции простого сочетания разных нозологических форм, так и с точки зрения развития при ХОБЛ условий, способствующих формированию АГ, атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). При ХОБЛ создаются благоприятные условия для формирования кардиоваскулярной патологии: системной АГ, атеросклероза и ИБС. Это свидетельствует не просто о сочетании ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, а о существовании сердечно-респираторного континуума, в котором ХОБЛ является не просто свидетелем, а непосредственным участником формирования кардиоваскулярной патологии. В основе ее развития лежит комплекс патогенетических механиз-

мов, которые действуют непосредственно на органы-мишени или опосредованно через развитие повреждения сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции. К таким факторам относят гипоксемию в покое или при физической нагрузке, курение, оксидативный стресс, системное воспаление низкой градации [6].

Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2] при лечении больных АГ величина АД должна быть менее 140/90 мм рт. ст., что является целевым уровнем. При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снижение АД до оптимального уровня. В настоящее время отсутствуют данные, заставляющие предполагать иные терапевтические цели при коррекции повышенного АД у больных ХОБЛ. В арсенале врача имеются большой выбор как групп лекарственных препаратов, так и самих лекарственных средств. Но при этом необходимо учитывать, что некоторые гипотензивные средства могут иметь негативное влияние на легочную функцию.

Целью данного обзора является проведение анализа рекомендаций по коррекции АГ у больных ХОБЛ.

Обзор антигипертензивных средств

В настоящее время имеется большое количество лекарственных средств для лечения АГ (табл. 1): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (БАБ), диуретики. В качестве дополнительных классов для комбинированной терапии могут использоваться α-адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов, ингибитор ренина, прямые вазодилататоры.

Современные международные многоцентровые исследования по изучению эффективности отдельных классов гипотензивных препаратов и их комбинаций проводятся преимущественно с участием пациентов без наличия сопутствующих заболеваний, в том числе и ХОБЛ. Поэтому при рассмотрении вопроса о возможностях применения и преимуществах разных классов гипотензивных средств в лечении больного ХОБЛ и АГ необходимо отметить недостаток, а порой и отсутствие данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по применению отдельных препаратов и их комбинаций в лечении этой категории пациентов.

Группа	Примеры
Тиазидные диуретики	Гидрохлоротиазид, хлорталидон
Петлевые диуретики	Фуросемид, буметанид, торасемид
Калийсберегающие диуретики	Амилорид, триамтерен
Блокаторы рецепторов альдостерона	Спиронолактон
Кардиоселективные БАБ	Метопролол, небиволол, бисопролол
Некардиоселективные БАБ	Пропранолол
БАБ с внутренней симпатомиметической активностью	Пиндолол, ацебутолол
Комбинированные α -адреноблокаторы и БАБ	Карведилол, лабеталол
ИАПФ	Каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Кандесартан, лозартан, валсартан, телмисартан
Блокаторы кальциевых каналов: недигидропиридины	Дилтиазем, верапамил
Блокаторы кальциевых каналов: дигидропиридины	Амлодипин, фелодипин, нифедипин
α_1 -Адреноблокаторы	Доксазозин, празозин, теразозин
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Моксонидин, рилменидин
Центральные α_2 -агонисты и другие препараты центрального действия	Клонидин, метилдопа
Прямые вазодилататоры	Гидралазин, миноксидил
Прямой ингибитор ренина	Алискерен

Препараты	Влияние на функцию дыхательных путей	Влияние на бронходилатирующий эффект β_2 -агонистов
Неселективные БАБ	↓↓↓	↓↓↓
Селективные β_1 -адреноблокаторы	↓	0/↓
Неселективные БАБ с ВСА	↓↓	↓↓
β_1 -Адреноблокаторы с легким β_2 -агонистическим и α -блокирующим эффектами	0/↓	0/↓
β_1 -Адреноблокаторы с влиянием на продукцию NO	0/↓	0/↓

Примечание. ↓ – легкое снижение, ↓↓ – умеренное снижение, ↓↓↓ – значительное снижение, 0 – нет эффекта.

При обсуждении этого вопроса врач может опираться на положения только трех документов, посвященных попытке систематизации данных и разработке рекомендаций по ведению больных ХОБЛ и АГ [4, 7, 8].

Гипотензивный препарат, используемый для лечения АГ у больных ХОБЛ, должен отвечать следующим требованиям:

- обеспечение 24-часового контроля АД при приеме 1–2 раза в сутки;
- адекватное снижение АД в течение суток, в том числе в ночные и утренние часы;
- отсутствие негативного влияния на циркадные ритмы, тонус бронхов, бронхиальную проходимость и бронхо-реактивность;
- отсутствие отрицательного взаимодействия с бронхолитическими препаратами;
- кардио- и вазопротективные эффекты;
- влияние на регресс системного воспаления и провоспалительной стимуляции;
- желательное снижение давления в легочной артерии;
- участие в активации механизмов антиоксидантной защиты;
- обладать антиатеросклеротическими и эндотелийпротективными эффектами.

Наряду с учетом нежелательных фармакологических действий гипотензивных препаратов у больных ХОБЛ следует учитывать целый ряд эффектов, которые могут оказаться полезными с точки зрения влияния на некоторые патогенетические механизмы прогрессирования дыхательной недостаточности и легочной гипертензии. К таким эффектам относятся снижение давления в легочной артерии, влияние на эндотелиальную дисфункцию, бронхолитический, антиоксидантный, антиагрегантный эффект.

Тиазидные диуретики

Препараты этой группы в настоящее время рассматриваются в качестве начального лечения у большинства паци-

ентов с неосложненной гипертензией. РКИ, посвященных изучению не только эффективности, но и безопасности тиазидных диуретиков у пациентов с ХОБЛ и АГ, немного. Тем не менее в одном из недавних ретроспективных анализов комбинированной двухкомпонентной терапии больных АГ и ХОБЛ комбинация, включающая тиазидный диуретик, продемонстрировала значительно более низкий риск госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности у пациентов без предварительного диагноза «хроническая сердечная недостаточность» (ХСН) [9]. При этом данная комбинированная терапия не ассоциировалась с повышением риска обострения ХОБЛ.

Тиазидные диуретики не имеют негативного влияния на дыхательные пути и могут быть эффективно использованы у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее при применении препаратов этой группы у пациентов с сочетанной патологией имеется вероятность развития тяжелой гипокалиемии. Этот негативный эффект связан с сочетанным применением пациентами с ХОБЛ ингаляционных β_2 -агонистов в качестве бронходилатирующей терапии и/или пероральных кортикостероидов при обострениях заболевания. Как известно, препараты первой группы влияют на транспорт калия внутрь клетки, а препараты второй группы могут немного увеличивать экскрецию калия с мочой [7, 8, 10]. У пациентов с ХОБЛ и хронической гиперкапнией есть еще одна потенциальная проблема с использованием тиазидных диуретиков. Это метаболический алкалоз, индуцированный тиазидными диуретиками, который может подавлять вентиляционные усилия, потенциально ухудшая гипоксемию и гиперкапнию [11]. При тщательном мониторинге уровня электролитов, двуокси углерода (гиперкапнии) и кислорода использование тиазидных диуретиков, вероятно, безопасно. Гипокалиемия является дозозависимым эффектом тиазидных диуретиков.

Таким образом, в целом использование низких доз тиазидных диуретиков у пациентов с ХОБЛ и АГ относительно безопасно. Низкие дозы препаратов достаточно эффектив-

ны и редко вызывают нежелательные побочные эффекты, такие как гипокалиемия и метаболический алкалоз.

Петлевые диуретики

У пациентов с нормальной функцией почек антигипертензивный эффект петлевых диуретиков слабее, чем тиазидных. Это может быть связано с короткой продолжительностью действия большинства петлевых диуретиков по сравнению с тиазидными, а также с меньшим влиянием на снижение периферического сосудистого сопротивления [7]. Однако петлевые диуретики могут использоваться при ХОБЛ с рефрактерной АГ, которая является объемзависимой у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/м² [4].

Кроме того, петлевые диуретики могут увеличивать гематокрит, а также приводить к гемодинамическим нарушениям у пациентов с декомпенсацией ХСН по правожелудочковому типу [4]. Еще одно негативное свойство петлевых диуретиков у больных ХОБЛ связано с их влиянием на продукцию мокроты [7].

Пациентам с ХОБЛ и хроническим респираторным ацидозом или получающим кортикостероиды и/или β -агонисты и вынужденным принимать некалийсберегающие петлевые диуретики должен проводиться тщательный мониторинг уровня электролитов, рассматриваться вопрос о заместительной терапии калием [4, 7].

Калийсберегающие диуретики

Калийсберегающие диуретики триамтерен и амилорид имеют минимальный антигипертензивный эффект и не используются широко в качестве начальной терапии при эссенциальной гипертензии. Однако эти препараты могут применяться как компонент комбинированной терапии при резистентной АГ. Отсутствуют данные по возможным специфичным побочным эффектам этих препаратов у пациентов с ХОБЛ.

Антагонисты альдостерона

Блокаторы рецепторов альдостерона могут обеспечить значительный гипотензивный эффект в рамках комбинированной терапии при резистентной АГ [4, 12]. Эти препараты показаны пациентам с ХСН и АГ. Кроме того, они, возможно, могут предотвращать формирование сердечной недостаточности у пациентов с АГ. В настоящее время отсутствуют специфические противопоказания к применению этих препаратов у пациентов с ХОБЛ. Спиринолактон следует использовать в качестве дополнительного средства для лечения резистентной АГ у пациентов с ХОБЛ.

Основная проблема при выборе гипотензивного препарата при ХОБЛ – это наличие бронхиальной обструкции, являющейся относительным противопоказанием к назначению БАБ, хотя с появлением кардиоселективных БАБ терапевтические возможности коррекции АГ у больных ХОБЛ несколько расширились.

β -Адреноблокаторы

БАБ изучаются более 60 лет. Сегодня уже установлены их антиангинальные, кардиопротективные, антигипертензивные, антиаритмические свойства. Препараты этой группы могут использоваться в качестве гипотензивных средств как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиками, дигидропиридиновыми АК, ИАПФ. Данная группа средств является препаратами выбора при наличии у пациентов стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, при тахикардии, сердечной недостаточности. Выделены препараты, для которых показана способность предотвращать преждевременную клиническую смерть при различных ситуациях (например, бисопролол, небиволол, карведилол, метопролол сукцинат) [13].

Безопасность БАБ у больных ХОБЛ длительное время вызывала большие опасения. Традиционно считается, что БАБ противопоказаны при ХОБЛ из-за их бронхокон-

стрикторных свойств и «конкуренции» с β_2 -агонистами [14]. Поэтому многие врачи избегают назначения БАБ у пациентов с ХОБЛ [15–17]. При назначении БАБ происходит блокада не только β_1 -адренорецепторов, которая обуславливает антигипертензивный и кардиопротективный эффекты этих препаратов, но и β_2 -адренорецепторов, что приводит к спазму средних и мелких бронхов. Ухудшение вентиляции легких клинически проявляется усилением одышки и учащением дыхания. Дозу препарата, способную вызвать бронхоспазм, а также его тяжесть, предсказать практически невозможно.

В то же время селективные β_1 -адреноблокаторы, например атенолол и метопролол, которые имеют в 20 раз более высокое сродство к β_1 -рецепторам, чем к β_2 -рецепторам, менее вероятно способны вызвать бронхоспазм. Результаты метаанализа свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ однократный прием или длительная терапия селективными БАБ не оказывают существенного влияния на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), ответ на прием β_2 -агонистов, использование ингаляторов или респираторные симптомы [18]. Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы, такие как метопролол, бисопролол или небиволол могут быть использованы при ХОБЛ и АГ. Атенолол не снижает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. Неселективные БАБ, такие как пропранолол, могут вызвать бронхоспазм и не должны быть использованы у пациентов с ХОБЛ. БАБ с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА) вызывают меньшее снижение легочных функциональных тестов, чем пропранолол, но их не сравнивали с кардиоселективными БАБ у пациентов с ХОБЛ.

В настоящее время имеются веские доказательства того, что использование БАБ снижает смертность у больных ХОБЛ с перенесенным инфарктом [17, 19]. Существуют также доказательства того, что использование БАБ у больных ХОБЛ может уменьшить риск обострений и улучшить выживаемость [20]. Так, в одном из исследований с участием 2230 больных ХОБЛ было показано, что регулярный прием БАБ снижает число обострений ХОБЛ и риск летальных исходов на 27 и 30% соответственно. В другом крупном ретроспективном когортном исследовании (5977 пациентов) показано, что БАБ на 22% снижают общую летальность.

В то же время в одном из недавних исследований было показано, что БАБ снижают выживаемость у кислородозависимых пациентов с ХОБЛ [21]. Аналогичные данные были получены в другом более раннем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором показано, что кардиоселективные БАБ ухудшают бронхообструкцию у пациентов с ХОБЛ [22]. Также имеется информация о том, что некоторые БАБ теряют свою кардиоселективность при применении в высоких дозах [4, 13]. При длительных (более 7 лет) наблюдениях установлено, что прием кардиоселективного БАБ атенолола вызывал выраженное снижение ОФВ₁ на 200 мл в год у лиц, страдающих ХОБЛ и ИБС [13].

Среди кардиоселективных БАБ бисопролол обладает наименьшим влиянием на легочную функцию у пациентов с ХОБЛ [4, 23, 24]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что лечение атенололом приводит к статистически значимому увеличению сопротивления дыхательных путей по сравнению с бисопрололом и плацебо. Однако ни атенолол, ни бисопролол не приводят к значительным изменениям в показателях функции внешнего дыхания, таких как пиковая скорость выдоха, ОФВ₁ и форсированная жизненная емкость легких. Напротив, метопролол и пропранолол способны повышать реактивность дыхательных путей, что необходимо учитывать при выборе препаратов у пациентов с разными фенотипами ХОБЛ [25].

Небиволол также является эффективным препаратом у пациентов с ХОБЛ и АГ [26, 27]. Небиволол представляет собой III поколение БАБ с высокой β_1 -селективностью и сосудорасширяющими свойствами. Препарат вызывает

существенное снижение АД у пациентов с АГ и сохраненной функцией левого желудочка. Респираторные эффекты небиволола были широко исследованы на животных моделях, у здоровых добровольцев и в клинических испытаниях у больных ХОБЛ и астмой [26, 27]. В отличие от других БАБ небиволол, который вызывает эндогенную продукцию оксида азота и влияет на окислительный каскад, оказался клинически хорошо переносимым у пациентов с респираторными заболеваниями.

Следует подчеркнуть, что атенолол, несмотря на свой относительно безопасный профиль у пациентов с ХОБЛ, имеет очень ограниченную эффективность при лечении АГ, в том числе небольшое или даже отрицательное влияние на центральное АД, артериальную жесткость (пульсовое давление), сосудистое сопротивление, профилактику поражений органов-мишеней. В связи с этим его следует избегать в качестве препарата выбора при лечении пациентов с ХОБЛ и АГ [4].

Таким образом, хотя и имеются несколько противоречивые данные, селективные β_1 -адреноблокаторы, по видимому, являются относительно безопасными для использования в качестве антигипертензивных средств у больных со стабильной ХОБЛ (табл. 2). Назначение БАБ должно быть оправдано возможностью получить большую пользу (тяжелая АГ, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда) по сравнению с риском побочных эффектов. В то же время в целях безопасности необходимо начинать прием БАБ в небольшой дозе и тщательно следить за побочными эффектами при увеличении дозы. У пациентов необходимо тщательно мониторировать возможное появление новых симптомов (например, одышки, снижения толерантности к физической нагрузке, кашля) или изменения в приеме препаратов (например, повышение необходимости в ингаляциях β -агонистов). Наиболее безопасным БАБ для применения у больных с бронхообструкцией принято считать бисопролол.

В настоящее время не исследована безопасность начала терапии БАБ у пациентов в период обострения ХОБЛ, в связи с чем препараты не должны назначаться с гипотензивной целью в период обострения ХОБЛ, хотя уже имеются исследования, в которых БАБ показали свою безопасность даже у больных, госпитализированных в стационар по поводу обострения ХОБЛ, причем назначение этих препаратов примерно на 60% снижало риск гибели пациентов в условиях стационара [28].

β -Адреноблокаторы с ВСА

Существуют доказательства того, что применение БАБ с ВСА связано с подавлением β_2 -рецепторов. Это согласуется с данными анализа, который показывает, что продолжение лечения БАБ с ВСА не сопровождается увеличением ответа на β_2 -агонисты, что было замечено при применении β_1 -адреноблокаторов без ВСА.

Препараты этой группы снижают АД и системное сосудистое сопротивление, в то время как частота сердечных сокращений и сердечного выброса в состоянии покоя не изменяются. БАБ с ВСА могут использоваться в клинических ситуациях, когда БАБ без ВСА являются относительно противопоказанными, например, при синусовой брадикардии, у больных с синдромом слабости синусового узла, Рейно-подобными симптомами.

Несмотря на то что было показано, что БАБ с ВСА, такие как пиндолол, имеют менее заметное влияние на легочную функцию, чем неселективные БАБ без ВСА, такие как пропранолол, отсутствуют данные по сравнению этих препаратов с β_1 -селективными блокаторами без ВСА. Поэтому рекомендации по использованию этих препаратов для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ аналогичны указанным в отношении использования БАБ [4].

Комбинированные α - и β -адреноблокаторы

Опыт последних лет показывает, что комбинированные неселективные БАБ и α -адреноблокаторы карведилол и

лабеталол хорошо переносятся пациентами с ХОБЛ, которые не имеют обратимой обструкции дыхательных путей. У больных ХОБЛ блокада α -рецепторов может способствовать мягкой бронходилатации, что компенсирует бронхоспазм, вызванный действием неселективного БАБ [7, 29, 30].

Влияние карведилола на функцию легких сравнивали с селективными БАБ метопрололом и бисопрололом у 35 пациентов с ХОБЛ и сердечной недостаточностью. ОФВ₁ была наименьшей на карведилоле и наилучшей на бисопрололе [карведилол 1,85 (95% доверительный интервал – ДИ 1,67–2,03), метопролол 1,94 (95% ДИ 1,73–2,14), бисопролол 2,0 (95% ДИ 1,79–2,22)]. Однако результаты теста с 6-минутной ходьбой не отличались [31]. В других работах при применении карведилола или лабеталола не было отмечено значимых изменений ОФВ₁ [4].

Все имеющиеся данные по комбинированным неселективным БАБ и α -адреноблокаторам основаны на наблюдательных или небольших клинических исследованиях. Ввиду того, что недостаточно данных об их влиянии на функцию легких, препараты этой группы не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора при лечении пациентов с ХОБЛ и АГ. В то же время карведилол можно рассматривать в качестве возможного лечения при наличии у пациента сердечной недостаточности [4].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Длительное время эти препараты используются для коррекции АГ у больных с различной сопутствующей патологией. За это время ИАПФ, несмотря на появление новых групп гипотензивных препаратов, остаются средствами 1-й линии в лечении АГ. Это связано с тем, что, по данным проведенных РКИ, ИАПФ обладают важными положительными эффектами, к которым относятся эффективное снижение АД, уменьшение гипертрофии миокарда, нефропротективное действие, улучшение диастолической функции миокарда, переносимости физических нагрузок, положительное влияние на функцию эндотелия, уменьшение оксидативного стресса и др. Применение ИАПФ достоверно снижает риск развития повторного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения.

Указанные эффекты позволяют использовать ИАПФ при систолической дисфункции левого желудочка, АГ, остром инфаркте миокарда для гемодинамической разгрузки, вторичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф. У больных ХОБЛ с легочной гипертензией применение ИАПФ приводит к уменьшению гипертрофии миокарда обоих желудочков, но давление в малом круге кровообращения снижается незначительно [13].

Способность ИАПФ тормозить активность кининазы II, повышая уровень брадикинина крови, обуславливает появление кашля у 5–25% больных [7, 8, 32]. Кашель обычно описывается как сухой, раздражающий, стойкий, редко продуктивный. Он очень мучительный и, как правило, требует отмены препарата. Кашель является дозозависимым симптомом; обычно появляется вскоре после назначения препарата, однако может развиваться через месяцы и даже годы приема [7]. Возможность развития кашля является одной из основных причин, ограничивающих применение этой одной из самых распространенных групп антигипертензивных средств у больных ХОБЛ. В то же время не показано увеличение вероятности развития кашля у больных с респираторными заболеваниями по сравнению с пациентами без них. Этот кашель не связан с бронхоспазмом, но способен спровоцировать приступ бронхиальной астмы. В его купировании эффективны ингаляции кромогликата натрия или комбинация с препаратом из группы дигидропиридиновых АК. Однако следует учитывать, что развитие данного осложнения может спровоцировать обострение ХОБЛ, поэтому у такого больного следует отменить ИАПФ. Замена его другим препаратом этой же группы (например, квинаприл

Комбинация	Пример
ИАПФ и блокатор кальциевых каналов	Эналаприл/фелодипин
ИАПФ и диуретик	Лизиноприл/гидрохлоротиазид
Антагонисты ангиотензина II и диуретик	Лозартан/гидрохлоротиазид
БАБ и диуретик	Бисопролол/гидрохлоротиазид
Препарат центрального действия и диуретик	Метилдопа/гидрохлоротиазид
Диуретик и диуретик	Триамтерен/гидрохлоротиазид

Класс	Комментарии/рекомендации
Тиазидные диуретики	Низкие дозы, вероятно, эффективны и безопасны
Петлевые диуретики	Не следует использовать в качестве антигипертензивных, за исключением больных с почечной болезнью, которые не отвечают на тиазидные диуретики
Калийсберегающие диуретики	Не являются препаратами 1-й линии. Ограниченные данные по применению, но никаких конкретных противопоказаний
Блокаторы рецепторов альдостерона	Не являются препаратами 1-й линии. Ограниченные данные по применению, но никаких конкретных противопоказаний
БАБ	Данные по безопасности противоречивы. В настоящее время кардиоселективные БАБ рассматриваются как относительно противопоказанные у пациентов с ХОБЛ. Не являются препаратами 1-й линии (в случае отсутствия других показаний к их назначению, кроме АГ). Пропранолол и атенолол не должны использоваться
БАБ с ВСА	Ограниченные данные, но, вероятно, похожи на БАБ
Комбинированные α -адреноблокаторы и БАБ	Не следует использовать, если гипертония является единственным показанием к назначению
ИАПФ	Не следует использовать в качестве препарата 1-й линии из-за возможности развития ИАПФ-индуцированного кашля
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Ограниченные данные, но никаких конкретных противопоказаний
Блокаторы кальциевых каналов: недигидропиридины	Могут быть безопасно использованы
Блокаторы кальциевых каналов: дигидропиридины	Препараты 1-й линии
α_1 -Адреноблокаторы	Безопасны
Центральные α_2 -агонисты и другие центрально действующие препараты	Ограниченные данные, но могут быть некоторые проблемы с безопасностью
Прямые вазодилататоры	Ограниченные данные по безопасности

фозиноприлом) устраняет кашель в единичных случаях. Также у пациентов может быть аллергия на сульфгидрильную группу некоторых ИАПФ (каптоприл, зофеноприл).

Сложность заключается также в диагностике причин кашля у пациентов с респираторными заболеваниями, которые получают ИАПФ. Например, появление брадикардического кашля может ошибочно трактоваться как обострение ХОБЛ и приводить к неоправданному изменению лечебной тактики: усилению противовоспалительной и бронходилатирующей терапии. Поэтому очень важно мониторировать симптомы заболевания и оценивать появление кашля в совокупности с другими клиническими симптомами (например, нарастанием одышки, усилением бронхообструкции аускультативно и при исследовании функции внешнего дыхания) для своевременного решения вопроса о наличии у пациента обострения ХОБЛ и ИАПФ-индуцированного кашля.

Имеются данные, что прием ИАПФ ассоциируется со снижением смертности пожилых пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения [33, 34]. Также появляются доказательства того, что ИАПФ могут оказывать благоприятное воздействие на функцию скелетных мышц и сердечно-сосудистую заболеваемость у больных ХОБЛ [35]. Существуют данные о том, что повышение активности ренин-ангиотензиновой системы может внести вклад в патогенез и прогрессирование ХОБЛ. Назначение ИАПФ больным ХОБЛ оправдывается не только их гипотензивным эффектом, но и способностью указанных препаратов снижать давление в легочной артерии у данной категории пациентов.

Таким образом, в настоящее время на основе имеющихся данных можно, вероятно, рассматривать ИАПФ в качестве препаратов выбора антигипертензивной терапии у пациентов с ХОБЛ при условии мониторингирования клинических симптомов, функции внешнего дыхания.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

При необходимости блокады ренин-ангиотензиновой системы применение антагонистов ангиотензина II может быть лучшей альтернативой, потому что препараты этой группы лишены основных побочных действий ИАПФ – кашля. В то же время существуют данные литературы о том, что не все препараты этой группы полностью лишены ИАПФ-связанных побочных эффектов. Так, указывается на способность лозартана вызывать бронхоконстрикцию за счет ингибирования эндогенного оксида азота в дыхательных путях и развития кашля у 25% пациентов [7].

В одном из исследований, проведенных в Германии, антагонисты ангиотензина II были хорошо переносимы больными с III и IV стадией ХОБЛ, хотя они не улучшали силы дыхательной мускулатуры или переносимость физической нагрузки [36]. Анализ канадской базы данных показал, что антагонисты ангиотензина II способны улучшать как сердечно-сосудистые, так и респираторные исходы, особенно в сочетании со статинами [34]. Таким образом, основываясь на ограниченном количестве доступных данных, можно сделать заключение, что препараты этой группы безопасны в использовании в лечении гипертонии у пациентов с ХОБЛ.

Блокаторы кальциевых каналов

АК подразделяют на 3 группы:

1. Фенилалкиламины – верапамил.
2. Бензотиазепины – дилтиазем.
3. Дигидропиридины – нифедипин, амлодипин.

АК достаточно хорошо изучены: установлено их антиангинальное, антиаритмическое, антигипертензивное, антиатеросклеротическое, органопротективное действие. Они способствуют обратному развитию гипертрофии миокарда и сравнимы по этому эффекту с ИАПФ. Сочетание таких свойств с хорошей переносимостью, отсутствием значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами делает их весьма полезными в кардиологической практике. У больных ХОБЛ АК находят применение для лечения синдрома легочной гипертензии. Показана их способность значительно снижать давление в легочной артерии. По данным некоторых исследований, при длительном приеме блокаторы медленных кальциевых каналов могут увеличить ОФВ₁. Антагонисты медленных кальциевых каналов часто становятся препаратами выбора при лечении системной гипертензии у хронических легочных больных. Являясь периферическими вазодилататорами, они более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции, как правило, имеющей место у больных ХОБЛ.

Все АК обладают гипотензивным действием. Антигипертензивный эффект АК обусловлен в основном их сильным вазодилатационным эффектом (в большей степени у дигидропиридинов), а также снижением сердечного выброса (группа фенилалкиламинов и бензотиазепинов).

Помимо кардиотропных эффектов, АК обладают целым рядом экстракардиальных воздействий, которые с точки зрения многоцелевой монотерапии могут оказывать полезные в практике лечения пациентов с ХОБЛ.

Кроме бронходилатирующего эффекта АК и их способности снижать давление в системе легочной артерии за счет дилатации сосудов малого круга, для больных ХОБЛ с сопутствующей патологией особенно привлекательными являются следующие дополнительные фармакологические свойства АК:

- кардиопротективный эффект, выражающийся в обратном развитии гипертрофии левого желудочка при длительном назначении АК;
- нефропротективный эффект (расширение почечных артерий, повышение скорости клубочковой фильтрации, умеренное натрийуретическое действие и пр.);
- антиатерогенное действие;
- положительное влияние на углеводный обмен (повышение толерантности к глюкозе под воздействием фенилалкиламинов);
- антиоксидантная активность (оксидативный стресс – одно из звеньев патогенеза ХОБЛ);
- способность тормозить агрегацию тромбоцитов.

Противопоказания к назначению АК различны в зависимости от их принадлежности к той или иной фармакологической группе. Все АК нежелательно назначать в комбинации с нитратами, хинидином, празозином, диазопирамидом в связи с опасностью развития резкой гипотонии.

Блокаторы кальциевых каналов: недигидропиридины

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов обладают отрицательным хронотропным, инотропным и дромотропным эффектами. Их следует с осторожностью использовать у пациентов с сердечной недостаточностью, тяжелым запором, при выраженной синусовой брадикардии (частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин) и в сочетании с лекарствами, оказывающими аналогичные гемодинамические эффекты (например, в комбинации с БАБ). Абсолютными противопоказа-

ниями являются атриовентрикулярная блокада II–III степени, выраженная дисфункция левого желудочка, артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.).

Таким образом, препараты этой группы чаще используются в качестве антиаритмических средств, чем гипотензивных. Несмотря на это, они могут безопасно использоваться у пациентов с ХОБЛ в отсутствие сердечной недостаточности.

Блокаторы кальциевых каналов: дигидропиридины

Первоначально блокаторы кальциевых каналов группы дигидропиридина считались потенциально опасными у больных ХОБЛ в связи с возможностью ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений и усугубления гипоксемии [4]. Последующие исследования подтвердили возможность небольшого усугубления гипоксемии, но данный эффект компенсировался за счет улучшения центральной гемодинамики.

Препараты этой группы хорошо зарекомендовали себя для лечения АГ у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ [4, 7, 8, 37]. Они имеют теоретические преимущества в виде влияния на гладкую мускулатуру трахеобронхиального дерева (дилатация) и, возможно, усиления эффекта β_2 -агонистов. Дигидропиридиновые производные нежелательно назначать при ХСН, тахикардии. Абсолютными противопоказаниями к их назначению являются артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.), тяжелый аортальный стеноз, обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии.

Таким образом, недостаточно данных для формулировки определенных рекомендаций по использованию АК у больных ХОБЛ с системной гипертензией. В связи с отсутствием данных об отрицательном влиянии на функцию легких могут быть рассмотрены как препараты выбора при лечении больных ХОБЛ с АГ [4, 7]. Препараты длительного действия используются для коррекции повышения давления в малом круге кровообращения у больных с недостаточностью кровообращения I–II степени (NYHA). При применении этих лекарственных средств следует стремиться к достижению максимально переносимой дозы препарата, которая подбирается путем медленного титрования.

α_1 -Адреноблокаторы

Антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость α_1 -адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ была показана в ряде РКИ [7, 38, 39]. Однако, несмотря на это, α_1 -адреноблокаторы не являются основными препаратами для лечения гипертонии у больных ХОБЛ.

Центральные α_2 -агонисты и другие препараты центрального действия

Клонидин и другие агонисты α_2 -рецепторов (например, метилдопа) следует использовать с осторожностью у больных бронхиальной астмой. Хотя эти препараты не влияют на бронхиальную проходимость, они могут вызывать повышение бронхиальной реактивности [4, 7].

В настоящее время отсутствуют данные о безопасности препаратов этой группы у больных ХОБЛ. Тем не менее клонидин используется как препарат 2-й линии при отказе от курения, что, соответственно, может иметь дополнительное значение у активных курильщиков с ХОБЛ и АГ [4]. Следует отметить, что эта группа препаратов не является группой первого выбора у пациентов с АГ.

Прямые вазодилататоры

Имеется ограниченное количество информации по использованию прямых вазодилататоров (например, гидралазина) у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее известно о развитии астмаподобной реакции при использовании этих препаратов. В небольшом исследовании было показано, что при применении гидралазина у пациентов с

ХОБЛ происходит увеличение минутной вентиляции, альвеолярной вентиляции, PaO_2 [40].

Таким образом, в настоящее время в литературе отсутствуют данные, ограничивающие применение прямых вазодилаторов в качестве гипотензивных средств у пациентов с ХОБЛ.

Также в литературе отсутствует информация по эффективности и безопасности алискерена (прямой ингибитор ренина) у пациентов с сочетанной патологией.

Комбинированная терапия

Большинство пациентов с АГ используют более одного антигипертензивного препарата для обеспечения адекватного контроля над АД [2, 3]. В табл. 3 приводится список наиболее часто используемых комбинаций препаратов для лечения гипертонии. Недавнее исследование, проведенное M.Herrin и соавт. (2013 г.), показало, что при необходимости проведения комбинированной терапии у больных ХОБЛ и АГ комбинация, включающая тиазидные диуретики, значительно снижала риск госпитализации по поводу ХСН у больных без предшествующего анамнеза сердечной недостаточности [9]. При проведении многокомпонентной терапии использование комбинированных препаратов с двумя и более препаратами в фиксированных дозах улучшает комплаенс и снижает затраты на лечение [4].

Выводы

Несмотря на то что АГ и ХОБЛ являются одними из самых распространенных заболеваний, особенно в пожилом возрасте, в настоящее время отсутствует хорошая доказательная база по эффективности и безопасности гипотензивных препаратов (и их комбинаций) у пациентов с коморбидной патологией. В данном обзоре проведена попытка обобщить имеющиеся данные литературы. В табл. 4 представлены рекомендации по использованию антигипертензивных средств у больных ХОБЛ и АГ. Если гипертония является основной причиной назначения этих препаратов, то, основываясь на современных данных, наилучшим выбором для стартовой терапии будут тиазидные диуретики, АК дигидропиридинового ряда и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

В то же время необходимо планирование новых РКИ для изучения эффективности и безопасности гипотензивных препаратов у больных ХОБЛ и АГ.

Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51 (6): 1–16.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные рекомендации. М., 2009.
- Burt VL, Cutler JA, Higgins M et al. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the Adult US Population. *Hypertension* 1995; 26: 60–9.
- Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control* 2013; 6: 101–9.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2011; 2: 20–30.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология. *Клиницист*. 2007; 1: 13–9.
- Cazzola M, Noschese P, D'Amato G et al. The Pharmacological Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients with Airway Dysfunction. *Chest* 2002; 121 (1): 230–41.
- Dart RA, Gollub S, Lazar J et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease. *Chest* 2003; 123 (1): 222–43.
- Herrin MA, Feemster LC, Crothers K et al. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD. *Chest* 2013; 143 (5): 1312–20.
- Wong CS, Pavord ID, Williams J et al. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990; 336 (8728): 1396–9.
- Bear R, Goldstein M, Phillipson E et al. Effect of metabolic alkalosis on respiratory function in patients with chronic obstructive lung disease. *Can Med Assoc J* 1977; 117 (8): 900–3.
- Václavík J, Sedláč R, Plachý M et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57 (6): 1069–75.

- Бова А.А., Лапицкий Д.В. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Мед. новости*. 2007; 9: 7–14.
- Ling Y, Saleem W, Sbee CD. Concomitant use of beta-blockers and beta2-agonists. *Eur Respir J* 2008; 31 (4): 905–6.
- Egred M, Shaw S, Mohammad B et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005; 98 (7): 493–7.
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (8): 489–97.
- Albouqaini K, Andron M, Alahmar A, Egred M. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 535–40.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003566.
- Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (7): 695–700.
- Etimin et al. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12: 48.
- Ekström MP, Hermansson A, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (7): 715–20.
- Dorow P, Thalhofer S, Bethge H et al. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): S36–S44.
- Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): S74–S77.
- Dorow P, Bethge H, Tönnemann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31 (2): 143–7.
- Van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS et al. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for non-selective beta-blockers. *Chest* 2005; 127: 818–24.
- Cockcroft JR, Pedersen ME. β -Blockade: benefits beyond blood pressure reduction? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14 (2): 112–20.
- Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol. *Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3 (4): 329–34.
- Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE et al. Beta-blocker use and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008; 63: 301–5.
- Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (3): 497–502.
- Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS et al. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (12): 1290–5.
- Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (17): 1780–7.
- Israïli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117 (3): 234–42.
- Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res* 2009; 10: 45.
- Mancini GB, Etminan M, Zhang B et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (12): 2554–60.
- Shrikerishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123 (8): 487–98.
- Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2006; 27 (5): 972–9.
- Ann Twiss M, Harman E, Chesrown S, Hendeles L. Efficacy of calcium channel blockers as maintenance therapy for asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53 (3): 243–9.
- Itskovitz HD. Alpha 1-blockade for the treatment of hypertension: a megastudy of terazosin in 2214 clinical practice settings. *Clin Ther* 1994; 16 (3): 490–504.
- Biernacki W, Flenley DC. Doxazosin, a new alpha-1-antagonist drug, controls hypertension without causing airways obstruction in asthma and COPD. *J Hum Hypertens* 1989; 3 (6): 419–25.
- Corriveau ML, Vu-Dinh Minh, Dolan GF. Long-term effects of hydralazine on ventilation and blood gas values in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Med* 1987; 83 (5): 886–92.