

## Влияние азилсартана медоксомила на вариабельность артериального давления у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легк

М. Е. Королёва, Н. Ю. Григорьева

В современной клинике внутренних болезней артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимают значимое место в структуре общей заболеваемости, а их сочетание представляет одно из самых частых коморбидных состояний [1–3]. ХОБЛ осложняет течение АГ, нередко приводя к более агрессивному поражению органов-мишеней. Доказано, что не только высокое артериальное давление (АД), но и повышенная вариабельность артериального давления (ВАД) ассоциируются с поражением органов-мишеней [4, 5] и признаются фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. У больных АГ и ХОБЛ имеются общие факторы риска и схожие патогенетические механизмы, такие как системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, гипоксия [8, 9], что ведет к более ранней и выраженной активации симптоадреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствуя прогрессированию заболеваний. Избыточная активность РААС у больных данной сочетанной патологией подтверждает необходимость специфического терапевтического воздействия с учетом положительного влияния антигипертензивных препаратов (АГП) на эту систему. Такими свойствами обладают прежде всего ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), комбинация которых во всем мире признана нерациональной [10]. В связи с этим остается актуальным решение вопроса о выборе блокатора РААС для больных АГ в сочетании с ХОБЛ с учетом не только их антигипертензивного эффекта, но и влияния на патогенетические механизмы прогрессирования заболеваний, таких как эндотелиальная дисфункция, ВАД, давление в легочной артерии.

Целью данного исследования было изучить у больных АГ в сочетании с ХОБЛ краткосрочную, суточную и долгосрочную вариабельность артериального давления на фоне лечения ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и блокатором рецепторов ангиотензина II исходно, через 4 недели и 6 месяцев лечения.

### Материал и методы исследования

В исследование включено 60 человек с сочетанной патологией АГ и ХОБЛ, разделенных на две группы по 30 человек каждая. В первой группе больных в качестве основного АГП был назначен БРА (азилсартана медоксомил (Эдарби)) в дозе 40 мг/сутки, во второй группе — иАПФ (фозиноприл (Моноприл)) в дозе 20 мг/сутки. Больные, по необходимости, продолжали прием назначенных ранее статинов, бета-адреноблокаторов, диуретика гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг в сутки, а также бронхолитическую терапию М-холинолитиком Атровентом или комбинированными препаратами Беродуал и Ультибрю Бризхалер. Дозы препаратов в течение периода наблюдения за больными не менялись. Включались больные в возрасте от 40 до 65 лет, имеющие АГ 1–2 степени и сопутствующую ХОБЛ 1–2 степени тяжести вне обострения. Не включались больные резистентной, в том числе стойкой АГ тяжелой степени (системическое АД (САД) > 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) > 110 мм рт. ст.), вторичной АГ, имеющие хроническую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса и выше III ФК, бронхиальной астмой.

Пациенты обеих групп исследования оказались сопоставимы по полу, возрасту, тяжести основной и сопутствующей патологии (табл. 1).

Таблица 1

## Общая характеристика больных

Показатель	1-я группа (азилсартана медоксомиля) n = 30	2-я группа (фозиноприл) n = 30	p
Мужчины, абс. (% в группе)	18 (62,1%)	19 (61,3%)	0,071*
Женщины, абс. (% в группе)	12 (38,7%)	11 (37,9%)	
Средний возраст, лет	55,2 ± 8,5	58,5 ± 6,7	0,107**
Длительность АГ, лет	5,0 [3,0; 7,0]	5,5 [4,0; 11,0]	0,106***
Длительность ХОБЛ, лет	5,0 [3,0; 7,3]	4,5 [2,8; 7,3]	0,911***
ХОБЛ 2-й ст. (по GOLD), абс. (% в группе)	30 (100%)	30 (100%)	—
АГ 1-й ст., абс. (% в группе)	9 (30%)	8 (26,7%)	0,174*
АГ 2-й ст., абс. (% в группе)	21 (70%)	22 (73,3%)	0,438*
CAT < 10, абс. (% в группе)	16 (55,2%)	13 (44,8%)	0,438*
CAT > 10, абс. (% в группе)	14 (45,2%)	17 (54,8%)	
mMRC < 2, абс. (% в группе)	28 (93,3%)	29 (96,7%)	0,838*
mMRC > 2, абс. (% в группе)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0,124*
Гипотиазид 12,5 мг, абс. (% в группе)	21 (70%)	22 (73,3%)	0,438*
Беродуал, абс. (% в группе)	14 (45,2%)	17 (54,8%)	0,438*
Ультибрю Бризхалер, абс. (% в группе)	16 (53,3%)	13 (43,3%)	
Атровент, абс. (% в группе)	30 (100%)	30 (100%)	—
Бисопролол 2,5 мг, абс. (% в группе)	2 (6,7%)	3 (10%)	0,074*
Аторвастатин 20 мг, абс. (% в группе)	6 (20%)	6 (20%)	0,168*
АГ риск 1, абс. (% в группе)	2 (6,7%)	3 (10%)	0,074*
АГ риск 2, абс. (% в группе)	21 (70%)	22 (73,3%)	0,874*
АГ риск 3, абс. (% в группе)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	0,124*
АГ риск 4, абс. (% в группе)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0,325*

Примечание. \* Критерий независимости хи-квадрат. \*\* t-критерий для независимых выборок.

\*\*\* Критерий Манна–Уитни. p — значение значимости различий. GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких).

Обследование всех больных проводили по классической схеме. Клиническое обследование включало: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания, осмотр, перкуссию и аускультацию, измерение АД по методу Короткова с помощью электронного сфигмоманометра AND UA-787, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) за 1 минуту, расчет индекса курящего человека (ИКЧ, пачка/лет). Также всем больным проведено полное клинико-инструментальное обследование, а именно: офисное измерение АД и ЧСС исходно на 7-е, 14-е, 28-е сутки; исходно, через 4 недели и через 6 месяцев лечения — суточное мониторирование АД (СМАД) и исследование функции внешнего дыхания (ФВД). За краткосрочную ВАД (внутривизитную) мы принимали абсолютную разницу между тремя последовательными измерениями и рассчитывали ее, как для САД, так и для ДАД, на 28-й день исследования на фоне лечения; за межвизитную ВАД мы принимали абсолютную разницу между максимальным САД через 14 дней и 28 дней и максимальным ДАД, которая рассчитывалась нами между визитами больного также через 14 дней и 28 дней; долгосрочную ВАД — разницу между максимальным и минимальным значением уровня АД (ММД) мы рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным значением САД через 2 и через 4 недели исследования при самоконтроле АД. Исходные характеристики больных представлены в табл. 2.

Таблица 2

## Сравнение исходных показателей больных различных групп, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (азилсартана медоксомиля) n = 30	2-я группа (фозиноприл) n = 30	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	163,7 ± 6,7	162,0 ± 8,1	0,387*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	91,8 ± 7,0	90,6 ± 7,4	0,510*
ЧСС, уд./мин	76,5 ± 7,5	76,7 ± 8,4	0,949*
Пульсовое давление, мм рт. ст.	59,0 ± 6,5	60,7 ± 7,2	0,341*
ОФВ <sub>1</sub> , %	65,9 ± 6,3	64,9 ± 7,3	0,571*

Примечание. p — значение значимости различий.

Диагноз АГ был установлен на основании общепринятых критериев (ESH/ESC2018). Диагноз ХОБЛ определялся в соответствии с признаками, изложенными в отечественных рекомендациях и в Международной программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» [11, 12]. Показателем, позволяющим достоверно судить о наличии ХОБЛ, служило постбронходилатационное значение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,70, подтверждающее наличие ограничения воздушного потока. Необходимым условием выполнения алгоритма постановки диагноза является оценка одышки по шкале mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale — mMRC) и симптомов по шкале CAT (COPD Assessment Test — CAT).

Следует отметить, что всем больным в ходе исследования предлагалось отмечать в дневниках самоконтроля нежелательные реакции, которые они могли бы связать с приемом назначенных им АГП, обязательными из которых считались кашель (его усиление и связь с приемом препарата), качество ночного сна, отеки, одышка, гипотония. В дальнейшем для объективной оценки характеристики респираторных нарушений всем больным проводилось исследование ФВД в динамике через 4 недели и 6 месяцев исследования, при сопоставлении с исходными данными.

Важно отметить, что на фоне назначенных АГП у 2 больных 1-й группы отмечалась «гипотония первой дозы» (снижение АД до 115/65 мм рт. ст. и 110/60 мм рт. ст. соответственно), не потребовавшая отмены препарата в последующем.

Также при сопоставлении дневников самоконтроля пациентов с показателями СМАД не установлено связи с повышением АД и усилением кашля, а также ухудшением качества ночного сна, приступами одышки, что может свидетельствовать об отсутствии нежелательных респираторных реакций на фоне назначенных блокаторов РААС.

Важно подчеркнуть, что на фоне применения как азилсартана медоксомила, так и фозиноприла у больных обеих групп не отмечалось отрицательного влияния на показатели ФВД, а выявлялось некоторое улучшение исследуемых параметров, что предположительно может быть связано с улучшением легочной гемодинамики и перфузии на фоне эффективной АГП-терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакетов прикладных компьютерных программ IBM SPSS Statistics 24 (IBM), Statistica 6.0 для Windows (StatSoft) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

У всех пациентов, включенных в исследование, проводилось исследование АД и ЧСС исходно, на 7-й, 14-й и 28-й день при явке в стационар.

В динамике на фоне лечения обеими группами лекарственных препаратов к концу первого месяца лечения в 1-й группе больных САД снизилось до  $128,0 \pm 6,4$  мм рт. ст., во 2-й группе больных САД снизилось до  $134,2 \pm 7,0$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). При межгрупповом сравнении выявлено, что лучше САД снижалось в 1-й группе пациентов, получающих лечение азилсартана медоксомилом, и к концу 1-го месяца лечения среднее САД в этой группе снизилось на  $29,4 \pm 6,3$  мм рт. ст., а во 2-й группе — на  $20,8 \pm 7,4$  мм рт. ст. (гипотеза об отсутствии взаимодействия фактора времени и типа лечения отвергается,  $p < 0,001$ ) (рис. 1). На рисунке видно, что исходные средние значения по группам были статистически незначимые, а затем наблюдалось большее снижение САД в группе лечения азилсартана медоксомилом.

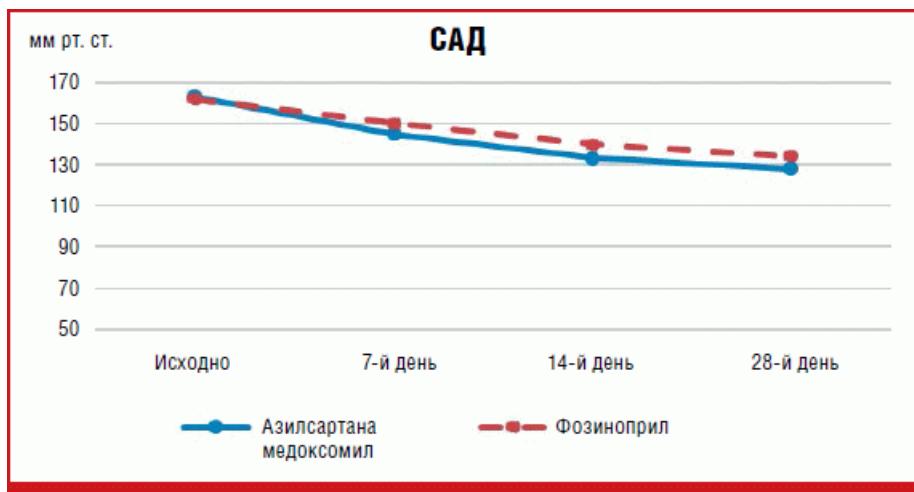


Рис. 1. Динамика среднего САД в течение первого месяца исследования на фоне лечения азилсартана медоксомилом и фозиноприлом

Что касается среднего ДАД в динамике, то на фоне лечения обеими группами лекарственных препаратов также к концу первого месяца лечения было выявлено достоверное снижение этого показателя ( $p < 0,001$ ), так, в 1-й группе больных ДАД составило  $78,7 \pm 4,5$  мм рт. ст., во 2-й группе больных ДАД снизилось до  $81,1 \pm 6,8$  мм рт. ст. При межгрупповом сравнении достоверной разницы не получилось ( $p = 0,22$ ). Однако в 1-й группе пациентов, принимающих азилсартана медоксомил, к концу 1-го месяца лечения среднее ДАД снизилось в большей степени, а именно на  $8,9 \pm 4,3$  мм рт. ст., а во 2-й группе, получающей фозиноприл, — на  $6,7 \pm 5,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

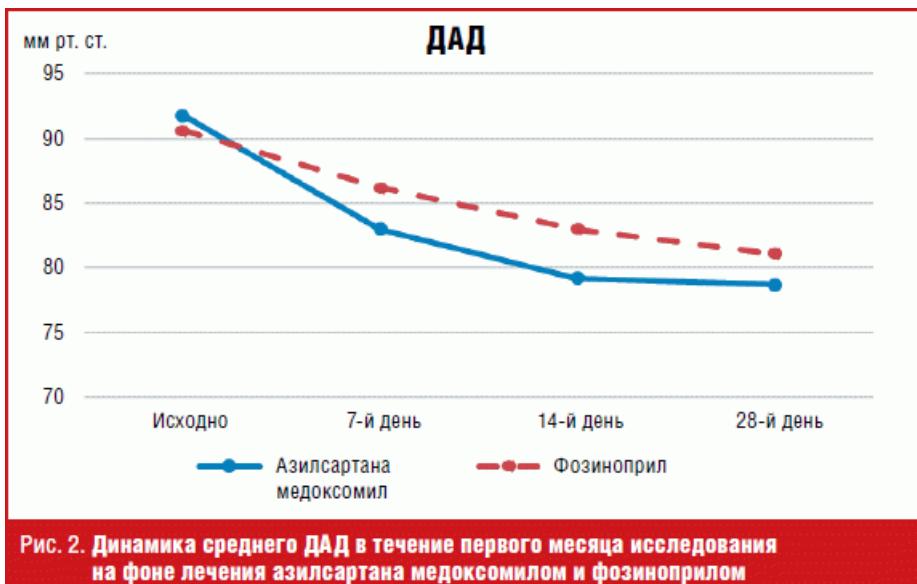


Рис. 2. Динамика среднего ДАД в течение первого месяца исследования на фоне лечения азилсартана медоксомилом и фозиноприлом

При оценке средней ЧСС в динамике выявлено достоверное снижение этого показателя в обеих группах ( $p < 0,001$ ). В 1-й группе больных ЧСС составила  $71,1 \pm 4,7$  уд./мин., во 2-й группе больных —  $71,3 \pm 5,9$  уд./мин. При межгрупповом сравнении на фоне фактора времени средних значений ЧСС достоверной разницы не получилось ( $p = 0,676$  и  $p = 0,787$  соответственно), в обеих группах ЧСС снижалась одинаково хорошо, так, в 1-й группе пациентов, принимающих азилсартана медоксомил, к концу 1-го месяца лечения ЧСС снизилась на 5,4 уд./мин, а во 2-й группе больных, принимающих фозиноприл, — на 5,0 уд./мин.

Следует отметить, что целевые цифры АД (меньше 140/90 мм рт. ст.) к четвертой неделе исследования были достигнуты у 29 (97%) больных в 1-й группе и у 19 больных (63%) во 2-й группе.

По результатам СМАД, средние значения САД за день (САДд) и САД за ночь (САДн), ДАД за день (ДАДд) и ДАД за ночь (ДАДн) в 1-й группе (азилсартана медоксомил) и во 2-й группе (фозиноприл) достоверно не отличались ( $p = 0,06$  и  $p = 0,6$ ,  $p = 0,1$  и  $p = 0,6$  соответственно). На момент включения в исследование по СМАД было 19 (63,3%) больных с суточным профилем АД «non-dipper» и 11 (36,7%) «night-peaker» в 1-й группе, и с недостаточным снижением ночного АД «non-dipper» было 20 человек (66,7%) и с повышенным профилем АД «night-peaker» — 9 (30%) во 2-й группе.

Через 6 месяцев исследования всем пациентам 1-й группы удалось достичь целевых цифр АД без повышения дозы препарата. САДд составило  $126,5 \pm 4,2$  мм рт. ст., САДн составило  $120,6 \pm 4,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), ДАДд —  $77,3 \pm 2,3$  мм рт. ст., ДАДн —  $72,7 \pm 3,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), среднее пульсовое давление (ПД) стало  $53,4 \pm 6,2$  уд./мин ( $p < 0,001$ ); во 2-й группе АД нормализовалось также у всех больных, однако 5 больным пришлось увеличить дозу фозиноприла до 40 мг/сутки. САДд составило  $132,6 \pm 7,4$  мм рт. ст., САДн составило  $123 \pm 5,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), ДАДд —  $79,4 \pm 3,7$  мм рт. ст., ДАДн —  $72,7 \pm 3,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), среднее ПД стало  $57,5 \pm 6,8$  уд./мин ( $p < 0,001$ ) (рис. 3, 4).

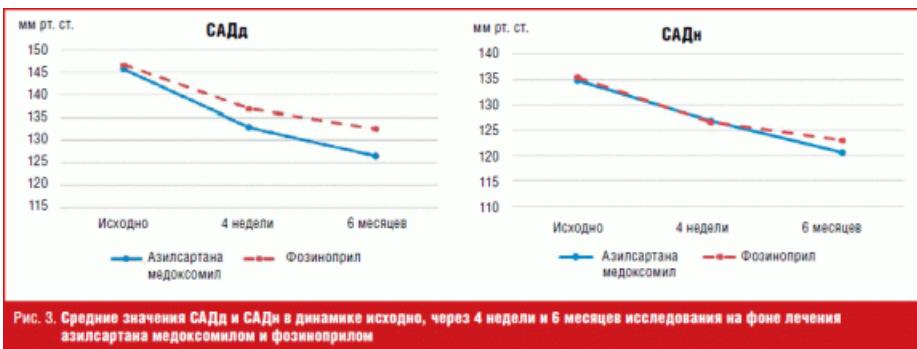


Рис. 3. Средние значения САДд и САДн в динамике исходно, через 4 недели и 6 месяцев исследования на фоне лечения азилсартана медоксомилом и фозиноприлом

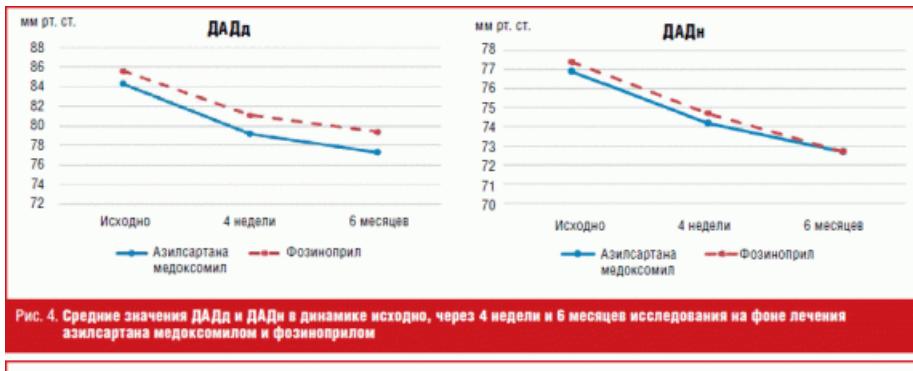


Рис. 4. Средние значения ДАД и ДАДн в динамике исходно, через 4 недели и 6 месяцев исследования на фоне лечения азилсартана медоксомилом и фозиноприлом



Рис. 5. Профили АД при лечении азилсартана медоксомилом исходно, через 4 недели и через 6 месяцев лечения

У 19 больных в 1-й группе, имевших утреннюю гипертонию, отмечено уменьшение величины утреннего подъема САД в среднем на  $14,7 \pm 6,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и ДАД на  $8,1 \pm 5,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Также в 1-й группе отмечается увеличение количества больных с нормальным профилем АД до 22 (73,3%) ( $p = 0,002$ ), уменьшение количества больных с недостаточным ночных снижением АД до 8 (26,7%) ( $p < 0,001$ ) (рис. 5).

Из 22 больных, имевших утреннюю гипертонию, у 17 отмечено уменьшение величины утреннего подъема САД в среднем на  $11,7 \pm 7,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и ДАД на  $7,6 \pm 5,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) во 2-й группе, а также в результате лечения количество больных с суточным типом АД «dipper» увеличилось на 9 человек и составило 33,3% ( $p = 0,02$ ) (рис. 6).



Рис. 6. Профили АД при лечении фозиноприлом исходно, через 4 и через 6 месяцев лечения



Рис. 7. Межвизитная ВАД у мужчин и женщин в сравниваемых группах

Что касается вариабельности АД по результатам СМАД, то в 1-й группе вариабельность САДд (ВарСАДд) исходно  $17,0 \pm 4,3$  мм рт. ст. и на фоне лечения через 6 месяцев достоверно снизилась до  $12,9 \pm 1,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Вариабельность САДн (ВарСАДн): исходно  $17,7 \pm 11,6$  мм рт. ст., через 6 месяцев —  $13,6 \pm 5,4$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Вариабельность ДАДд (ВарДАДд): исходно  $13,0 \pm 4,5$  мм рт. ст. и  $9,8 \pm 1,3$  мм рт. ст. через 6 месяцев исследования ( $p < 0,001$ ). Вариабельность ДАДн (ВарДАДн): исходно  $11,8 \pm 6,9$  мм рт. ст. и  $11,2 \pm 7,2$  мм рт. ст. через 6 месяцев исследования ( $p = 0,3$ ).

Во 2-й группе также отмечалось снижение вариабельности АД. ВарСАДд при лечении фозиноприлом: исходно  $16,3 \pm 4,3$  мм рт. ст., на фоне лечения через 6 месяцев достоверно снизилась до  $13,5 \pm 2,9$  мм. рт. ст. ( $p < 0,001$ ). ВарСАДн: исходно  $17,0 \pm 10,7$  мм рт. ст., через 6 месяцев —  $15,0 \pm 8,7$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). ВарДАДд: исходно  $12,6 \pm 4,3$  мм рт. ст. и  $9,9 \pm 1,6$  мм рт. ст. через 6 месяцев исследования ( $p < 0,001$ ). ВарДАДн: исходно  $11,7 \pm 6,7$  мм рт. ст. и  $10,9 \pm 7,9$  мм рт. ст. через 6 месяцев исследования ( $p = 0,2$ ). Таким образом, в обеих группах на фоне лечения вариабельность АД как дневного, так и ночной достоверно снижалась ( $p < 0,001$ ), за исключением ночной вариабельности ДАД, при межгрупповом сравнении которой достоверной разницы получено не было.

При изучении краткосрочной ВАД на 28-й день лечения выяснилось, что в первой группе внутривизитная

вариабельность ДАД (ВарДАД) между вторым и третьим измерениями была достоверно ниже ( $p = 0,04$ ), а при исследовании гендерных различий данный вид вариабельности был достоверно ниже у мужчин 1-й группы между вторым и третьим измерениями ( $p = 0,04$ ) по сравнению со 2-й группой. У женщин как в 1-й, так и во 2-й группе больных достоверной разницы получено не было (табл. 3).

Показатели АД, мм рт. ст.	Средние показатели краткосрочной вариабельности АД у больных АГ на фоне ХОБЛ на 28-й день исследования (Ме [25р; 75р])				$p$
	Азилсартана медоксомил	Фозиноприл			
	Между первым и вторым замером	Между вторым и третьим замером	Между первым и вторым замером	Между вторым и третьим замером	
Внутривизитная ВарСАД	6,0 [3,0; 7,0]	2,0 [2,0; 3,0]	5,5 [3,0; 7,0]	2,0 [1,0; 3,0]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,66$
Внутривизитная ВарСАД у мужчин	5,5 [3,0; 7,0]	1,5 [1,0; 4,0]	6,0 [3,0; 9,0]	2,0 [1,0; 3,0]	$p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,01$ $p_3^* = 0,59$ $p_4^* = 0,04$
Внутривизитная ВарСАД у женщин	6,0 [4,5; 8,5]	2,0 [1,0; 2,5]	5,0 [3,0; 6,0]	2,0 [1,0; 2,0]	$p_1 < 0,007$ $p_2 < 0,001$ $p_3^* = 0,21$ $p_4^* = 0,85$
Внутривизитная ВарДАД	3,0 [2,0; 4,0]	1,5 [0,5; 3,0]	3,0 [2,0; 5,0]	1,5 [1,0; 2,0]	$p_1 = 0,03$ $p_2 = 0,01$ $p_3 = 0,04$
Внутривизитная ВарДАД у мужчин	3,0 [2,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	3,0 [2,0; 5,0]	1,0 [1,0; 2,0]	$p_1 = 0,11$ $p_2 = 0,06$ $p_3^* = 0,61$ $p_4^* = 0,39$
Внутривизитная ВарДАД у женщин	3,0 [2,0; 4,0]	1,0 [0,5; 3,0]	3,0 [1,0; 5,0]	2,0 [1,0; 3,0]	$p_1 = 0,14$ $p_2 = 0,06$ $p_3^* = 0,89$ $p_4^* = 0,93$

Примечание.  $p$  — значение значимости различий.  $p_1$  — ВАД между первым и вторым замером и вторым и третьим замером при лечении азилсартана медоксомилом (критерий Иллоксона);  $p_2$  — ВАД между первым и вторым замером и вторым и третьим замером при лечении фозиноприлом (критерий Иллоксона);  $p_3$  — ВАД между первым и вторым замером между азилсартаном медоксомилом и фозиноприлом (критерий Манна–Уитни);  $p_3^*$  — ВАД между первым и вторым замером между азилсартаном медоксомилом и фозиноприлом (критерий Манна–Уитни);  $p_4$  — ВАД между вторым и третьим замером между азилсартаном медоксомилом и фозиноприлом (критерий Манна–Уитни).

При исследовании долгосрочной вариабельности АД при внутригрупповом сравнении достоверно значимое снижение показателей выявлено у больных 1-й группы, получающих БРА азилсартана медоксомил, по сравнению с больными 2-й группы, получающими иАПФ фозиноприл, как по межвизитной вариабельности САД (ВарСАД) ( $p = 0,004$ ), так и ВарДАД ( $p = 0,003$ ). При межгрупповом сравнении этих показателей достоверных различий не получилось.

Что же касается гендерных различий, то у мужчин в 1-й группе на фоне лечения отмечалось достоверное снижение межвизитной ВарСАД ( $p = 0,005$ ) и межвизитной ВарДАД ( $p = 0,02$ ) через 4 недели по сравнению со 2-й группой, где достоверной разницы не было ( $p = 0,49$ ). У женщин 1-й группы показатели межвизитной ВарСАД достоверно не отличались от показателей 2-й группы между 2-й и 4-й неделями лечения ( $p = 0,42$ ), а показатели межвизитной ВарДАД достоверно снижались у женщин 1-й группы по сравнению с женщинами 2-й группы ( $p = 0,04$ ) (рис. 7).

Также нами был проанализирован такой вариант ВАД, как разница между максимальным и минимальным значением САД (MMD). Данная ВАД рассчитывалась через 2 недели и через 4 недели исследования для оценки эффективности назначенных доз лекарственных препаратов. В 1-й группе пациентов, которым был назначен БРА азилсартана медоксомил, средние значения MMD через 2 недели составили 55,0 [47,0; 60,0] мм рт. ст. и через 4 недели лечения показатели стали 40,0 [35,0; 45,0] мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ).

Во 2-й группе больных, получающих фозиноприл, средние значения MMD через 2 недели составили 50,0 [45,0; 58,0] мм рт. ст. и через 4 недели лечения показатели стали 40,0 [38,0; 46,0] мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), что подтверждает эффективность обеих групп лекарственных препаратов на фоне лечения в течение первого месяца.

При изучении гендерных различий повышенные цифры ВАД MMD были в обеих группах больных и достоверно снижались в ходе лечения как в 1-й, так и во 2-й группе ( $p < 0,001$ ), и достоверных различий между группами не выявлено.

Таким образом, в нашем исследовании ВАД снижалась на фоне как терапией иАПФ, так и БРА, однако вторыми в большей степени.

Что касается исследования ФВД, то в динамике получено статистически значимое улучшение показателя ОФВ1 в обеих группах больных ( $p < 0,001$ ), но клинически оно было незначимым (прирост меньше 100 мл), больные соответствовали критериям отбора и находились вне обострения.

Важным является и то, что на фоне приема фозиноприла у больных с АГ и ХОБЛ (по данным дневников самоконтроля) не отмечалось ни одного случая приступов удушья, усиления одышки, ухудшения сна ночью, а также не было выявлено усиления сухого кашля или его развития на фоне приема данного препарата, что может подтверждать его эффективность и безопасность у данной группы больных. Достоверных изменений показателей ФВД также не было выявлено.

## Выводы

- При краткосрочной терапии в течение 4 недель на фоне терапии азилсартана медоксомилом

зарегистрирован больший процент пациентов, достигших целевого АД, по сравнению с фозиноприлом: 97% и 63% пациентов соответственно. При дальнейшем наблюдении в течение 6 месяцев все пациенты, принимавшие азилсартана медоксомил, достигли целевого уровня АД без увеличения дозы препарата, в то время как на фоне терапии фозиноприлом 5 пациентам для этого потребовалось увеличение дозы.

2. У больных АГ и ХОБЛ в течение 6 месяцев терапии АГ фозиноприл и азилсартана медоксомил оказывают разное влияние на показатели суточного мониторирования АД и вариабельность АД, что выражается при лечении БРА, в отличие от иАПФ, в более быстрой нормализации суточного профиля АД ( $p = 0,002$ ), уменьшении величины утреннего подъема систолического и диастолического АД ( $p < 0,001$ ), снижении дневной и ночной вариабельности систолического АД ( $p < 0,001$ ) и дневной вариабельности диастолического АД ( $p < 0,001$ ), достоверно большего снижения межвизитной вариабельности систолического АД ( $p = 0,004$ ) и диастолического АД ( $p = 0,003$ ), что позволяет судить о более выраженной блокаде РААС блокатором рецепторов ангиотензина II.

## Заключение

Таким образом, больным с коморбидной патологией АГ и ХОБЛ, помимо исследования показателей суточного мониторирования АД, в качестве дополнительных критериев эффективности проводимой антигипертензивной терапии, рекомендуется проводить исследование краткосрочной и долгосрочной вариабельности АД как одного из прогностически значимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Больным ХОБЛ для лечения сопутствующей АГ рекомендуется назначение блокаторов РААС, с предпочтительным назначением БРА — азилсартана медоксомила, обладающего более выраженной эффективностью в отношении снижения АД и вариабельности АД.

## Литература

1. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13, № 4. С. 513–518.
2. Задиоценко В. С., Ли В. В., Адашева Т. В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких (20-летний опыт изучения) // Медицинский совет. 2012. № 10. С. 10–17.
3. Dal Negro R. W., Bonadiman L., Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage // Multidiscip. Respir. Med. 2015. Vol. 10, № 1. P. 24.
4. Höcht C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications // Hypertension. 2013. Vol. 2013. ID398485.
5. Vidal-Petiot E., Stebbins A., Chiswell K. et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial // Eur. Heart J. 2017. Vol. 38, № 37. P. 2813–2822.
6. Остроумова О. Д., Борисова Е. В., Павлеева Е. Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления // Кардиология. 2017. Т. 57, № 11. С. 68–75.
7. Parati G., Ochoa J. E., Lombardi C., Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target // Curr. Hypertens. Rep. 2015. Vol. 17, № 4. P. 537.
8. Münzel T. et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-partseries // J. Amer. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70, №. 2. P. 212–229.
9. Tomiyama H., Ishizu T., Kohro R. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension // Int. J. Cardiol. 2018. Vol. 253. P. 161–166.
10. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39, Is. 33. P. 3021–3104.
11. Национальные рекомендации по ХОБЛ [Электронный ресурс]. Минздрав РФ; РНМОТ, 2018. С. 7–19. Режим доступа: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. Дата обращения: 09.03.2018.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2019 [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en>. Date of access: 15.02.2019.

**Н. Ю. Григорьева<sup>1</sup>, доктор медицинских наук  
М. Е. Королёва**

**ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород**

<sup>1</sup> Контактная информация: [grigoreva28@mail.ru](mailto:grigoreva28@mail.ru)

Влияние азилсартана медоксомила на вариабельность артериального давления у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких/ Н. Ю. Григорьева, М. Е. Королёва

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2019; Номера страниц в выпуске: 17-23

Теги: коморбидность, антигипертензивные препараты, одышка, легочная гемодинамика

---

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права  
защищены.