

УДК 616.24-008.4:616.12-008.331.1:616-08

**Л. В. Распутіна**Вінницький національний медичний  
університет ім. М. І. Пирогова,  
м. Вінниця, Україна**БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ  
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ  
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА СУПУТНЮ  
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, функція зовнішнього дихання.

**Резюме.** У статті представлені результати клінічного дослідження та оцінка впливу антигіпертензивних препаратів на показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутньою артеріальною гіпертензією. Встановлено, що при застосуванні інгібіторів АПФ кашель виникав у 3,65 % випадків. При застосуванні  $\beta$ -адреноблокаторів відмічалось не достовірне зниження ОФВ<sub>1</sub> на 6 та 12 місяцях дослідження, без погіршення суб'єктивних симптомів, а через 18 місяців – зростання. При застосуванні антагоністів кальцію відмічалось покращання як об'єктивних, так і суб'єктивних даних. Достовірних змін функції зовнішнього дихання при застосуванні діуретиків не спостерігалось.

**Вступ**

Захворювання органів дихання та серцево-судинної системи нерідко приречені на співіснування. Вони часто дебютують в одному й тому ж віці, мають спільні доведені чинники ризику, низку схожих патофізіологічних механізмів, зокрема: хронічна гіпоксія, реологічні зміни крові тощо. Варто відмітити, що значне постаріння населення планети призвело до зростання кількості хворих, що мають хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та артеріальну гіпертензію (АГ) [3].

Згідно сучасної редакції GOLD 2011 року, ХОЗЛ – це захворювання, що можна попередити, лікувати, у частини хворих важкість перебігу та прогноз зумовлені загостреннями захворювання та супутніми станами, серед яких найчастіше діагностують серцево-судинну патологію. А отже, проблема вивчення супутніх захворювань займає провідну роль у розумінні патогенетичних взаємин кардіореспіраторних симптомів, створенні алгоритмів лікування таких хворих, що носить суттєве прогностичне медико-соціальне значення [2,3]. Частота виявлення АГ у осіб з ХОЗЛ коливається від 6,8 до 76,3 % (у середньому 34,3 %). Наявність супутньої АГ підвищує ризик серцево-судинних ускладнень та має негативний вплив на перебіг ХОЗЛ [3,6], причому частота виникнення поєднаної патології збільшується з віком [4,5].

Лікування хворих із поєднаною патологією внутрішніх органів завжди було та залишається однією з найбільш складних проблем терапії. Як правило, виникає необхідність вирішення питання як потенціювання, так і антагонізму впливів

препаратів різних груп. Неодмінно потрібно думати про те, як, з одного боку не вдатися до поліпрагмазії, з іншого – віддати перевагу комбінації препаратів, що призведуть до максимального ефекту при мінімальній побічній дії [3,7].

Серед основних груп антигіпертензивних препаратів у пацієнтів на ХОЗЛ, слід перевагу надавати тим, що в найменшій мірою можуть сприяти погіршенню бронхіальної прохідності [2,5]. При застосуванні діуретиків у цій групі хворих є ризик виникнення гіпокаліємії, погіршення вентиляційних властивостей за рахунок стомлення дихальних м'язів; при застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) обмеження виникають із-за виникнення кашлю, що не лише погіршує якість життя пацієнта, але й може маскувати погіршення бронхіальної обструкції. Найбільша дискусія точиться навколо  $\beta$ -блокаторів, як препаратів без яких сучасна кардіологія неможлива, у той же час їх застосування значно обмежується у хворих на ХОЗЛ. Безперечно перевагу слід надавати селективним препаратам, сучасні дослідження свідчать, що вони, в більшості випадків, є безпечними у хворих на ХОЗЛ та серцево-судинні захворювання. Застосування антагоністів кальцію (АК) у хворих на ХОЗЛ значно обмежується при формуванні та декомпенсації хронічного легеневого серця [2]. Таким чином, проблема ефективного вибору антигіпертензивних препаратів у пацієнтів на ХОЗЛ являється однією з ключових в сучасній медицині, а пошук найбільш безпечних схем – розкриє нові можливості в терапії цих хворих.

**Мета дослідження**

Оцінити безпечність застосування різних схем антигіпертензивної терапії у пацієнтів на ХОЗЛ та супутню АГ.

**Матеріал і методи**

Нами проведено лікування III груп хворих, що мають поєднаний перебіг ХОЗЛ та АГ. Критеріями включення до дослідження були пацієнти з діагностованим ХОЗЛ II та III стадії (діагноз виставляли на основі клінічно-інструментальних даних, Наказом № 555), у стадії ремісії, діагностована АГ (діагноз виставлявся на основі Наказу МОЗ України № 436 (2006)), з синусовим ритмом на момент включення. Проведено одномоментне дослідження. Хворих випадковим чином розподілили на три групи: I група – 25 хворих, що отримували комбінацію інгібітора АПФ та  $\alpha$ -адреноблокатора; II група – 25 хворих, що отримували комбінацію інгібітора АПФ та діуретика; III група – 25 хворих, що отримували комбінацію інгібітора АПФ та АК. Титрування антигіпертензивних препаратів проводили до досягнення цільових рівнів АТ, а саме – до 140/90 мм. рт. ст, що досягалося протягом 4-8 тижнів. Середня доза раміприлу становила  $7,5 \pm 2,5$  мг, небівололу –  $4,5 \pm 0,5$  мг, гідрохлортіазиду –  $12,5 \pm 6,25$  мг та амлодипіну –  $4,5 \pm 1,5$  мг. При недосягненні цільових рівнів АТ збільшували дозу раміприлу до максимальної 10 мг на добу. Період спостереження становив 24 місяці. Характеристика та супутня терапія в групах представлена в таблиці.

Клінічну ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали на основі зниження офісного систолічного та діастолічного тиску до цільового рівня. Реєстрували частоту побічних реакцій. Ступінь за-

дишки визначали до початку терапії, через 6, 12, 18 та 24 місяці лікування за шкалою MCR (Medical Research Councilscale). Встановлення типу та ступеня вентиляційної недостатності визначали на комп'ютерному спірографі «Master ScopePC» (Erich Jaeger, Німеччина), згідно загальноприйнятого протоколу, виконували на початку дослідження, через 6, 12, 18 та 24 місяці дослідження, оцінювали ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ та ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ. Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Microsoft Excel 2003 і StatSoft „Statistica” v. 6.1 [1]. Досліджувані величини представлені у вигляді «середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення» ( $M \pm m$ ) та у вигляді медіани і межі інтерквартильного інтервалу з вказівкою 25 і 75 перцентилей. Достовірними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки (P) – не більше 0,05.

**Обговорення результатів дослідження.**

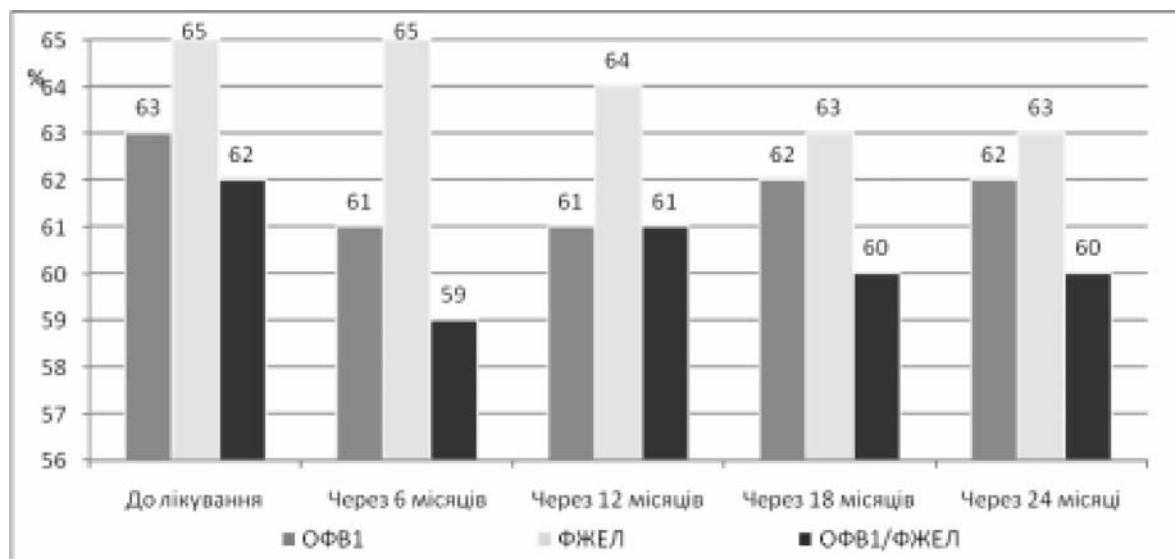
Встановлено, що кашель виникав у трьох хворих за перший місяць спостереження (3,65%), які потребували припинення застосування препарату та характеристики їхнього стану, в подальшому не враховувалися при аналізі динамічних показників, в одного хворого в III групі виникли скарги на почервоніння обличчя, проте препарат не відміняли. Більш суттєвим та принциповим, на нашу думку, є вплив антигіпертензивної терапії на показники функції зовнішнього дихання (ФЗД).

У хворих, які отримували в процесі лікування комбінацію раміприлу та небівололу, відсутні суб'єктивні симптоми, що свідчили про порушення ФЗД та спостерігалось зменшення суб'єктивного відчуття задишки через 12 місяців. При по-

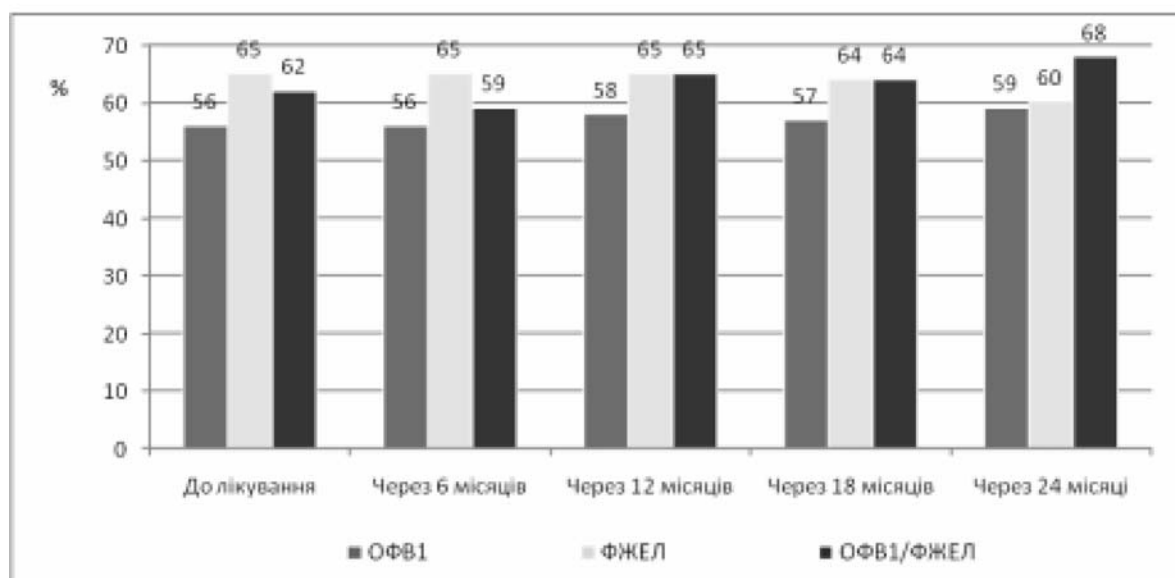
Таблиця

**Характеристика пацієнтів на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою артеріальною гіпертензією залежно від антигіпертензивної терапії**

Показники	Клінічні групи (n=75)		
	Раміприл+ Небіволол (n=25)	Раміприл+ Гідрохлор-тіазид (n=25)	Раміприл+ Амлодипін (n=25)
Вік, роки	67 $\pm$ 4,3	63 $\pm$ 6,1	64 $\pm$ 5,8
Чоловіки, абс.%	12 (48,0%)	18 (72,0%)	15 (60,0%)
Жінки, абс.%	13 (52,0%)	7 (28,0%)	10 (40,0%)
Ішемічна хвороба серця	9 (36,0%)	8 (32,0%)	11 (44,0%)
Хронічні захворювання нирок	9 (36,0%)	7 (28,0%)	3 (12,0%)
Захворювання периферичних артерій	4 (16,0%)	9 (36,0%)	7 (28,0%)
Ожиріння	3 (12,0%)	4 (16,0%)	4 (16,0%)
Відсутність базового лікування ХОЗЛ	12 (48,0%)	8 (32,0%)	11 (44,0%)
Базове лікування ХОЗЛ	13 (52,0%)	17 (68,0%)	14 (56,0%)
Антитромбоцитарні препарати	21(84%)	19(76%)	22 (88%)
Статини	18 (72%)	17 (68%)	20 (80%)
Інші препарати	4 (16%)	7 (28%)	9 (36%)



**Рис. 1.** Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ та АГ, що отримували в процесі лікування комбінацію раміприлу та небівололу



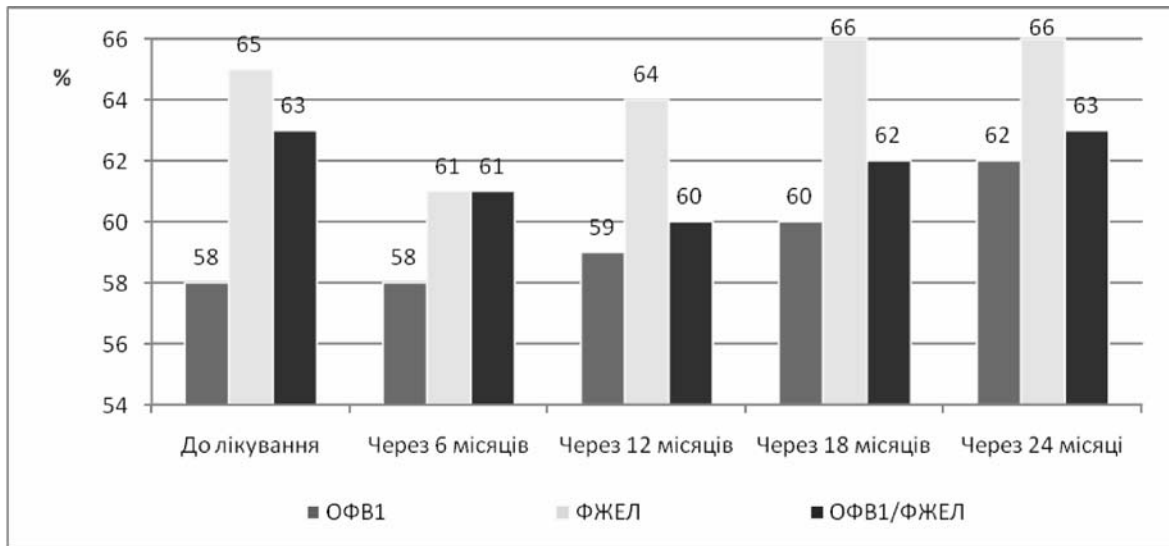
**Рис. 2.** Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ та АГ, що отримували комбінацію раміприлу та гідрохлортіазиду

стійному моніторингу ФЗД, відповідно до дизайну обстеження, встановлено, що ОФВ<sub>1</sub> зменшувався в динаміці лікування на 1,2% з 63 (60; 67) до 62 (60; 67) через 24 місяці лікування. Потрібно зазначити, що спостерігали більш значне зниження ОФВ<sub>1</sub> через 6 та 12 місяців, проте різниця була теж не достовірною. Спостерігалося прогресивне зниження ФЖЕЛ з 65,0% до 63,0%, найбільш значуще зниження зафіксовано через 12 місяців лікування. Зменшення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ відмічали через 6 місяців лікування, хоча через 24 місяці терапії величина цього показника поверталася до вихідного рівня (рис. 1).

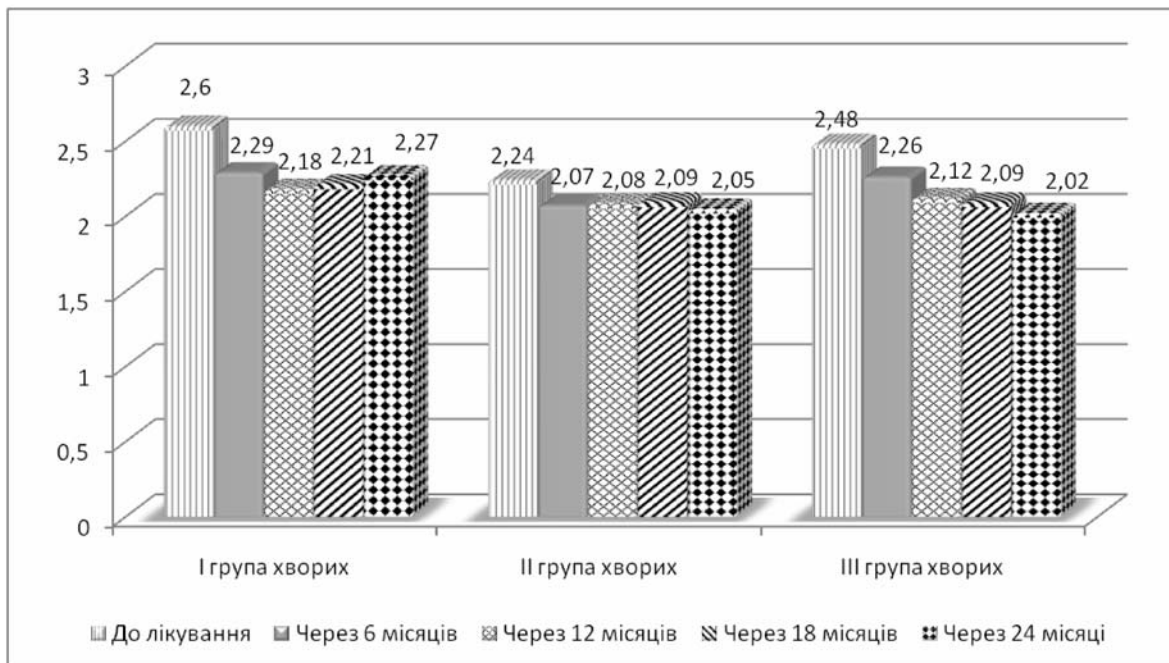
При лікуванні комбінацією раміприлу та гідрохлортіазиду було помітне збільшення ОФВ<sub>1</sub> з 56 (49; 62) до лікування до 59 (55; 69) на 6,7%

( $p=0,044$ ) через 24 місяці лікування, початок підвищення ОФВ<sub>1</sub> фіксується через 12 місяців лікування, у той же час мало місце поступове зниження ФЖЕЛ на 8,3% з 65 (56; 71) до 60 (55; 67) ( $p=0,029$ ). Також, було помітне збільшення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛу динаміці лікування: 62 (60; 74) до лікування та 68 (62; 74) через 24 місяці лікування на 8,1%  $p=0,030$  (рис. 2).

Динаміка ОФВ<sub>1</sub> у хворих, які приймали комбінацію раміприлу та амлодипіну була більш суттєвою з 58 (54; 62) до лікування до 64 (56; 69) на 9,4% ( $p=0,027$ ) через 24 місяців лікування. ФЖЕЛ суттєво змінювалася через 6 місяців лікування з 65 (60; 70) до 61 (55; 68) на 6,6% ( $p=0,043$ ). Через 18 місяців лікування відмічалось підвищення на 1,5% до 66 (61; 70). Показник ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ значно



**Рис. 3.** Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ та АГ, що приймали комбінацію раміприлу та амлодипіну



**Рис. 4.** Динаміка задишки в балах за шкалою MCR у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії залежно від різних схем лікування

зменшувався через 6 та 12 місяців з 63 (60; 67) до 60 (56; 64) на 3,8%, проте вірогідної різниці між показниками не відмічали (рис. 3).

Аналіз отриманих результатів дає можливість констатувати, що в I групі хворих до лікування середній бал стосовно задишки за шкалою MCR ( $2,60 \pm 0,15$ ), у процесі лікування діагностували стабільне зниження задишки: через 6 місяців лікування – ( $2,29 \pm 0,11$ ) на 13,5%, 12-й місяць ( $2,18 \pm 0,10$ ) на 17,6%, що було суттєво нижче, ніж до лікування ( $p=0,023$ ), на 18 місяці – ( $2,21 \pm 0,11$ ) на 19,3%, ( $p=0,041$ ), проте на 24 місяці спостерігали помірне збільшення індексу задишки, ( $2,27 \pm 0,15$ ) на 14,5%, хоча різниця була невірогідною (рис. 4).

У хворих II групи до лікування ступінь задишки визначали як ( $2,24 \pm 0,13$ ), через 6 місяців лікування та в наступний період, відмічалось зменшення задишки, відповідно через 6 місяців ( $2,07 \pm 0,12$ ) на 8,2%, через 12 місяців – ( $2,08 \pm 0,08$ ) на 7,7%, через 18 місяців – ( $2,09 \pm 0,13$ ) на 7,2%, через 24 місяці – ( $2,05 \pm 0,13$ ) (9,3%).

У III групі до лікування ступінь задишки був ( $2,48 \pm 0,16$ ), потім в динаміці лікування відбувалося стабільне та через 24 місяці суттєве зменшення задишки, відповідно: через 6 місяців – ( $2,26 \pm 0,15$ ) фіксували зменшення на 9,7%, через 12 місяців – ( $2,12 \pm 0,14$ ) – зменшення на 17,0%, через 18 місяців – ( $2,09 \pm 0,16$ ) на 18,7%, через 24

місяці – (2,02±0,14) на 22,8%, різниця у покращенні стану хворого вірогідна (p=0,035).

### Висновки

Аналіз клінічних даних дав можливість встановити, що в I групі ступінь задишки зменшувався значно швидше та був суттєво меншим через 12 та 18 місяців, проте через 24 місяці ця тенденція нівелювалась. Попри отримані результати функціонального дослідження, ФЗД. Отже, можемо констатувати, що не дивлячись на помірне зниження ОФВ<sub>1</sub>, у хворих на ХОЗЛ та супутню АГ, що отримували комбінацію раміприл та небіволол, суб'єктивних ознак погіршення бронхіальної обструкції не відмічалось. Тоді як серед хворих II групи спостерігалось тенденція до зменшення ступеня задишки, проте великої різниці у групах дослідження не було. Серед хворих III групи ступінь задишки зменшувався прогресивно та значне покращення стану спостерігалось через 24 місяці лікування, тоді як достовірно відмічалось покращення показників ФЗД. Таким чином, на основі клінічних та функціональних методів дослідження, можемо констатувати, що всі групи антигіпертензивної терапії є безпечними. Однак, враховуючи погіршення ФЗД, хоча й без посилення суб'єктивних відчуттів, призначення бета-адреноблокаторів, навіть високоселективних, таких як небіволол, слід проводити виважено з урахуванням можливих побічних ефектів.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальшого дослідження ми бачимо, як пошук нових схем ефективного та безпечного лікування АГ у хворих на ХОЗЛ. Представляє інтерес проблема взаємодії між препаратами базової терапії ХОЗЛ та антигіпертензивними препаратами.

**Література.** 1.Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва. – М., МедиаСфера, 2006. – 312 с. 2.Топчий Н.В. Антагонисты кальция при сочетании хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии [Текст] / Н.В. Топчий // Рус.мед.журн. – 2010. – Т.18, №10. – С. 629–633. 3.Фещенко Ю.И.Актуальные проблемы лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / Ю.И.Фещенко, Л.А. Яшина, А.Я. Дзюблик, В.Г.Гаврисюк // Здоровья України. – 2011. – №2(14). – С.10–11. 4.Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial [Text] / Jabbour A., Macdonald P. S., Keogh A. M.[et al.]// J Am Coll Cardiol. – 2010. – V 27.№55 (17). – P. 1780–1787. 5.Stephen I. Rennard.Clinical Approach to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Disease[Text]/Stephen I. Rennard // The Proceedings of the American Thoracic Society. – 2005. – №2. – P. 94–100. 6.Tzemos N. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. A randomized, double-blind, crossover study [Text] / N. Tzemos, P.O.Lim, T.M.MacDonald// Circulation. – 2001. – №104. – P.511–514. 7.Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary

disease (COPD) [Text] / CsabaFarsang, IstvanKiss, Andrzej Tyrarsky, KrzysztofN // European Society of Hypertension ScientificNewsletter: UpdateonHypertensionManagement. – 2012. – №12. – С. 51–52.

### БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Л. В. Распутина*

**Резюме.** В статье представлены результаты клинического исследования и оценка влияния антигипертензивных препаратов на показатели функции внешнего дыхания у больных с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей артериальной гипертензией. Установлено, что при применении ингибиторов АПФ кашель возникал у 3,65 % случаев. При применении адреноблокаторов отмечается не достоверное снижение ОФВ<sub>1</sub>, на 6 и 12 месяцев исследования, без ухудшения субъективных симптомов, а через 18 месяцев – улучшение состояния. При применении антагонистов кальция отмечалось улучшение как объективных, так и субъективных данных. Достоверных изменений функции внешнего дыхания при применении диуретиков не отмечалось.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, функция внешнего дыхания.

UDC 616.24-008.4:616.12-008.331.1:616-08

### SAFETY OF USING ANTIHYPERTENSIVE DRUGS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT HYPERTENSION

*L.V. Rasputina*

**Abstract. The aim of the study.** To evaluate the safety of various schemes of antihypertensive drugs in patients with combined chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension. **Materials and methods.** The study included three groups of patients: one group received a combination of an ACE inhibitor ramipril and selective beta-blocker nebivolol, group 2 - received the combination of ramipril and a diuretic (hydrochlorothiazide), group 3 - the combination of ramipril and the calcium antagonist (amlodipine). The groups were randomized by age, sex and severity of airflow obstruction. The degree of dyspnea was measured on MCR scale (Medical Research Council scale). Set of the type and degree of ventilatory failure was determined to komputernomu Spirograph «Master Scope PC» (Erich Jaeger, Germany). **Results.** In the group under study it was noted the appearance of cough in 3.65% of cases, these patients were excluded from further analysis. In the group of patients who received the combination of ramipril and nebivolol there was a decrease of lung function by 1.2% at initiation of therapy, without clinical signs of obstruction. The positive dynamics of lung function reduce the dyspnea degree in patients that received the combination of ramipril and amlodipine and ramipril and hydrochlorothiazide. **Conclusion.** 1. All schemes of antihypertensive therapy used by us were safe. 2. The use of highly selective beta-blockers (nebivolol) contributes to worsening bronchial obstruction, but not reliably and without subjective symptoms. 3. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease requires constant monitoring of the patients.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, essential hypertension.

**M.I.Pyrogov National Medical University (Vinnitsia)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2013. - Vol.12, №4 (46). - P.106-110.

Надійшла до редакції 01.12.2013

Рецензент – проф. Л.Д.Тодоріко

© Л. В. Распутина, 2013