ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВАЛСАРТАНА

Н.А. Кароли*, Г.Р. Долишняя, А.П. Ребров

Саратовский Государственный Медицинский Университет им. В.И. Разумовского
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель. Изучить изменения показателей суточного мониторирования артериального давления (АД) и артериальной ригидности (АР) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на фоне применения блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана.

Материал и методы. В исследование включены 23 мужчины с АГ и ХОБЛ, которые в качестве антигипертензивной терапии получали валсартан в стартовой дозе 80 мг/сут в течение 6 мес. При недостижении целевых цифр АД проводилась коррекция дозы препарата, а при необходимости добавлялся гидрохлоротиазид. Пациентам проводились клиническое обследование, суточное мониторирование АД и АР с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия), клиническая оценка ХОБЛ.

Результаты. У большинства больных АГ с ХОБЛ отмечено нарушение суточного профиля АД и эластических свойств артерий. На фоне терапии, основанной на валсартане, отмечено достижение целевых цифр АД у 100% пациентов, нормализация суточного профиля АД у 56,5%, улучшение показателей АР: достоверное повышение PTT_2 (с 89,6±14,3 до 94,4±18,4 мс), снижение (dP/dt)max (с 566,6±117,9 до 518,8±146,2 мм рт.ст./с), AIx (с -4,0±15,2 до -11,6±20,8 %) по сравнению с исходными показателями. Установлены циркадные изменения суточных показателей АР у обследованных пациентов с наиболее очевидными нарушениями упруго-эластических свойств артерий в ночные часы. Прием валсартана приводил к снижению AIx в ночные часы.

Заключение. Терапия, основанная на валсартане, у больных АГ с сопутствующей ХОБЛ продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность и благоприятные изменения эластических свойств сосудистой стенки, подтверждающие его органопротективные свойства.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, валсартан, суточное мониторирование артериального давления, артериальная ригидность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):25–30

Changes in the parameters of 24-hour blood pressure monitoring and arterial stiffness in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease treated with valsartan

N.A. Karoli*, G.R. Dolishnya, A.P. Rebrov
Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To study changes in the parameters of the 24-hour blood pressure (BP) monitoring and arterial stiffness (AS) in patients with arterial hypertension (HT) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treated with angiotensin II receptors blocker, valsartan.

Material and methods. Men with HT and COPD (n=23), who have been receiving valsartan with starting dose 80 mg/day for 6 months as antihypertensive therapy were included into the study. If target BP was not achieved, correction of the valsartan dose was carried out with the hydrochlorothiazide addition when needed. Clinical examination, 24-hour BP and AS monitoring using BPLab MnSDP-2 monitor ("Petr TELEGIN", Russia), clinical evaluation of COPD were performed.

Results. Abnormal circadian BP profile and the elastic properties of arteries were diagnosed in the majority of hypertensive patients with COPD. Valsartan therapy allowed to achieve target BP levels in 100% of patients, normalization of circadian BP profile in 56.5%, improvement in AS parameters: a significant increase in PTT_2 (from 89.6±14.3 to 94.4±18.4 ms), reduction of (dP/dt)max (from 566.6±117.9 to 518.8±146.2 mm Hg/s), AIx (from -4.0±15.2 to -11.6±20.8 %) as compared to the baseline. Circadian changes in daily parameters of AS in studied patients with the most obvious night-time abnormalities of the elastic properties of arteries were detected. Valsartan intake led to AIx reduction at night-time.

Conclusion. Valsartan-based therapy in hypertensive patients with concomitant COPD demonstrated a high antihypertensive efficacy and favorable changes in the elastic properties of the vascular wall that confirm its organoprotective effect.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, valsartan, 24-hour blood pressure monitoring, arterial stiffness.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):25–30

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andreyrebrov@yandex.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет значительную экономическую и социальную проблему. В России, по данным Российского респираторного общества, около 11 млн больных ХОБЛ. В последние годы широко обсуждаются механизмы тесной ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Артериальная гипертензия (АГ) встречается практически у каждого второго больного ХОБЛ. Для больных АГ с сопутствующей ХОБЛ характерно преобладание патологических суточных профилей АД, характеризующихся недостаточным снижением АД в ночное время и часто встречающимся повышением АД ночью (выявляемость типа «night-peakers» у больных ХОБЛ и АГ в 4,7 раз выше, чем у пациентов с АГ без ХОБЛ) [3]. У пациентов с патологическими суточными профилями АД выше частота сердечно-сосудистых событий и хуже прогноз жизни [4]. Сосуды – один из главных органов-мишеней, которые поражаются при различных заболеваниях, а потеря эластичности сосудов является фактором прогрессирования ССЗ. В настоящее время доказано, что одним из надежных критериев стратификации риска кардиоваскулярных осложнений является жесткость цент-

Сведения об авторах:
Кароли Нина Анатольевна *– д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского*
Долишняя Гульнара Раисовна *– аспирант той же кафедры*
Ребров Андрей Петрович *– д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой*

ральных артерий. Увеличение жесткости стенки артерии у больного АГ является критерием высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [5]. В связи с этим изучение параметров артериальной ригидности (АР) является не только важным аспектом оценки состояния пациента, но и маркером оценки эффективности проводимой терапии.

Для изучения эластических свойств сосудов используются различные способы. В последние годы наметилась тенденция включения алгоритмов определения артериальной жесткости в приборы суточного мониторирования АД, однако суточная динамика АР изучена недостаточно. Программное обеспечение, созданное с применением технологии Vasotens, позволяет оценивать параметры ригидности сосудов в течение суток.

Известны работы, посвященные изучению показателей АР при различных состояниях: ССЗ, сахарном диабете, а также при ХОБЛ [6-9]. Вместе с тем, выполнено относительно небольшое количество работ, посвященных изучению параметров ригидности артерий в течение суток [10, 11]. Отсутствуют работы по изучению суточных ритмов АР у больных с бронхолегочной патологией.

Лечение гипертонии при ХОБЛ является сложной задачей. Сочетание АГ и ХОБЛ характеризуется взаимным отягощением заболеваний, ухудшением прогноза и требует строгого подхода к комплексной терапии. Некоторые из антигипертензивных препаратов ограничены к применению при ХОБЛ (например, бета-адреноблокаторы). К основным требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения АГ у больных ХОБЛ, относятся обеспечение 24-часового контроля АД, нормализация суточного профиля АД, отсутствие негативного влияния на тонус бронхов и бронхиальную проходимость, положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения, кардио- и ангиопротективные эффекты. Все перечисленные выше свойства присущи в целом блокаторам рецепторов ангиотензина (БРА). Эти препараты увеличивают эндотелийзависимый синтез и высвобождение оксида азота, что способствует вазодилатации, уменьшению агрегации тромбоцитов и снижению пролиферации клеток. БРА, в отличие от ингибиторов АПФ, не вызывают кашель и накопление бронхоирритантов из-за отсутствия влияния на АПФ и, соответственно, деградации брадикинина и субстанции Р [3]. Однако недостаточно данных об особенностях изменений параметров суточного мониторирования АД и ригидности артериальной стенки на фоне терапии БРА у больных при сочетании АГ и ХОБЛ.

Цель исследования. Изучить особенности изменений показателей суточного мониторирования АД и артериальной ригидности у пациентов с АГ и ХОБЛ на фоне терапии валсартаном.

Материал и методы

В открытое проспективное исследование включены 23 мужчины с АГ и ХОБЛ, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского.

Критериями исключения явились возраст <40 лет и >80 лет, наличие сахарного диабета, ишемической болезни сердца, патологии сосудов, хронические заболевания в фазе обострения, заболевания бронхов и легких другой этиологии. Обследование выполнялось вне периода обострения ХОБЛ.

До включения в исследование пациенты регулярной антигипертензивной терапии не получали. Больным назначался валсартан (Валз, Actavis Group, Исландия) в стартовой дозе 80 мг/сут в один прием. При недостижении целевых цифр АД через 4 нед проводилась коррекция дозы препарата (увеличение до 160 мг/сут), при необходимости добавлялся гидрохлоротиазид 12,5-25 мг/сут. Продолжительность терапии составила 6 мес.

Группа контроля (для сравнения жесткости сосудистой стенки) включила 22 практически здоровых мужчин, без АГ и ХОБЛ.

Всем пациентам основной группы проводилось суточное мониторирование АД и АР с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). Исследования проводили в течение 24 час. Измерения АД начинали в 9-11 час. Интервалы между измерениями АД составляли 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные часы, которые определялись индивидуально по дневнику самонаблюдения пациентов. Перед началом каждого мониторирования проводили серию контрольных измерений с последовательным измерением АД прибором и аускультативным методом для верификации точности. Измерения осуществляли на «не доминантной» руке. Накануне и в день исследования пациенты не употребляли кофе и кардиотонические средства. Для количественной оценки использовались общепринятые величины: среднесуточное систолическое и диастолическое АД, показатели «нагрузки давлением» – индекс времени АД и индекс площади АД отдельно для систолического и диастолического АД за сутки, для оценки степени ночного снижения АД определялся суточный индекс АД.

Для оценки АР использованы время распространения пульсовой волны (Pulse Transit Time, PTT_2), максимальная скорость нарастания артериального давления (dP/dt)max, индекс ригидности артерий (Arterial Stiffness Index, ASI), индекс отражения (индекс прироста, индекс аугментации, Augmentation index, AIx).

PTT_2 – время, за которое пульсовая волна давления проходит некоторый заданный участок артерий. Определение PTT_2 основано на идентификации отражения от бифуркации аорты в записи сфигмограммы АД, без наличия записи ЭКГ. За время распространения отраженной волны принимают запаздывание отраженной волны относительно прямой волны. Длина пути прямой и отраженной волны равна удвоенной длине ствола аорты. PTT_2 представляет собой

время распространения пульсовой волны по соответствующим участкам артерий. PTT_2 в большей степени характеризует свойства центральных артерий.

(dP/dt)max отражает максимальную скорость нарастания АД в плечевой артерии. Определяется как максимальная производная давления в артерии по времени. Этот показатель косвенно отражает как АР, так и сократительную способность миокарда. Измеряется в мм рт.ст. в секунду.

ASI вычисляется по форме осциллометрического «колокола». Величина ASI связана с формой «колокола» так, что ширина вершины «колокола», взятая на уровне 0,8 от максимума, оказывается пропорциональной ASI.

AIx определяется как выраженное в процентах соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны. В норме отраженная компонента всегда меньше прямой, и величина AIx отрицательная. В случае высокой ригидности артерий отраженная компонента может превышать прямую, и величина AIx становится положительной.

Нормативы для перечисленных показателей при суточном мониторировании АР пока являются предметом исследований. Тем не менее, существуют нормативы для однократных измерений, которые можно применить и к средним значениям величин за время мониторирования. Так, нормальным принимается значение ЧСС-коррегированного индекса аугментации меньше -10%. Значение равное или больше -10% является патологическим [12].

Отмечена связь между ASI и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), и введена соответствующая градация значений ASI. Величина ASI, равная 0-80 мм рт.ст., соответствует отсутствию риска ИБС, величина 81-209 мм рт.ст. – умеренному риску ИБС, величина 210-309 мм рт.ст. – высокому, при величине ASI 310 мм рт.ст. и выше риск ИБС очень высокий [12].

Всем пациентам проводились спирография с бронходилатационным тестом, 6-мин тест с физической нагрузкой, тестирование с использованием САТ-теста.

Статистическая обработка производилась при помощи пакета статистической программы Statistica 7 (Statsoft). Данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средне-арифметических значений и стандартного отклонения (M±σ). Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде Me [Q25;Q75], где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – 25 и 75 квартили, соответственно. Была использована описательная статистика, при сравнении выборок использовали t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверными при уровне статистической значимости $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов основной группы (n=23) составил 61,4±7,5 лет+. Клинико-демографическая характеристика пациентов основной группы представлена в

Таблица 1. Характеристика больных АГ и ХОБЛ (n=23)

Показатель	Значение
Возраст, лет	61,4±7,5
Длительность ХОБЛ, лет	7,8±3,4
Длительность АГ, лет	6,7±4,1
Систолическое АД, мм рт.ст.	142,8±13,2
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90,4±7,3
$ОФВ_1$, % от должного	45,5±10,1

Данные представлены в виде M±σ

табл. 1. У 6 (26,1%) пациентов определена 1-я степень АГ, у 12 (52,2%) – 2-я степень, у 5 (21,7%) больных – 3-я степень АГ. Согласно стандартам GOLD II-я стадия ХОБЛ констатирована у 8 (34,8%) больных, III стадия – у 9 (39,1%) пациентов, IV стадия – у 6 (26,1%) больных. Средняя суточная доза валсартана составила 144,0±33,1 мг. Таким образом, количество пациентов, получающих валсартан в дозе 80 мг/сут, составило 6 (26%) пациентов; 17 (74%) больным потребовалось увеличение дозы препарата до 160 мг/сут, 7 (23%) пациентам к терапии был добавлен гидрохлоротиазид в дозе 12,5-25 мг/сут.

Средний возраст пациентов группы контроля (n=22) составил 62,6±8,2 года.

В табл. 2 представлены данные циркадного профиля систолического и диастолического АД у больных АГ в сочетании с ХОБЛ на фоне терапии валсартаном в течение 6 мес наблюдения. Исходно преобладали больные с показателями, отличными от нормальных значений степени ночного снижения систолического АД (69,6%) и диастолического АД (56,5%). За нормальные значения принимали степень ночного снижения на 10-22% – тип «dipper». Остальные варианты (non-dipper, over-dipper, night-peaker) считались отличными от нормы. На фоне непрерывной терапии валсартаном в течение 6 мес отмечена значительная положительная динамика изменений суточного ритма АД: на 86% увеличилось количество пациентов с физиологическим ночным снижением систолического АД (тип dipper) с 30,4% до 56,5% ($p<0,05$), и на 30% увеличилось количество пациентов с ночным снижением диастолического АД с 43,5% до 56,5% ($p<0,05$).

Динамика изменений параметров суточного мониторирования АД на фоне терапии валсартаном представлена в табл. 3. Установлено достоверное снижение показателей среднесуточного, среднедневного и средненочного систолического и диастолического АД уже в первые 3 мес лечения ($p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно). К окончанию наблюдения снижение среднесуточного систолического АД составило 13,4 мм рт. ст., среднесуточного диастолического АД – 9,4 мм рт. ст. Отмечено достоверное снижение нагрузки давлением. Индекс времени, отражающий процент времени, в течение которого величины АД превышают критический уровень, уменьшился с 58,9% до 35,6% для систолического АД ($p<0,01$), с 62,1% до 33,3% – для диа-

Таблица 2. Показатели суточного мониторирования ритма систолического и диастолического АД у больных АГ и ХОБЛ исходно, через 3 и 6 мес терапии валсартаном

Суточный ритм АД	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
СНС САД не норма, n (%)	16 (69,6)	11 (47,8)	10 (43,5)*
СНС САД норма (10-22%), n (%)	7 (30,4)	12 (52,2)	13 (56,5)*
СНС ДАД не норма, n (%)	13 (56,5)	11 (47,8)	10 (43,5)*
СНС ДАД норма (10-22%), n (%)	10 (43,5)	12 (52,2)	13 (56,5)*

*p<0,05 по сравнению с исходным значением. СНС – степень ночного снижения; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД

Таблица 3. Средние значения артериального давления, степени ночного снижения АД, показатели «нагрузки давлением» у больных АГ и ХОБЛ исходно, через 3 и 6 мес терапии валсартаном

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
Среднее САД (сут), мм рт.ст.	142,8±13,9	128,9±14,8**	129,4±13,0**
Среднее САД (день), мм рт.ст.	144,1±15,0	131,1±14,3**	130,9±13,9**
Среднее САД (ночь), мм рт.ст.	138,8±16,2	123,9±17,8**	125,6±12,2**
Среднее ДАД (сут), мм рт.ст.	90,4±7,2	81,6±8,4***	81,0±7,7***
Среднее ДАД (день), мм рт.ст.	92,3±8,0	83,7±8,8**	82,8±8,4***
Среднее ДАД (ночь), мм рт.ст.	84,9±8,1	76,5±9,4**	76,9±7,4**
СНС САД, %	3,4±9,6	5,8±7,4	9,4±6,5
СНС ДАД, %	7,8±9,2	8,4±7,6	10,9±8,4
Индекс времени САД (сут), %	58,9±26,9	38,6±30,1*	35,6±29,8**
Индекс времени САД (день), %	51,1±33,2	33,7±29,5	27,5±31,2*
Индекс времени САД (ночь), %	75,0±28,4	46,7±36,6**	50,3±34,9*
Индекс времени ДАД (сут), %	62,1±19,4	38,8±27,3**	33,3±24,2***
Индекс времени ДАД (день), %	53,1±23,3	30,5±28,4**	23,8±22,1***
Индекс времени ДАД (ночь), %	79,3±24,7	53,0±35,3**	53,5±36,9**
Индекс площади САД (сут), мм рт.ст	169,5 [93,0; 419,0]	97,0 [12,0; 205,0]*	58,0 [11,0; 115,0]**
Индекс площади САД (день), мм рт.ст.	99,5 [26,0; 195,0]	54,0 [10,0; 116,0]	17,0 [3,0;57,0]*
Индекс площади САД (ночь), мм рт.ст.	78,0 [45,0;185,0]	20,0 [5,0;83,0]	35,0 [4,0;61,0]**
Индекс площади ДАД (сут), мм рт.ст	148,0 [104,0;230,0]	68,0 [35,0;154,0]*	55,0 [13,0;110,0]***
Индекс площади ДАД (день), мм рт.ст.	70,5 [34,0;129,0]**	43,0 [9,0;94,0]	23,0 [3,0;59,0]**
Индекс площади ДАД (ночь), мм рт.ст.	82,0 [38,0;125,0]	22,0 [10,0;101,0]*	28,0 [9,0;48,0]***
Вариабельность САД днем	15,5±4,3	16,1±3,9	12,5±3,2*†
Вариабельность САД ночью	13,6±4,5	11,0±4,6	10,7±4,3*
Вариабельность ДАД днем	13,2±3,8	14,0±3,7	12,0±3,7
Вариабельность ДАД ночью	11,3±3,4	9,2±3,1*	8,6±3,3**

Данные представлены в виде (M±σ) или Me [Q25;Q75]; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением; †p<0,05 по сравнению со значением через 3 мес. СНС – степень ночного снижения; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД

столического АД (p<0,001). Установлены изменения индексов площади систолического и диастолического АД, зависящих как от степени повышения критического уровня, так и от длительности повышения: отмечено существенное снижение индексов площади систолического и диастолического АД за сутки, дневные и ночные часы. На фоне терапии валсартаном выявлено снижение исходно повышенных значений вариабельности АД. Таким образом, целевые цифры АД были достигнуты у всех пациентов на фоне монотерапии или комбинированной терапии валсартаном (+ гидрохлоротиазид), при этом у большинства больных нормализовался суточный ритм АД.

Нами изучены изменения жесткости сосудистой стенки на фоне терапии валсартаном. В настоящее время доказано, что жесткость артерий является одним из надежных критериев стратификации риска кардиоваскулярных осложнений. Однако, особенности изменений жесткости артерий у больных АГ в сочетании с ХОБЛ на фоне терапии валсартаном в литературе не представлены.

В нашем исследовании показано снижение жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ и ХОБЛ на фоне проводимой терапии валсартаном (табл. 4). Исходно у обследованных пациентов выявлено достоверное снижение PTT_2, повышение (dP/dt)max, AIx по сравнению с показателями у лиц группы контроля за сутки, в дневные и в ночные часы. На фоне терапии валсартаном отмечено повышение PTT_2, снижение (dP/dt)max, достоверное снижение AIx (табл. 4). У пациентов выявлена тенденция к уменьшению индекса ригидности артерий как через 3, так и через 6 мес на фоне проводимой терапии.

Таблица 4. Средние значения суточной артериальной ригидности у больных АГ и ХОБЛ исходно, через 3 и 6 мес терапии валсартаном

Показатель	Больные АГ и ХОБЛ (n=23)			Группа контроля (n=22)
	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	
PTT_2 сут, мс	89,6±14,3‡‡	94,0±24,4	94,4±18,4	105,3±17,6
PTT_2 день, мс	88,4±16,5‡	91,6±22,2‡	90,2±17,3‡	101,5±16,8
PTT_2 ночь, мс	91,5±17,8‡‡	100,7±32,9	101,8±24,9	111,5±21,4
(dP/dt)max сут, мм рт.ст./с	566,6±117,9‡‡‡	508,7±116,8*‡‡	518,8±146,2‡‡	411,4±88,4
(dP/dt)max день, мм рт.ст./с	589,9±127,5‡‡‡	526,3±125,6*‡	531,4±166,2‡	429,3±93,9
(dP/dt)max ночь, мм рт.ст./с	503,7±126,5‡‡‡	452,5±109,0*‡‡	460,7±135,2‡‡	358,1±80,3
AIx сут, %	-4,0±15,2‡‡	-5,0±23,6	-11,6±20,8*††	-18,4±18,6
AIx день, %	-8,3±14,2‡	-8,8±20,7	-16,0±18,5†	-20,0±17,9
AIx ночь, %	4,3±21,7‡	-1,6±26,3	-2,2±29,1*	-13,5±22,8
ASI сут, мм рт.ст.	156,5±44,4‡‡	144,8±33,3‡‡‡	149,4±32,6‡‡‡	123,3±11,4
ASI день, мм рт.ст.	152,0±43,4‡‡	142,0±29,8‡‡	145,1±31,3‡‡	121,8±11,6
ASI ночь, мм рт.ст.	174,4±53,9‡‡‡	152,9±47,4*‡‡	161,3±40,4‡‡	127,3±21,9

Данные представлены в виде M±σ; *p<0,05 по сравнению с исходным значением; †p<0,05; ††p<0,01 по сравнению со значением через 3 мес; ‡p<0,05, ‡‡p<0,01, ‡‡‡p<0,001 по сравнению со значением в группе контроля. PTT_2 – время распространения пульсовой волны, (dP/dt)max – максимальная скорость нарастания артериального давления; AIx – индекс аугментации; ASI - индекс ригидности артерий

Изучены циркадные изменения суточных показателей АР. Наиболее очевидные нарушения AIx установлены в ночные часы: исходно отмечено повышение AIx (p<0,001) в ночные часы в сравнении с дневными (средний AIx ночью 4,3%, днем -8,3). На фоне терапии валсартаном выявлено снижение AIx в ночные и дневные часы (p<0,05).

Патологически измененный AIx определялся у большего количества обследованных больных. У большинства пациентов (75,0%) выявлено увеличение AIx в ночные часы. На фоне терапии валсартаном отмечено увеличение количества пациентов с нормальным AIx как в дневные, так и в ночные часы: количество пациентов с нормальным AIx в дневные часы увеличилось с 33,1% до 68,4%, в ночные – с 25,0% до 75,0%.

На фоне терапии валсартаном не происходило существенных изменений показателей функции внешнего дыхания: исходно $ОФВ_1$ составил 45,5±10,1%, через 6 мес – 46,8±11,2% (p>0,05). У пациентов на фоне проводимой терапии отмечено некоторое увеличение дистанции в тесте 6-мин ходьбы с 466,4±152,3 метров до 486,5±154,4 метров через 6 мес наблюдения.

Нежелательных явлений за весь период наблюдения у больных АГ в сочетании с ХОБЛ не отмечено.

Обсуждение

Подбор адекватной антигипертензивной терапии на этапе сформировавшейся коморбидности заболеваний является актуальной задачей практического здравоохранения. Доказано, что одной из фундаментальных составляющих патогенеза поражения органов-мишеней при АГ является дисфункция эндотелия, основным пусковым механизмом для формирования которой является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности, повышение уровня ангиотензина II. Очевидно, что препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, могут обладать преимуществами в коррекции эндотелиальной дисфункции, уменьшению выраженности поражения органов-мишений, и даже способствовать регрессии этих поражений. Не вызывает сомнений тот факт, что в лечении АГ у больных ХОБЛ важен поиск препаратов не только эффективно снижающих АД и не оказывающих отрицательного влияния на функцию внешнего дыхания, но и обладающих органопротективными свойствами. Одним из наиболее изученных БРА является валсартан, доказана его высокая антигипертензивная эффективность, прекрасная переносимость, сравнимая с плацебо, а также мощная органопротективная эффективность в отношении всех органов-мишений АГ – сердца, головного мозга, сосудов, почек.

В литературе имеются данные о том, что у больных АГ применение валсартана сопровождалось большим по сравнению с индапамидом снижением плазменной концентрации моноцитарного хемотаксического протеина типа 1 (MCP-1), макрофагального воспалительного протеина 1-а (MIP1a) и растворимого Р-селектина, являющихся маркерами дисфункции эндотелия [13]. На фоне лечения валсартаном пациентов с АГ наблюдалось достоверное уменьшение уровня α-фактора некроза опухоли (ФНО-α) и интерлейкина-6, которые обладают провоспалительными свойствами и участвуют в атерогенезе [14]. В нескольких исследованиях были показаны вазодилатирующие эффекты валсартана, связанные с улучшением вазодилатирующей функции сосудистой стенки. Так, в исследовании A. Klingbeil и соавт. у пациентов с АГ отметили значительное улучшение кровотока на предплечье, усиливаемого при внутривенном введении предшественника оксида азота (L-NMMA), с приростом провоцируемой ацетилхолином вазодилатации после 6 нед терапии валсартаном, чего не

наблюдалось при лечении гидрохлоротиазидом и плацебо [15]. В другом исследовании изучалось влияние валсартана на жесткость сосудистой стенки, маркером которой является пульсовое и аортальное АД [16]. У 144 больных с сахарным диабетом через 6 мес терапии валсартан в сравнении с амлодипином приводил не только к снижению пульсового и аортального давления, но и к достоверному уменьшению скорости пульсовой волны в аорте, что коррелировало со скоростью экскреции альбумина. Эти данные подтвердились в небольшом исследовании у 53 пациентов с АГ, причем снижение скорости пульсовой волны наблюдалось на периферических артериях и не коррелировало с изменением АД, но, возможно, было связано с уменьшением жесткости сосудистой стенки [17].

В основе протективного действия БРА в отношении артериальных сосудов лежит способность блокировать AT_1-рецепторы. Под влиянием БРА тормозится рост и стимулируется апоптоз гипертрофированных гладкомышечных клеток и интимы сосудов, замедляется процесс фиброза. При стимуляции AT_2-рецепторов повышается образование вазодилататоров – NO и простациклина. NO играет важную роль в поддержании местного сосудистого гомеостаза, а восполнение его дефицита способствует восстановлению функции эндотелия. В конечном счете, наблюдается увеличение просвета артериальных сосудов и повышение их эластических свойств [18].

Изменения жесткости артерий у больных АГ и ХОБЛ на фоне терапии валсартаном до настоящего времени не нашли должного отражения в литературе. В настоящей работе были проанализированы изменения параметров центральной гемодинамики, показателей жесткости артерий, функции внешнего дыхания у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. В исследовании продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность валсартана (Валз) – целевые цифры АД были достигнуты у всех пациентов, способность нормализовывать суточный профиль АД и его вариабельность, а также безопасность для больных АГ с ХОБЛ. На фоне терапии, основанной на валсартане, выявлено улучшение эластических свойств артериальной стенки, что доказывает его ангиопротективные свойства.

Заключение

На фоне терапии валсартаном отмечена нормализация исходно измененного суточного профиля АД у большинства больных, снижение вариабельности АД при отсутствии влияния на проходимость воздушных путей. Данные нашего исследования продемонстрировали не только хороший антигипертензивный эффект валсартана, но и благоприятные органопротективные свойства – улучшение эластических свойств артериальной стенки. Таким образом, валсартан (Валз, Actavis) отвечает основным требованиям, предъявляемым к антигипертензивному препарату пролонгированного действия для лечения АГ у больных ХОБЛ с целью улучшения прогноза жизни пациентов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (revised 2011). Vancouver (WA): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2011.
2. Karoly NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the place of cardiovascular disease. Rational Pharmacother Card 2009; (4): 9-16. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; (4): 9-16).
3. Diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (Recommendation Russian Medical Society of Hypertension and Russian Respiratory Society). Systemic Hypertension 2013; (1): 5-34. Russian (Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества). Системные Гипертензии 2013; (1): 5-34).
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Hypertension 2013,31:1281-1357.
5. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). Systemic Hypertension 2010; (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-й пересмотр). Системные Гипертензии 2010; (3): 5-26).
6. Makarova MA, Avdeev SN. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology 2011; (4): 109-17. Russian (Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2011; (4): 109-17).
7. Karoly NA, Rebrov AP. Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Therapeutic Archive 2012; (3): 12-6. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Жесткость артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический Архив 2012; (3): 12-6).
8. Geltser BI, Brody TA, Nevzorova VA. Evaluation of arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology 2008; (1): 45-50. Russian (Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2008; (1): 45-50).
9. Rebrov AP, Nikitina NM, Karoly NA, et al. Arterial stiffness, depending on the presence of risk factors for cardiovascular diseases. Therapeutic Archive 2009; (3): 54-7. Russian (Ребров А.П., Никитина Н.М., Кароли Н.А., и др. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический Архив 2009; (3): 54-7).
10. Abirova ES, Gorbunov VM, Egorkina NV, et al. Daily monitoring and other indicators of arterial stiffness in evaluating the effectiveness of antihypertensive therapy. Arterial Hypertension 2010, 16 (6): 621 - 8. Russian (Абирова Э.С., Горбунов В.М., Егоркина Н.В. и др. Суточное мониторирование показателей артериальной ригидности при оценке эффективности антигипертензивной терапии. Артериальная Гипертензия 2010; 16 (6): 621-8).
11. Moiseeva NM, Ponomarev YA, Sergeeva MV, Rogoza AN. Estimation of the rigidity of the great arteries according bifunctional BP monitoring and ECG device BPLab ®. Arterial Hypertension 2007, 13 (1): 1-5. Russian (Моисеева Н.М., Пономарев Ю.А., Сергеева М.В., Рогоза А.Н. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором BPLab®. Артериальная гипертензия 2007; 13 (1): 1-5).
12. User Guide BPLab v.3.0 (04.2009 edition) Part 1. Nizhny Novgorod: OOO Petr Telegin; 2009. Russian (Руководство пользователя ПО BPLab v.3.0 (редакция 04.2009) Часть 1. Нижний Новгород: ООО Петр Телегин; 2009).
13. Xie Q.Y., Wang Y.J., Sun Z.L., Yang T.L. Effects of valsartan and indapamide on plasma cytokines in essential hypertension. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2006; 31 (5): 629-34.
14. Manabe S., Okura T., Watanabe S. et al. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2005; 46(6): 735-9.
15. Klingbeil A.U., John S., Schneider M.P. et al. Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension. Am J Hypertens 2003; 16 (2): 123-8.
16. Karalliedde J., Smith A., DeAngelis L. et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. Hypertension 2008; 51: 1617-23.
17. Nakamura T., Fujii S., Hoshino J. et al. Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases arterial stiffness independently of blood pressure lowering in hypertensive patients. Hypertens Res 2005; 28(12): 937-43.
18. Sturov NV. Organoprotective effects of angiotensin II receptor blockers (sartans). Outpatient Physician Handbook 2009; (8): 31-4. Russian (Стуров Н.В. Органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов). Справочник Поликлинического Врача 2009; (8): 31-4).

Поступила: 21.01.2014
Принята в печать: 24.01.2014