

Клиническая эффективность фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана с антагонистом кальция амлодипином – препарата Эксфорж® у курящих больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких

М.Г.Бубнова^{✉1}, Д.М.Аронов¹, Ю.Н.Сулим², В.А.Выгодин¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ООО «Скандинавский центр здоровья». 111024, Россия, Москва, ул. 2-я Кабельная, д. 2, стр. 25

Цель. Изучение клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинации валсартана (блокатор рецепторов ангиотензина) с амлодипином (антагонист кальция), назначаемой в составе стандартной терапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца курящим больным хронической обструктивной болезнью легких.

Материал. В исследование были включены 36 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет. Все пациенты принимали статины, ацетилсалициловую кислоту, селективные β-адреноблокаторы; 16,7% больных получали диуретики и 19,4% – пролонгированные нитраты. После рандомизации больные разделялись на 2 группы: 1-я группа (n=18, средний возраст 55,8±5,9 года) дополнительно к перечисленной терапии получала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а 2-я группа (n=18, средний возраст 58,0±4,9 года) – комбинированный препарат Эксфорж® (амлодипин 5–10 мг/валсартан 160 мг). Продолжительность исследования – 4 мес.

Методы. В исследовании проводились клиническое обследование, велоэргометрическая проба (ВЭМ-проба), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (АД), спирометрия, определение концентрации липидов и липопротеидов, глюкозы, фибриногена, мочевой кислоты, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по MDRD. Применялись опросники: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и качества жизни (КЖ) SF-36.

Результаты. Назначение больным препарата Эксфорж® сопровождалось достоверным снижением уровней «офисного» систолического АД на 39,2±9,7 мм рт. ст. ($p<0,001$), диастолического АД на 16,9±5,7 мм рт. ст. ($p<0,001$) и пульсового АД на 22,2±5,9 мм рт. ст. ($p<0,001$) против отсутствия таковой благоприятной динамики у больных 1-й группы. На терапии препаратом Эксфорж® все 18 больных достигли целевого значения АД<140/90 мм рт. ст. При этом на терапии препаратом Эксфорж® произошли позитивные изменения в суточном профиле АД.

Через 4 мес приема препарата Эксфорж® у больных с сочетанной патологией наблюдался благоприятный рост основных параметров физической работоспособности: увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки (ФН) при ВЭМ-пробе (на 22,2%, $p<0,01$), мощности пороговой ФН (на 23,6%, $p<0,01$), удлинение времени до развития приступа стенокардии (на 8,6%, $p<0,05$) и ишемии миокарда (на 8,3%, $p<0,05$). Напротив, у больных 1-й группы, получавших ИАПФ, отмечалось уменьшение продолжительности ФН (на 10,2%, $p<0,05$) и времени (на 29%, $p<0,05$) до развития приступа стенокардии.

У больных 2-й группы были выявлены положительные изменения в структурно-функциональных показателях сердца по данным ЭхоКГ на фоне снижения среднего давления в легочной артерии. На фоне приема препарата Эксфорж® имелось улучшение параметров функции внешнего дыхания, показателей психологического статуса и КЖ против отрицательной динамики перечисленных параметров у больных 1-й группы.

Заключение. Комбинированный препарат Эксфорж® следует рассматривать в качестве препарата первого выбора у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией ввиду его высокой клинической эффективности и хорошей переносимости.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, фиксированная комбинация амлодипин/валсартан (препарат Эксфорж).

✉ mbubnova@gnicpm.ru

The clinical efficacy of a fixed combination of angiotensin receptor blockers valsartan II with a calcium antagonist amlodipine – drug Exforge® smokers patients with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease

M.G.Bubnova^{✉1}, D.M.Aronov¹, Yu.N.Sulim², V.A.Vygodin¹

¹State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str.3;

²Nordic health center, 111024, Russian Federation, Moscow, ul. 2-ya Kabel'naia, d. 2

The Aim. A study of the clinical efficacy and safety of a fixed combination of valsartan (ARB) with amlodipine (AK), appointed as part of the standard therapy of hypertension and coronary heart disease smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Material. The study included 36 men aged 40 to 65 years. All patients were treated with statins, aspirin, selective β -blockers; 16.7% of patients received diuretics, and 19.4% – long-acting nitrates. After randomization, patients were divided into 2 groups: group 1 ($n=18$, mean age 55.8 ± 5.9 years) in addition to those receiving treatment angiotensin-converting enzyme (ACE) and group 2 ($n=18$, average age 58.0 ± 4.9 years) – combined preparation Eksforzh® (amlodipine 5–10/160 mg valsartan). Study duration – 4 months.

Methods. In a study clinical examination was conducted, bicycle stress test (HEM-test), echocardiography (echocardiography), daily monitoring of blood pressure (BP), spirometry, determination of the concentration of lipids and lipoproteins, glucose, fibrinogen, uric acid, creatinine with calculation of glomerular filtration rate by MDRD.

Used questionnaires: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), St George's Hospital (SGRQ) and quality of life (QOL) SF-36.

The Results. The appointment of the drug to patients Eksforzh® accompanied by a significant reduction in levels of "office" in systolic blood pressure at 39.2 ± 9.7 mm Hg. Art. ($p<0.001$), diastolic blood pressure of 16.9 ± 5.7 mm Hg. Art. ($p<0.001$) and pulse pressure to 22.2 ± 5.9 mm Hg. Art. ($p<0.001$) versus no such favorable dynamics in patients of group 1. On therapy with Eksforzh® all 18 patients achieved target BP $<140/90$ mm Hg. Art. At the same time on therapy with Eksforzh® positive changes in circadian BP profile.

After 4 months of taking the drug Eksforzh® in patients with comorbidity observed favorable growth of the basic parameters of physical performance: an increase in the duration of exercise performed (FN) for HEM-sample (22.2% , $p<0.01$), the power threshold FN (on 23.6% , $p<0.01$), lengthening the time before the onset of an attack of angina pectoris (8.6% , $p<0.05$) and ischemia (8.3% , $p<0.05$). In contrast, patients in group 1 receiving ACE inhibitors, there was a decrease in the duration of the FN (10.2% , $p<0.05$) and time (29% , $p<0.05$) to the development of angina attack.

In patients in group 2 positive changes were found in the structural and functional parameters of the heart according to echocardiography due to lower average pressure in the pulmonary artery. While taking the drug Eksforzh® the improvement of respiratory function parameters was shown, as well as indicators of psychological status and quality of life against the negative dynamics of these parameters in patients in group 1.

Conclusion. Combined preparation Eksforzh® should be considered as a first choice in patients with concomitant cardiovascular and bronchopulmonary diseases due to its high clinical efficacy and good tolerability.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, a fixed combination of amlodipine/valsartan (drug Eksforzh®).

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Болезни системы кровообращения (БСК) в России явились причиной преждевременной смерти 65,3% лиц трудоспособного возраста в 2012 г. [1]. При этом практически каждый второй, страдающий БСК, умер от ишемической болезни сердца (ИБС) – 393,1 случая на 100 тыс. населения. Тяжесть клинического состояния больного с ИБС усугубляется наличием сопутствующей сосудисто-сердечной патологии. Так, по данным российского исследования ПЕРСПЕКТИВА, стабильная ИБС у 91,3% больных сочеталась с артериальной гипертензией (АГ), причем преобладали 2 и 3-я степени повышения уровня артериального давления (АД) [2].

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2020 г. третьей причиной смерти населения будет хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ (в настоящее время 4-я причина) [3]. Многочисленные исследования свидетельствуют о тесной связи сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХОБЛ. Комбинация таких трех заболеваний, как АГ, ИБС и ХОБЛ, оказывает взаимоотягивающее влияние на течение сердечно-сосудистой патологии и клинические проявления ХОБЛ. При коморбидности ускоряется прогрессирование заболеваний, существенно увеличивается риск серьезных, в том числе фатальных осложнений, а инвалидизация больного наступает в более ранние сроки.

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как независимый фактор риска (ФР) развития ССЗ, маркер повышенного риска госпитализаций и смерти от них [4–6]. Результаты программы Kaiser Permanente Medical Care Program продемонстрировали большую частоту встречаемости АГ, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД) у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ. Данные E.Holguin и соавт. оказались не только аналогичными,

но и выявили повышение риска смерти при наличии ХОБЛ у больных, госпитализированных с сердечно-сосудистой патологией. Установлено, что ХОБЛ негативно влияет на выживаемость больных с ИБС, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или перенесших ИМ.

Частое сочетание АГ и ИБС с ХОБЛ обусловлено наличием общих ФР, и в первую очередь курения. Доказано, что курение – один из основных ФР развития ИБС и признанный фактор формирования ХОБЛ [7, 8]: 90% пациентов с ХОБЛ являются активными курильщиками. У курящих лиц риск развития ХОБЛ существенно возрастает при наличии хронического бронхита [9, 10]. По данным А.Г.Чучалина и соавт., изучавших распространенность ХОБЛ в 12 регионах РФ ($n=7164$), у 51,4% больных хронический бронхит предшествовал развитию ХОБЛ [11].

Наблюдение за 5887 курильщиками в возрасте 35–60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции в исследовании The Lung Health Study констатировало смертность 2,5% больных в первые 5 лет, из которых каждый четвертый умер от ССЗ [8]. Причем уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на каждые 10% сопровождалось увеличением показателей общей (на 14%) и сердечно-сосудистой (на 28%) смертности, а также риска развития ИБС (на 20%).

Ведение курящего больного с сочетанной патологией – АГ, ИБС и ХОБЛ – представляет сложную задачу в плане выбора лекарственных средств. Основными требованиями в пользу назначения того или иного гипотензивного препарата в данной клинической ситуации являются: возможность адекватного контроля уровня АД в ночные и ранние утренние часы, нейтральное или положительное влияние на бронхиальную проходимость, улучшение гемодинамики малого круга кровообращения, отсутствие клиниче-

ски значимого гипокалиемического эффекта (поскольку нельзя исключить возможность негативного воздействия гипокалиемии на работу дыхательной мускулатуры) и выраженного прокашлевого действия [12, 13]. Следует обращать внимание и на плейотропные возможности лекарственных средств, которые могут оказаться полезными с позиции их коррекционного воздействия на ряд патогенетических и патофизиологических механизмов прогрессирования коронарной и дыхательной недостаточности.

В качестве препаратов выбора при лечении ССЗ у курящих больных ХОБЛ могут рассматриваться антагонисты кальция (АК) и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [14]. Бронходилатирующий эффект доказан как для дигидропиридиновых АК (амлодипина), так и для недигидропиридинового верапамила, и в меньшей степени для дилтиазема [15]. Во многом положительное действие АК связано с их мембраностабилизирующим эффектом, вызывающим релаксацию гладкой мускулатуры бронхов. Перспективным может быть применение АК для коррекции нарушений легочной гемодинамики, в том числе в период обострения легочного процесса, когда степень гипоксемии значительно выражена. Нельзя забывать об антиишемических и антигипертензивных эффектах АК, которые особенно хорошо выражены у амлодипина.

Активация РААС у больных АГ диктует целесообразность применения в клинической практике препаратов, блокирующих ее активность. Установлено, что легкие участвуют в синтезе ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензина II (АТ II), являющегося мощным легочным вазоконстриктором. Кроме того, в легких в большом количестве экспрессируются рецепторы ангиотензина 1-го типа. Однако ингибиторы АПФ (ИАПФ), несмотря на установленный гипотензивный эффект и возможность снижения давления в легочной артерии (ЛА), имеют определенное ограничение в применении, связанное с возможным появлением (или усилением) кашля [12, 13].

Большой интерес представляет назначение при сочетанной коронарной и легочной патологии блокаторов рецепторов к АТ II (БРА), контролирующей активность РААС. Имеются сообщения об отсутствии или низком проценте встречаемости кашля на терапии БРА у больных ХОБЛ. Влияние БРА на функцию легких описано в небольшом количестве исследований, и это требует продолжения исследований с целью уточнения клинических и функциональных возможностей этой группы лекарственных средств в лечении курящих больных АГ и с ИБС с ХОБЛ.

Учитывая многофакторный характер повышения уровня АД и сложность его нормализации при коморбидных состояниях, явное преимущество может иметь комбинированная антигипертензивная терапия, назначаемая больному уже на старте.

Цель настоящего исследования – изучение клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинации валсартана (БРА) с амлодипином (АК), назначаемой в составе стандартной терапии АГ и ИБС курящим больным ХОБЛ.

Материал и методы

В исследование были включены 36 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет, имеющих АГ (уровень АД $\geq 140/90$ и АД $\leq 180/110$ мм рт. ст., в том числе на фоне приема антигипертензивных препаратов) и ИБС в сочетании с хроническими болезнями нижних дыхательных путей на фоне курения. Диагноз

ИБС верифицировался на основании перенесенного ИМ или положительной нагрузочной пробы, или данных коронароангиографии, или инвазивных вмешательств на сосудах сердца.

Диагноз ХОБЛ основывался на ключевых положениях программы GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, 2011 г. [3]) – отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), т.е. индекс Тиффно менее 70% после введения бронхолитического препарата; 1-я степень обструкции (легкая) при ОФВ₁ $>80\%$ от должного и 2-я (умеренная) при ОФВ₁ $<80\%$ от должного.

Перед включением в исследование больные подписывали информированное согласие на участие в нем и имели в течение 4 нед перед включением в исследование стабильную терапию.

Критериями исключения из исследования были: стабильное повышение уровня АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.; серьезные нарушения ритма и проводимости сердца; стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК) и покоя (по Канадской классификации); острый ИМ, нестабильная стенокардия, аортокоронарное шунтирование (АКШ), инсульт в течение предшествующих 6 мес; ХСН выше III ФК (NYHA); ХОБЛ 3-й степени; СД типа 2 тяжелого течения или СД типа 1; ангионевротический отек или другие выраженные аллергические реакции в анамнезе; непереносимость БРА; гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л; наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Исследование было рандомизированное открытое контролируемое, в параллельных группах. Рандомизация проводилась методом конвертов, были выделены 2 группы больных. *Первая группа* (n=18, средний возраст $55,8 \pm 5,9$ года): больные, получавшие стандартную терапию согласно основным заболеваниям; *2-я группа* (n=18, средний возраст $58,0 \pm 4,9$ года): больные, получавшие в составе стандартной терапии основных заболеваний комбинированный препарат Эксфорж® («Новартис Фарма») – фиксированную комбинацию валсартана с амлодипином.

Комбинированный препарат Эксфорж® назначался больным 2-й группы в зарегистрированных дозировках: исходно 5 мг амлодипина/160 мг валсартана, через 2 нед при неэффективном снижении уровня АД – систолическое (САД) ≥ 140 и/или диастолическое (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. – осуществлялся перевод на 10 мг амлодипина/160 мг валсартана. В день визита к врачу пациент исследуемые препараты не принимает.

На *первом визите* все больные (n=18, 100%) получали препарат Эксфорж® в дозе 5 мг амлодипина/160 мг валсартана; на *втором визите* (через 2 нед) 8 (44,4%) больных продолжали принимать фиксированную комбинацию 5 мг амлодипина/160 мг валсартана, а 10 (55,6%) больным доза препаратов была увеличена до 10 мг амлодипина/160 мг валсартана; на *последнем визите* (4-й месяц) 5 (27,8%) больных оставались на фиксированной дозе 5 мг амлодипина/160 мг валсартана и 13 (72,2%) больных – на дозе 10 мг амлодипина/160 мг валсартана. Общая продолжительность лечения и наблюдения составила 4 мес.

Методы обследования

Клиническое врачебное исследование: сбор данных анамнеза, анамнез курения с вычислением индекса курения. Измерение роста и веса с вычислением индекса массы тела (ИМТ), а также частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровней АД (трехкратное, с интервалом не менее 2 мин, и подсчет его среднего значения сидя).

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели, М±SD или %	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=18)
Число выкуриваемых сигарет в сутки	43,3±6,5	46,9±5,8
Длительность курения, лет	35,3±6,7	38,0±4,9
Индекс курящего человека, пачек/лет	76,4±10,6	89,1±10,4
Длительность АГ, лет	13,7±3,8	16,3±3,9
Длительность ИБС, лет	6,4±1,9	7,4±2,4
ИМ в анамнезе (n, %)	18 (100)	18 (100)
АКШ или стентирование (n, %)	11 (61,1)	12 (66,7)
ГЛП IIa типа (n, %)	7 (38,9)	6 (33,3)
ГЛП IIb типа (n, %)	10 (55,6)	11 (61,1)
Наследственность по ССЗ (n, %)	10 (55,6)	8 (44,4)

Велоэргометрическая проба (ВЭМ) выполнялась на велоэргометре фирмы «Shiller» (Швеция) по протоколу определения пороговой мощности физической нагрузки (ФН) со ступенчатым ее увеличением на 25 Вт каждые 3 мин (на каждой ступени) до достижения клинических критериев или критериев на электрокардиограмме (ЭКГ) прекращения ФН или субмаксимальной ЧСС. Начальная ступень нагрузки – 25 Вт. Перед проведением пробы за 24 ч отменялись нитропрепараты (при приступах стенокардии рекомендовался прием нитроглицерина сублингвально). Регистрация ЭКГ, ЧСС и АД проводилась на 1, 2, 3 и 5-й минуте и далее до исчезновения патологических ЭКГ-изменений и нормализации показателей ЧСС, АД и частоты дыхания. Двойное произведение (ДП, в условных единицах) определяли как произведение САД на ЧСС, деленное на 100.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась в одномерном и доплеровском режимах по общим правилам на кардиографе «Vivid» (Япония). Оценку структурных изменений левого желудочка (ЛЖ) проводили в В- и М-режимах; определяли размер левого предсердия (ЛП, см) и правого предсердия (ПП), конечно-диастолический размер (КДР, см) и конечно-систолический размер (КСР, см) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО, мл) и конечно-систолический объем (КСО, мл) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и толщину задней стенки (ТЗС, см) ЛЖ в фазу конечной диастолы. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) вычисляли по формуле Devereux RA 1977 г.: $10,4 [(КДР + ТМЖП) \cdot ЛЖ + ТЗС \cdot ЛЖ]^3 - КДР^3] - 13,6$ [15]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D.Dubois. За верхнюю границу нормы ИММЛЖ принимали 115 г/м² для мужчин [16]. Фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ рассчитывалась по Симпсону. В ходе исследования определяли среднее давление в ЛА (СДЛА) по формуле Kitabatake; легочная гипертензия диагностировалась при повышении СДЛА в покое более 20 мм рт. ст.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на аппарате фирмы «Optim» (Великобритания). Оценивались: усредненные характеристики суточного профиля: среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели САД и ДАД (мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин); вариабельность АД (ВАД, %), которая рассчитывалась как стандартное отклонение (SD) от среднего значения и рассматривалась как повышенная при превышении нормальных показателей, хотя бы за один период времени; скорость утреннего подъема (СУП, мм рт. ст./ч) АД (отдельно для САД и ДАД, мм рт. ст.) вычислялась как разница между мак-

симальным и минимальным значениями АД в утренние часы, соотношенная к интервалу времени между этими значениями за период времени с 4:00 до 10:00 или до снятия монитора.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД, *спирометрия*) проводилось в утренние часы, натощак, после 15–20-минутного отдыха при отмене бронхолитических препаратов в соответствии с их фармакокинетикой. В течение часа до исследования пациенты воздерживались от курения. Показатели спирометрии, определяемые до и через 15 мин после применения β_2 -агониста сальбутамола 800 мкг: ОФВ₁ (прирост ОФВ₁ <15% от должного или менее 200 мл после бронхолитической пробы указывал на необратимость бронхиальной обструкции); отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно); кривой «поток–объем» – максимальная объемная скорость потока (МОС) на трех уровнях ФВ 75, 50 и 25% (МОС 75, МОС 50 и МОС 25), пиковый инспираторный поток (ПИП), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС).

Лабораторные исследования. Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак (через 12 ч после последнего приема пищи). Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 20 мин при 2500 об/мин.

Исследовались: липидный спектр крови с определением концентрации (ммоль/л) общего холестерина – ХС (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и вычислением уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по формуле W.Friedwald; концентрация глюкозы (ммоль/л), мочевой кислоты (мкмоль/л), общего белка (г/л), креатинина (мкмоль/л) с вычислением скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м²) по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Содержание фибриногена (г/л) определялось методом Clauss (A.Clauss, 1957) по стандартной таблице, измеряя время образования сгустка в плазме в ответ на добавление раствора тромбина.

В ходе исследования пациенты заполняли опросник госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, A.Zigmond, R.Snaith, 1983), респираторный опросник Госпиталя Святого Георгия (SGRQ) с оценкой по 100-балльной системе (более низкая оценка указывала на лучший результат), опросник качества жизни (КЖ) SF-36 (более высокая оценка указывала на лучший результат).

Статистический анализ. При статистической обработке результатов использовали компьютер-

Таблица 2. Сопутствующая терапия больных в исследовании

Показатели, М±SD	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=18)	p
Статины (n, %)	18 (100)	18 (100)	НД
Ацетилсалициловая кислота (n, %)	18 (100)	18 (100)	НД
Диуретики (n, %)	3 (16,7)	3 (16,7)	НД
ИАПФ (n, %)	18 (100)	0	<0,001
БРА (n, %)	0	18 (100)	<0,001
АК (n, %)	0	18 (100)	<0,001
БАБ (n, %)	18 (100)	18 (100)	НД
Бронхолитики (n, %)	5 (27,8)	5 (27,8)	НД
Нитраты (n, %)	3 (16,7)	4 (22,2)	НД

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–7: p – достоверность; НД – недостоверно; БРА – валсартан, АК – амлодипин (в составе комбинированного препарата Эксфорж, назначаемого в исследовании).

Таблица 3. Динамика ИМТ, ЧСС и уровней АД в исследовании

Показатели, М±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
ИМТ, кг/м ²	29,4±5,0	29,9±5,0	28,5±3,9	28,6±3,8	НД	НД
ЧСС, уд/мин	74,8±10,5	76,5±6,8	72,8±5,9	72,7±5,8	НД	НД
САД, мм рт. ст.	161,5±8,1	159,0±12,1	160,6±8,2	121,4±12,1***	НД	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	93,8±5,1	93,3±5,7	94,7±5,5	77,8±3,1***	НД	<0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	67,7±5,1	65,7±7,8	65,8±7,7	43,6±10,9***	НД	<0,001

***p<0,001 – по отношению к исходным значениям.

ную программу SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квинтилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде среднего показателя и стандартного отклонения (М±SD). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ).

Результаты

Характеристика больных и сопутствующей терапии в исследовании

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, достоверных различий между группами больных по длительности ССЗ, встречаемости гиперлипидемии (ГЛП) и характеристике статуса курения выявлено не было. Следует отметить, что число выкуренных сигарет и индекс курящего человека за 4 мес наблюдения в обеих группах не изменились.

Все больные в исследовании исходно и в течение 4 мес наблюдения принимали статины, ацетилсалициловую кислоту и селективные β -адреноблокаторы (БАБ) в связи с перенесенным ИМ (табл. 2). Больные 1-й группы (100%) также принимали ИАПФ, а больные 2-й группы (100%) – БРА (валсартан) и АК (амлодипин) в виде комбинированного препарата Эксфорж®. По 3 пациента из обеих групп дополнительно получали диуретики. Изменений в основной терапии за период наблюдения (4 мес) не произошло, за исключением достоверного (<0,05) сокращения числа больных, получавших пролонгированные нитраты во 2-й группе: с 4 (22,2%) пациентов от начала исследования до 1 (5,6%, p<0,05) больного через 4 мес приема препарата Эксфорж® (в 1-й группе без динамики).

Динамика основных показателей в исследовании

Исходно больные 2 групп не различались по величине ИМТ, ЧСС и уровню «офисного» АД (табл. 3). К концу периода наблюдения величина ИМТ и ЧСС находились в пределах исходных значений.

Назначение больным препарата Эксфорж® (2-я группа) сопровождалось достоверным снижением уровней «офисного» АД: САД на 39,2±9,7 мм рт. ст. (-24,4%, p<0,001), ДАД на 16,9±5,7 мм рт. ст. (-17,8%, p<0,001) и пульсового АД на 22,2±5,9 мм рт. ст. (-33,7%, p<0,001) против отсутствия таковой благоприятной динамики у больных 1-й группы, находившихся на стандартной терапии. Следует отметить, что к концу курса терапии препаратом Эксфорж® все 18 больных в группе достигли целевого значения АД<140/90 мм рт. ст.

Динамика показателей СМАД в исследовании

В работе проводился анализ динамики суточного профиля АД по данным СМАД (табл. 4). У больных 1-й группы на фоне стандартной терапии за 4 мес наблюдения отмечалась отрицательная динамика в виде повышения ВАД: за сутки ВСАД на 20% (p<0,01) и ВДАД на 19,3% (p<0,01), за ночь ВСАД на 33,6% (p<0,01) и ВДАД на 26,8% (p<0,01). Остальные анализируемые показатели были без динамики.

В противоположность этому включение в основную терапию курящих больных с ССЗ с ХОБЛ препарата Эксфорж® (2-я группа) привело к позитивным изменениям в суточном профиле АД. Так, по данным СМАД, за сутки отмечалось снижение уровней САД максимального (САДмакс) на 12,9% (p<0,001), САД среднего (САДср) на 10,6% (p<0,001), ДАДмакс на 13,2% (p<0,001), ДАДср на 9,3% (p<0,01), ВСАД на 21,3% (p<0,001) и ВДАД на 18,1% (p<0,001). Обращало на себя внимание и благоприятное снижение СУП АД на препарате Эксфорж®: СУП САД на 39,2% (p<0,05) и СУП ДАД на 42,1% (p<0,01).

Позитивные изменения в показателях СМАД на терапии препаратом Эксфорж® выявлялись как в пе-

Таблица 4. Динамика основных показателей СМАД в исследовании

Показатели, М±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
Суточные						
САДмакс, мм рт. ст.	173,9±16,9	178,9±17,7	177,8±16,4	154,8±21,8***	НД	<0,001
САДср, мм рт. ст.	144,6±13,4	145,2±14,8	145,5±15,8	129,7±19,5***	НД	<0,001
ДАДмакс, мм рт. ст.	118,6±12,4	122,8±10,3	119,4±10,6	103,6±12,2***	НД	<0,001
ДАДср, мм рт. ст.	92,2±8,6	91,9±8,7	88,6±9,6	80,4±10,0**	НД	<0,001
ВСАД, мм рт. ст.	14,0±3,6	16,8±5,3**	16,4±2,8	12,9±2,3***	<0,05	<0,01
ВДАД, мм рт. ст.	11,4±2,8	13,6±3,1**	13,3±2,1	10,9±1,6***	<0,05	<0,01
СУП САД, мм рт. ст./ч	8,3±3,3	10,6±5,1	9,7±4,8	5,9±1,8*	НД	<0,01
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	8,1±3,4	9,5±4,5	9,5±4,5	5,2±2,2**	НД	<0,01
ЧССср, уд/мин	74,2±10,8	75,9±7,1	72,2±5,8	71,8±6,5	НД	НД
Дневные						
САДмакс, мм рт. ст.	173,2±16,0	177,7±16,7	177,8±16,4	154,4±21,9***		<0,01
САДср, мм рт. ст.	146,2±13,3	146,6±15,3	147,6±15,4	130,5±18,9**	НД	<0,01
ДАДмакс, мм рт. ст.	117,9±11,3	122,3±10,9	119,2±11,0	102,9±11,9***	НД	<0,001
ДАДср, мм рт. ст.	93,3±8,7	91,9±9,9	90,6±9,8	81,7±10,2**	НД	<0,01
ВСАД, мм рт. ст.	13,3±3,3	15,3±4,1	16,1±3,5	12,2±2,5***	<0,05	<0,001
ВДАД, мм рт. ст.	11,0±2,8	19,2±2,8	13,2±2,6	10,2±1,7***	<0,05	НД
ЧССср, уд/мин	76,9±11,6	77,8±7,4	74,7±6,4	74,9±7,9	НД	НД
Ночные						
САДмакс, мм рт. ст.	156,3±18,3	157,7±22,2	156,7±18,6	138,9±22,1***	НД	<0,01
САДср, мм рт. ст.	139,6±16,4	140,1±18,1	139,0±18,1	125,7±20,8**	НД	<0,05
ДАДмакс, мм рт. ст.	105,3±20,9	103,2±8,2	101,3±12,9	88,8±13,7***	НД	<0,01
ДАДср, мм рт. ст.	86,4±10,1	86,3±10,3	82,2±9,9	75,3±10,8**	НД	<0,01
ВСАД, мм рт. ст.	11,0±3,9	14,7±5,9**	13,1±4,3	10,3±4,1*	НД	<0,05
ВДАД, мм рт. ст.	9,7±4,2	12,3±4,1*	12,2±3,9	9,5±3,5**	НД	<0,05
ЧССср, уд/мин	65,9±10,3	69,8±7,7*	64,6±5,5	64,2±7,4	НД	<0,05
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.						

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

риод бодрствования больного (днем), так и ночью и проявлялись в достоверном снижении уровней САДмакс, САДср, ДАДмакс, ДАДср, ВСАД и ВДАД (рис. 1). Степень ночного снижения САД не изменилась в 1-й группе больных (исходно 4,3±7,2 мм рт. ст. и через 4 мес 4,2±9,5 мм рт. ст.) и достоверно увеличилась во 2-й группе больных (исходно 3,7±7,0 мм рт. ст. и через 4 мес 6,0±5,2 мм рт. ст., p<0,05).

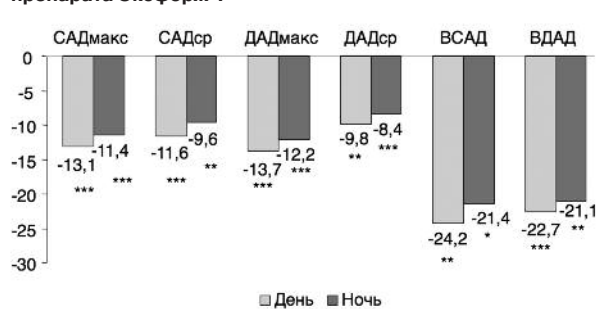
Показатели ЧССср за период наблюдения в обеих группах за сутки и днем не изменялись (см. табл. 4). В то же время средненочное значение ЧСС у больных 1-й группы достоверно повышалось (на 3,8±1,7 уд/мин, p<0,05) против его стабильности у больных 2-й группы.

Динамика основных показателей физической работоспособности и ишемии миокарда в исследовании

Исходно различий по основным показателям физической работоспособности (ФРС) и ишемии миокарда при пробе с ФН между группами курящих больных АГ и с ИБС с ХОБЛ выявлено не было. Средняя по группам толерантность к ФН до включения в исследование соответствовала средней переносимости ФН (табл. 5).

Через 4 мес приема препарата Эксфорж® у больных с сочетанной патологией наблюдалось благоприятное повышение основных параметров ФРС: увеличение (на 22,2%, p<0,01) продолжительности выполняемой ФН при ВЭМ-пробе против ее снижения (на 10,2%, p<0,05) в 1-й группе, а также рост (на 23,6%, p<0,01) мощности пороговой ФН против отсутствия такового в 1-й группе.

Рис. 1. Динамика (Δ, %) основных показателей СМАД у больных 2-й группы через 4 мес (от исходного) приема препарата Эксфорж®.



*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

На фоне терапии фиксированной комбинацией Эксфорж® больные выполняли больший объем ФН при меньших пиковых уровнях АД (на пике ФН снижение САД составило -27,6±2,7 мм рт. ст., p<0,001 и ДАД -11,6±1,9 мм рт. ст., p<0,001) и скорости прироста на ВЭМ-пробе САД (на -3,8±1,4 мм рт. ст., p<0,05). Это сочеталось с достоверным снижением косвенного показателя потребления кислорода (величины ДП на высоте ФН) и свидетельствовало о выполнении нагрузки в экономически более выгодных для организма условиях. У больных 1-й группы через 4 мес отмечен неблагоприятный рост на пике ФН уровней САД (на 8,2±2,9 мм рт. ст., p<0,05) и ДАД (3,1±1,3 мм рт. ст., p<0,05).

Таблица 5. Динамика основных показателей ФРС и ишемии миокарда при ВЭМ-пробе в исследовании						
Показатели, М±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		P ₁₋₂ исходно	P ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
Продолжительность ФН, с	455,8±166,5	409,4±135,1*	492,9±204,8	613,6±206,9**	НД	<0,01
Мощность пороговой ФН, Вт	80,6±24,0	79,2±23,1	70,8±29,0	87,5±27,5**	НД	НД
На пике ФН						
ЧСС, уд/мин	113,1±14,6	114,6±14,2	109,8±14,9	110,0±14,1	НД	НД
САД, мм рт. ст.	175,9±16,6	184,1±16,6*	181,6±18,9	154,1±11,1***	НД	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	99,5±7,6	102,6±7,8*	100,4±7,3	88,9±6,1***	НД	<0,001
ДП, усл. ед.	199,9±37,7	211,1±34,7	198,7±29,5	168,8±29,5***	НД	<0,001
Скорость прироста на ФН						
ЧСС, уд/мин/мин	4,6±1,6	3,6±2,9	5,4±5,7	3,6±1,7	НД	НД
САД, мм рт. ст./мин	6,5±4,7	6,6±7,5	7,5±8,0	3,7±2,5*	НД	<0,05
ДАД, мм рт. ст./мин	2,5±2,3	1,9±2,6	2,3±3,5	1,4±0,9	НД	НД
Показатели ишемии миокарда на ФН						
Время до развития приступа стенокардии, с	335,7±63,5	306,7±70,2*	373,0±136,7	405,0±133,0*	НД	<0,05
Время до развития ишемии, с	305,0±77,8	289,0±88,3	356,8±129,8	386,3±30,7*	НД	<0,05

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

Таблица 6. Динамика показателей ЭхоКГ в исследовании						
Показатели, М±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		P ₁₋₂ исходно	P ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
ЛП, см	3,91±0,33	4,01±0,32	3,99±0,33	3,90±0,31***	НД	<0,001
ПП, см	3,85±0,31	3,93±0,32**	4,11±0,45	4,07±0,41	<0,05	НД
КСР, см	3,89±0,68	4,13±0,75***	4,12±0,79	3,99±0,7*	НД	<0,001
КДР, см	5,23±0,63	5,51±0,52***	5,49±0,63	5,35±0,57*	НД	<0,001
КСО, мл	68,24±27,94	79,16±32,95***	78,89±38,77	72,45±28,57*	НД	<0,001
КДО, мл	133,9±35,55	149,85±31,89***	149,25±1,27	140,33±33,67*	НД	<0,001
ФВЛЖ, %	49,91±12,25	49,92±12,79	48,02±15,92	48,65±15,89	НД	НД
СДЛА, мм рт. ст.	24,53±6,0	25,7±6,09*	27,37±5,35	26,48±5,30***	НД	НД
ТМЖП, см	1,22±0,16	1,27±0,18	1,24±0,17	1,22±0,18	НД	НД
ТЗСЛЖ, см	1,06±0,15	1,09±1,12	1,14±0,15	1,12±0,15	НД	НД
ММЛЖ, г	230,93±68,48	264,03±70,61***	275,38±80,22	256,74±17,68**	НД	НД
ИММЛЖ, г/м²	113,73±37,08	129,02±39,26***	134,47±39,45	125,22±37,29**	НД	НД

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

Через 4 мес у курящих больных АГ и с ИБС с ХОБЛ на фоне фиксированной комбинации амлодипина с валсартаном появление приступа стенокардии и ишемии миокарда на ЭКГ при ВЭМ-пробе происходило в более поздние сроки, чем до начала терапии (см. табл. 5). У больных на препарате Эксфорж® время до развития приступа стенокардии во время ВЭМ-пробы увеличилось (на 8,6%, $p<0,05$) против его уменьшения (на 29%, $p<0,05$) во 2-й группе больных и до развития ишемии миокарда на ЭКГ (на 8,3%, $p<0,05$) против отсутствия его динамики во 2-й группе.

Динамика основных показателей ЭхоКГ

По данным ЭхоКГ, у больных 2 групп в момент включения в исследование имелись сходные структурно-функциональные показатели ЛЖ (табл. 6). Различия касались только размера ПП, он был несколько больше у больных 2-й группы (4,11±0,45 см vs 3,85±0,31 см в 1-й группе, $p<0,05$).

К 4-му месяцу терапии препаратом Эксфорж® у больных с ССЗ (АГ и ИБС) и ХОБЛ уменьшились объемные характеристики сердца (КСР и КДР ЛЖ, КСО и КДО ЛЖ) против их достоверного увеличе-

ния в 1-й группе. Также выявлялась достоверная направленность к уменьшению размера ЛП (vs отсутствие его динамики в 1-й группе) на фоне стабильности размеров ПП (vs его достоверное увеличение в 1-й группе).

Исходно ФВЛЖ<40% встречалась у 6 (33,3%) больных в каждой из групп. Через 4 мес динамики этого показателя в обеих группах не наблюдалось.

СДЛА в покое исходно составило 24,53±6,0 мм рт. ст. в 1-й группе и 27,37±5,35 мм рт. ст. во 2-й группе ($p>0,05$). Через 4 мес этот показатель повысился в среднем на 4,7% ($p<0,05$) у больных 1-й группы на стандартной терапии и благоприятно снизился на 3,3% ($p<0,05$) у больных 2-й группы на терапии препаратом Эксфорж®.

У больных, получавших комбинацию валсартан/амлодипин (2-я группа), через 4 мес на фоне достижения целевых уровней АД произошло достоверное уменьшение ММЛЖ (на 6,8%, $p<0,01$) и ИММЛЖ (на 6,9%, $p<0,01$). Напротив, у больных 1-й группы были отмечены изменения в структурно-геометрических показателях ЛЖ отрицательного характера в виде увеличения ММЛЖ (на 14,3%, $p<0,001$) и ИММЛЖ (на 13,4%, $p<0,001$).

Таблица 7. Динамика показателей респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия в исследовании

Показатели, M±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
Симптомы	53,6±9,1	54,7±8,9*	55,7±9,8	48,1±9,9***	НД	<0,05
Активность	48,6±16,9	50,1±17,3*	56,8±20,7	55,0±20,5*	НД	<0,05
Влияние	42,7±9,1	43,9±9,2*	45,6±9,2	42,9±9,5*	НД	НД
Общий показатель	42,3±11,6	50,4±11,8***	53,8±12,9	50,2±13,2***	НД	НД

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

Динамика основных показателей спирометрии

В исследовании изучалось влияние фиксированной комбинации валсартана с амлодипином на основные показатели ФВД. Исходно между группами больных, принимавших селективные БАБ, не выявлялось каких-либо различий по основным регистрируемым показателям спирометрии.

Под влиянием 4-месячной терапии фиксированным препаратом Эксфорж® наметилась положительная динамика в параметрах, оценивающих функцию внешнего дыхания, что свидетельствовало об уменьшении выраженности обструктивного синдрома (рис. 2). В противоположность этому у больных 2-й группы выявлено ухудшение показателей ФВД: снижение МОС потока на уровне мелких, средних и крупных бронхов, ПИП, ПОС и ОФВ₁.

Динамика биохимических показателей в исследовании

Исходно различий между больными 2 групп в липидных показателях не имелось. Средние уровни липидов и липопротеидов сыворотки крови были сравнимыми в 1 и 2-й группах: соответственно, ОХС 5,5±1,4 ммоль/л vs 5,4±1,6 ммоль/л (p>0,05), ХС ЛПНП – 3,5±1,0 ммоль/л vs 3,4±1,3 ммоль/л (p>0,05), ТГ – 2,0±1,2 ммоль/л vs 1,7±0,9 ммоль/л (p>0,05) и ХС ЛПВП 1,2±0,3 ммоль/л vs 1,2±0,3 ммоль/л (p>0,05). Обращала на себя внимание некоторая отрицательная динамика в виде повышения уровня ОХС через 4 мес (на 5,3%, p<0,05) в 1-й группе против стабильности значения во 2-й группе на препарате Эксфорж®.

Концентрация глюкозы крови оставалась стабильной: в 1-й группе исходно 6,5±2,5 ммоль/л и через 4 мес наблюдения – 6,5±2,2 ммоль/л (p>0,05), во 2-й группе 6,3±1,9 ммоль/л и 6,1±2,1 ммоль/л (p>0,05) соответственно.

В исследовании за 4 мес наблюдения не было выявлено динамики содержания фибриногена крови, общего белка и мочевой кислоты. В то же время отмечено некоторое повышение (на 6,5%, p<0,05) уровня креатинина в крови у больных 1-й группы, получавших ИАПФ, тогда как у больных 2-й группы, принимавших БРА/АК, этот показатель не изменялся. В результате через 4 мес концентрация креатинина в крови у больных 1-й группы оказалась достоверно выше (105,5±28,5 мкмоль/л), чем у больных 2-й группы, получавших препарат Эксфорж® (93,9±19,9 мкмоль/л, p<0,05).

СКФ в течение всего периода наблюдения оставалась стабильной и составляла: в 1-й группе исходно 77,7±22,5 мл/мин/1,73 м² и через 4 мес 73,2±24,4 мл/мин/1,73 м² (-4,4±2,2 мл/мин/1,73 м², p<0,05), а во 2-й группе 76,1±20,2 мл/мин/1,73 м² и 79,2±16,8 мл/мин/1,73 м² (p>0,05) соответственно. Следует отметить, что сниженную СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) в 1-й группе исходно имели 16,7% больных, а через 4 мес – 38,8% больных (практически двукратное уве-

Рис. 2. Динамика основных показателей спирометрии в исследовании (Δ, %).



личение, p<0,05); во 2-й группе исходно – 16,7% больных и через 4 мес – 11,1% больных (p>0,05).

Динамика показателей психологического статуса и КЖ в исследовании

Курящие больные с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией с целью оценки психологического состояния и КЖ заполняли опросники до и через 4 мес наблюдения.

По шкале HADS симптомы тревожности имелись у всех 36 больных, включенных в исследование. В 1-й группе субклинические проявления тревожности встречались исходно у 12 (66,7%) человек и через 4 мес – у 11 (61,1%), а клинические проявления тревожности имелись у 5 (27,8%) и 6 (33,3%) больных соответственно.

Во 2-й группе больных до начала приема препарата Эксфорж® субклинические симптомы тревожности были у 12 (66,7%) человек и через 4 мес лечения препаратом только у 6 (33,3%, p<0,001); также отмечено сокращение числа больных с клиническими проявлениями тревожности (с 5 до 0 человек, p<0,05).

Симптомы депрессии, оцениваемые по шкале HADS, в 1-й группе исходно и через 4 мес выявлялись у 17 (94,4%) больных, а во 2-й группе до приема препарата Эксфорж® регистрировались у 17 (94,4%) и через 4 мес лечения только у 6 больных (33,3%, p<0,05), что, очевидно, можно объяснить улучшением клинического состояния больных.

В исследовании применялся респираторный опросник Госпиталя Святого Георгия (табл. 7). Исходно различий между группами по анализируемым показателям (симптомы, активность и влияние) обнаружено не было. Через 4 мес у больных, получающих стандартную терапию на основе ИАПФ (1-я группа), наметилась достоверно отрицательная динамика. В то же время на фоне присоединения к стандартной терапии препарата Эксфорж® выявлялись благоприятные изменения в виде снижения выраженности та-

Таблица 8. Динамика показателей КЖ по опроснику SF-36 в исследовании

Показатели, M±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		P ₁₋₂ исходно	P ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
Физический компонент здоровья	39,7±6,5	35,8±4,3**	40±6,4	53,6±9,5***	НД	<0,001
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	13,9±12,7	9,7±12,5*	18,1±11,5	37,5±12,9***	НД	<0,001
Боль, интенсивность	25,3±9,9	34,9±8,5***	27,8±9,5	16,0±9,5***	НД	<0,001
Общее состояние здоровья	38,3±6,4	33,9±6,4*	36,7±6,9	51,9±9,3***	НД	<0,001
Жизненная активность, психологический компонент здоровья	51,7±6,2	47,5±5,6*	52,8±5,7	63,9±5,3***	НД	<0,001
Социальное функционирование	47,9±7,7	40,3±5,3***	46,5±8,4	60,4±10,7***	НД	<0,001
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	20,4±20,2	9,25±15,3**	16,7±20,6	33,3±22,9***	НД	<0,001
Психическое здоровье	47,6±6,1	44,2±4,6*	45,8±6,3	49,6±5,5*	НД	<0,01

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

ких категорий КЖ, как «симптомы» на 13,6% ($p<0,001$), «активность» на 3,2% ($p<0,05$) и «влияние» на 5,9% ($p<0,05$).

Исходно больные обеих групп не различались по показателям КЖ, оцениваемым по опроснику SF-36 (табл. 8). Через 4 мес у больных, получавших препарат Эксфорж®, наблюдалось улучшение показателей общего состояния здоровья (41,4%, $p<0,001$), физического здоровья (на 34%, $p<0,001$) и психического здоровья (на 8,3%, $p<0,05$), что отражало повышение субъективной оценки больными своего здоровья и уверенности в положительных результатах проводимого лечения. Это сочеталось с повышением показателя, характеризующего социальное функционирование (на 29,9%, $p<0,001$), рольное функционирование за счет физического (+101,2%, $p<0,001$) и эмоционального (на 99,4%, $p<0,001$) состояний. Кроме того, на терапии препаратом Эксфорж® заметно увеличилась (на 21%, $p<0,001$) жизненная активность больных, отражающая их субъективное ощущение бодрости и снижение утомляемости. В противоположность этому у больных 1-й группы отмечалось ухудшение всех анализируемых показателей КЖ.

Обсуждение

Сочетание сердечно-сосудистой патологии (АГ и ИБС) с ХОБЛ в клинической практике врача встречается часто и является определенной преградой на пути успешного лечения больных. Врачу приходится решать сложную задачу правильного выбора лекарственного средства, позволяющего, с одной стороны, быстро достигать целевых уровней АД, длительно поддерживать их, особенно в ночные и ранние утренние часы, а с другой – оказывать позитивное кардио-, вазо- и нефропротективное действие без ухудшения вентиляции легких и бронхореактивности, а лучше на фоне благоприятного пульмопротективного влияния.

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о ведущей роли РААС не только в генезе АГ, процессах ремоделирования артериальной стенки и сердца, пролиферации тканей, инициации проатерогенных и тромбогенных эффектов, повышении активности симпатoadреналовой системы (САС), но и в поддержании хронического неспецифического воспаления в бронхах за счет повышения уровня альдостерона, активации провоспалительных цитокинов и проокислительных эффектов. Повышение активности РААС при ХОБЛ возможно как при

непосредственном воздействии гипоксемии и гиперкапнии, так и опосредованно через САС.

Известно, что блокада РААС ограничивает развитие облитерации дыхательных путей в результате антипролиферативного действия, ведет к снижению давления в ЛА в результате уменьшения гипоксической вазоконстрикции [17]. При этом у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом (ХОБЛ), принимающих ИАПФ, могут возникнуть проблемы из-за появления кашля с возможным усилением бронхообструкции. Большая специфичность блокады РААС на фоне приема БРА и лучшая их переносимость дают основание рассматривать данный класс препаратов в качестве основного в лечении и контроле АГ у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой.

В работе G.Mancia и соавт., анализирующих влияние ИАПФ и БРА на конечные клинические точки у больных ХОБЛ, было показано заметное положительное влияние БРА на предупреждение развития сердечно-сосудистых и бронхолегочных осложнений [18]. Так, у больных ХОБЛ с низким риском сердечно-сосудистых осложнений отмечалось снижение госпитализаций из-за ХОБЛ на фоне приема БРА на 14% ($p=0,006$) против отсутствия такой динамики на ИАПФ; снижение общей смертности произошло на терапии БРА на 39% ($p<0,0001$) и на терапии ИАПФ на 26% ($p<0,0001$); снижение комбинированного риска «ИМ + смерть» составило при приеме БРА 34% ($p<0,0001$) и ИАПФ 19% ($p=0,0004$). У больных ХОБЛ, подвергнутых реваскуляризации миокарда, снижение риска развития ИМ было на фоне приема БРА 30% ($p=0,042$) и ИАПФ 31% ($p=0,0004$); снижение риска «ИМ + смерть» при БРА 29% ($p=0,0054$) и ИАПФ 23% ($p=0,0008$); снижение общей смертности при БРА 37% ($p=0,001$) против отсутствия влияния ИАПФ.

Результаты настоящего исследования подтверждают доказанную высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации валсартан/амлодипин у курящих больных, страдающих АГ, ИБС и ХОБЛ, и соотносятся с данными, полученными у больных АГ в других клинических исследованиях. Так, в российском наблюдательном исследовании ЭКСТРА-2 среднее снижение уровня АД на фиксированной комбинации амлодипин 5 мг/валсартан 160 мг составляло 37,7/19,2 мм рт. ст. (от исходного уровня АД 166,6/99,5 мм рт. ст.) и на комбинации амлодипина 10 мг/валсартана 160 мг – 44,5/21,6 мм рт. ст. (от исходного 175,7/103,6 мм рт. ст.) [19].

В исследование включались больные с 1 и 2-й степенью повышения АД. По данным российского исследования ЭКСТРА-2, прослеживается зависимость степени снижения уровня АД от его исходного значения. В исследовании ЭКСТРА-2 снижение АД было при 1-й степени повышения АД – 23,5/15,9 мм рт. ст., при 2-й степени – 36,8/19,2 и при 3-й степени – 55,9/23,9 мм рт. ст. При этом отмечалось достижение целевого уровня АД в подгруппе больных АГ с ИБС у 74,7% больных (из 1093). В представленном исследовании все включенные (n=18) больные АГ, страдающие ИБС и ХОБЛ, на препарате Эксфорж® достигали целевого значения АД (<140/90 мм рт. ст.).

У курящих больных с ССЗ (ИБС и АГ) и ХОБЛ выявлялась высокая эффективность препарата Эксфорж® в контроле суточного профиля и вариабельности АД. Важно отметить отсутствие в исследовании указаний на рефлекторное увеличение ЧСС, что характерно для дигидропиридиновых АК первых регенераций. Это особенно важно для больных с ССЗ и ХОБЛ.

При анализе показателей ФВД на фоне 4-месячной терапии препаратом Эксфорж® у курящих больных с ССЗ и ХОБЛ обращал внимание хороший прирост ОФВ₁ (в среднем на 8,3%). При изучении кривой «поток–объем» наиболее значимые изменения претерпели показатели МОС 25–75, и особенно МОС 25, оценивающие максимальную объемную скорость потока на уровне мелких бронхов. Следует заметить, что все больные в исследовании получали селективные БАБ. В 1-й группе больных, принимающих селективные БАБ и ИАПФ, напротив, через 4 мес наметилась отрицательная динамика в параметрах ФВД.

Хорошо известно, что курение может нивелировать положительные гипотензивные эффекты антигипертензивной терапии и ограничивать ее плеiotропное воздействие и позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз.

Включение валсартана в терапию больных АГ и ИБС, сочетающихся с ХОБЛ, способствует снижению активности воспалительного процесса, концентрации лептина, ингибированию окисления ЛПНП, подавлению агрегации тромбоцитов, повышению функциональной активности эндотелия сосудов большого и малого круга кровообращения [20–22].

Дигидропиридиновый АК – амлодипин – также является перспективным в лечении больных с сочетанной патологией в силу своего вазодилатирующего эффекта на сосуды малого круга кровообращения, особенно при обострении легочного процесса, когда степень гипоксемии выражена особо значимо. Сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, высвобождение биологически активных веществ – все это кальцийзависимые процессы. АК могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперсекреция слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов.

В настоящем исследовании у курящих больных АГ с ИБС и ХОБЛ показана возможность фиксированного препарата Эксфорж® (амлодипин/валсартан) улучшать структурно-функциональные характеристики ЛЖ, снижать давление в малом круге кровообращения и степень гипертрофии ЛЖ (в первую очередь за счет приема валсартана). Yasunari и соавт. у больных АГ показали снижение ИММЛЖ на 16% при приеме 80 мг валсартана vs 1,2% при приеме 5 мг ам-

лодипина [23]. В нашем исследовании уменьшение ИММЛЖ на фоне фиксированной комбинации через 4 мес составило $-9,25 \pm 2,54$ г/м² ($p < 0,01$). Аналогичные данные на препарате Эксфорж® (амлодипин 5–10 мг/валсартан 160 мг) были получены в исследовании Е.И.Тарловской и соавт. (ИММЛЖ уменьшился на $9,1 \pm 12,4$ г/м², $p = 0,021$) [24].

Все больные, включенные в исследование, перенесли ИМ, и большая часть (91,7%) из них были подвергнуты разным методам реваскуляризации миокарда. В настоящее время имеются доказательства позитивного воздействия валсартана и амлодипина на процессы рестенозирования [25–27]. Кроме того, препарат Эксфорж® достоверно увеличивал ФРС и уменьшал выраженность ишемии миокарда при ВЭМ-пробе, что является положительным фактом для больных, относящихся к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Установлено, что у больных ХОБЛ с ХСН в отличие от больных с ХСН без ХОБЛ чаще встречались сниженные значения СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) [28]. В нашем исследовании на фоне приема комбинации валсартан/амлодипин число больных со сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) сократилось на 33,5%, в то время как у больных 1-й группы, принимавших ИАПФ, увеличилось в 2,3 раза. В исследовании ACCOMPLISH показано, что использование комбинации блокатор РААС/дигидропиридиновый АК может в большей степени замедлять прогрессирование снижения функции почек у больных АГ высокого риска, чем комбинация блокатор РААС/гидрохлортиазид [29]. При этом согласно литературным данным нефропротективные свойства более выражены у валсартана [30].

Благоприятные изменения, произошедшие в клиническом состоянии больных с ССЗ и ХОБЛ на фоне приема комбинации валсартан/амлодипин, сопровождались улучшением показателей респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия (снижение суммарного балла на 6,7%, $p < 0,001$), показателей физического и психологического здоровья, а также других параметров, указывающих на повышение КЖ больных.

Выполненное исследование подтвердило отличную переносимость комбинированного препарата Эксфорж® у курящих больных с ССЗ (АГ и ИБС) и бронхолегочной патологией (ХОБЛ).

Известно, что одной из проблем современной медицины является низкая приверженность пациентов лекарственной терапии. По данным российской программы ПРОГНОЗ, причиной отказа практически каждого второго пациента с АГ с дополнительными ФР и сопутствующими состояниями от длительного приема антигипертензивных препаратов явилось большое количество принимаемых таблеток (на это указывают 55,1% больных) на фоне неэффективного контроля АД (об этом сообщают 30,8% больных) [31]. Прием антигипертензивных препаратов в фиксированной комбинации по сравнению с их приемом в свободной комбинации повышает комплаентность на 24–26% [32]. Е.Кaiser и соавт., анализирующие применение препарата Эксфорж® (n=2949) против свободной комбинации амлодипина и валсартана (n=608) в условиях реальной клинической практики Германии (лекарственные средства принимались в течение минимум 12 мес), показали явные преимущества фиксированной комбинации в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений: ИМ на 32%

($p=0,0381$), мозгового инсульта на 43% ($p=0,0073$), ХСН на 34% ($p=0,0009$) и нефропатии на 53% ($p<0,0001$).

Заключение

Таким образом, в представленном исследовании продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность, безопасность и хорошая переносимость комбинированного препарата Эксфорж®. Применение больными с ССЗ (АГ и ИБС) и ХОБЛ фиксированной комбинации валсартана с амлодипином обеспечивает эффективное снижение уровней АД на фоне проявления благоприятных плейотропных эффектов каждого из препаратов, включая снижение степени хронической бронхообструкции на фоне улучшения параметров психологического статуса и КЖ.

Комбинированный препарат Эксфорж® (валсартан/амлодипин) следует рассматривать в качестве препарата первого выбора у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией.

Литература/References

1. Сон ИМ, Александрова ГА, Хахалина ЕВ и др. Медико-демографические показатели РФ в 2012 году. Стат. справочник. Минздрав России. М., 2013; с. 108–16. / Son IM, Aleksandrova GA, Khakhalina EV. i dr. Mediko-demograficheskie pokazateli RF v 2012 godu. Stat. spravochnik. Minzdrav Rossii. M., 2013; s. 108–16. [in Russian]
2. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Оганов РГ и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА. Ч. 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: 11–21. / Bubnova MG, Aronov DM, Oganov RG. i dr. Klinicheskaya kharakteristika i obshchie podkhody k lecheniu tsientov so stabil'noi stenokardiei v real'noi praktike. Rossiiskoe issledovanie PERSPEKTIVA. Ch. 1. Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2010; 6: 11–21. [in Russian]
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011); <http://www.goldcopd.com>
4. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest 2005; 128: 2068–75.
5. Holguin F, Folch E, Redd SC et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. Chest 2005; 128: 2005–11.
6. Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2005; 96: 756–9.
7. Iribarren C, Tecawa IS, Sydney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. N Engl J Med 1999; 343: 1773–80.
8. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 333–9.
9. Guerra S, Sberill LD, Venker C et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. Thorax 2009; 64: 894–900.
10. Marco de R, Accordini S, Cerveri I et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 32–9.
11. Chuchalin AG, Kbaltaev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International J COPD 2014; 9: 963–74.
12. Ли ВВ, Задонченко ВС, Адашева ТВ и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика. Кардиосоматика. 2013; 1: 5–10. / Li VV, Zadionchenko VS, Adasheva TV. i dr. Khronicheskaya obstruktiivnaya bolezni' legkikh i arterial'naya gipertonii – metafizika i dialektika. Kardiosomatika. 2013; 1: 5–10. [in Russian]
13. Адашева ТВ, Федорова ИВ, Задонченко ВС и др. Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция. Пациент. фармакотерапия в кардиологии. 2008; 5: 39–45. / Adasheva TV, Fedorova IV, Zadionchenko VS. i dr. Antigipertenziivnaya terapiya u bol'nykh khronicheskoi obstruktiivnoi bolezni'iu legkikh: preimushchestva antagonistov kaltsiia. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2008; 5: 39–45. [in Russian]
14. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества. Системные гипертензии. 2013; 1: 5–34. / Diagnostika i lechenie patsientov s arterial'noi gipertoniei i khronicheskoi obstruktiivnoi bolezni'iu legkikh. Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obschestva po arterial'noi gipertonii i Rossiiskogo respiratornogo obschestva. Sistemye gipertenzii. 2013; 1: 5–34. [in Russian]
15. Дворецкий ЛИ. Клинические рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и другой патологией. Рос. мед. журн. 2005; 10: 672–5. / Dvoretckii LI. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh KbOBL v sobetanii s arterial'noi gipertoniei i drugoi patologiei. Ros. med. zhurn. 2005; 10: 672–5. [in Russian]
16. Devereux RA, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613–8.
17. Chandy D, Aronov WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 101–9.
18. Mancini GBJ, Etminan M, Zhang B et al. Reduction of morbidity and mortality statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. JACC 2006; 47 (12): 2554–60.
19. Карпов ЮА, Чазова ИЕ, Виздорчик АВ. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии. 2010; 4: 14–21. / Karpov YuA, Chazova IE, Vigdorshik AV. ot litsa issledovatel'skoi gruppy. Effektivnost' i bezopasnost' kombinatsii amlodipina i valsartana v lechenii arterial'noi gipertonii v usloviakh real'noi klinicheskoi praktiki: pervye rezul'taty rossiiskogo nabludatel'nogo issledovaniia EKSTRA-2. Sistemye gipertenzii. 2010; 4: 14–21. [in Russian]
20. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Effects of valsartan and 17-beta-estradiol on the oxidation of low-density lipoprotein in vitro. Coron Artery Dis 2000; 11: 347–9.
21. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 714–21.
22. Ridker PM et al. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. Hypertension 2006; 48: 73–9.
23. Yasunari et al. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. JACC 2004; 43: 2116–23.

24. Тарловская ЕИ, Максимчук НС, Сапожникова ИЕ, Мальчиков СВ. Фиксированная комбинация валсартан/амлодипин: влияние на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом. РФК. 2010; 6 (5): 652–6. / Tarlovskaja EI, Maksimchuk NS, Sapozhnikova IE, Mal'chikov SV. Fiksirovannaja kombinatsija valsartan/amlodipin: vliianie na regressiju gipertrofii miokarda levogo zheludochka, endotelial'nuju funktsiju i ekskretsiu al'bumina s mochoj u patsientov s arterial'noi gipertoniei v sochetanii s metaboličeskim sindromom. RFK. 2010; 6 (5): 652–6. [in Russian]
25. Peters S, Trümmel M, Meyners W et al. Valsartan versus ACE inhibition after metal stent implantation – result of the VALVACE trial. *International J Cardiology* 2005; 98: 331–5.
26. Peters S, Götting B, Trümmel M et al. Valsartan for the prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the Val-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 93–7.
27. Nissen SE, Tuzcu E, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. *The CAMELOT Study: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2004; 292: 2217–26.
28. Staszewsky L, Wong M, Masson S et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure trial: Data from the Val-HeFT Heart Failure Trial. *J Cardiac Fail* 2007; 13: 797–804.
29. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a pre-specified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; [http://DOI:10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](http://DOI:10.1016/S0140-6736(09)62100-0)
30. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ. Комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы/дигидропиридинового антагониста кальция и нефропротекция. РМЖ. 2010; 18 (21): 1–5. / Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V. Kombinatsija blokatora renin-angiotenzinovoï sistemy/digidropiridinovogo antagonista kal'tsiia i nefroproteksiia. RMZh. 2010; 18 (21): 1–5. [in Russian]
31. Бубнова МГ, Оганов РГ. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска в клинической практике. Программа наблюдения ПРОГНОЗ. *Терапевт. арх.* 2009; 81 (9): 1–4. / Bubnova M.G., Oganov R.G. Lechenie patsientov s arterial'noi gipertoniei i dopolnitel'nymi faktorami riska v klinicheskoi praktike. Programma nabliudeniia PROGNOZ. *Terapevt. arkh.* 2009; 81 (9): 1–4. [in Russian]
32. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–9.
33. Kaiser E, Klebs S, Lied T et al. A database analysis to evaluate the risk of cardiovascular events in hypertensive patients being treated with either the single pill combination of valsartan and amlodipine or the respective free combination. *J Hypertension* 2011; 29: 15 434. Suppl. A, e282.

Сведения об авторах

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, рук. лаборатории кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ

Сулим Юлия Николаевна – врач-кардиолог отд-ния кардиологии и функциональной диагностики ООО «Скандинавский центр здоровья»

Выгодин Владимир Анатольевич – вед. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ ПМ

— * —