

# Сравнительная оценка эффективности хлорталидона и гидрохлортиазида в составе комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

Самолук М.О., к.м.н., ассистент кафедры клинической медицины, Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор кафедры клинической медицины, ННГУ им. Н. И. Лобачевского, Институт биологии и биомедицины, г. Нижний Новгород

## Введение

Известно, что одним из основных классов препаратов, применяемых в лечении АГ, являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон). Однако следует иметь в виду возможные побочные эффекты, в том числе гипокалиемию, гипомагниемию, гиперурикемию, повышение уровня глюкозы сыворотки крови, изменение липидного состава кров. Выбор наиболее эффективных и безопасных препаратов в составе комбинированной антигипертензивной терапии при сопутствующей легочной патологии является актуальной проблемой.

## Цели и задачи исследования

Провести сравнительную оценку антигипертензивного эффекта, безопасности применения и наличия плейотропных эффектов в виде влияния на функцию эндотелия, окислительный стресс и давление в легочной артерии хлорталидона и гидрохлортиазида в составе комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), развивающейся на фоне ХОБЛ, через 1 и 6 месяцев лечения.

## Материал и методы

Проспективное исследование включало 66 человек с коморбидной патологией АГ и ХОБЛ, которые методом свободного конвертирования были разделены на две группы. В качестве основной антигипертензивной терапии пациентам 1 группы назначена комбинация азилсартана медоксомила 40 мг и хлорталидона 12,5 мг в виде фиксированной комбинации (Эдарби Кло, Такеда, Япония, Азил+ХТЛ). Пациенты 2 группы получали свободную комбинацию азилсартана медоксомила 40 мг (Эдарби, Такеда, Япония, Азил+ГХТ) и гидрохлортиазида 12,5 мг (Валента фармацевтика ПАО, Россия). Дозы бронхолитических препаратов в течение периода наблюдения за больными не менялись.

Клиническое, инструментальное и лабораторное исследование проводилось трижды: исходно, через 1 и 6 месяцев лечения. У всех пациентов, включенных в проспективное исследование, проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография (ЭХОДКГ), проба с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД), оценка функции внешнего дыхания (ФВД), а также с целью выявления плейотропных эффектов выполнено исследование уровня продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгат (ДК), триеновых конъюгат (ТК), оснований Шиффа (ОШ)), определение содержания оксида азота, уровня эндотелина-1, оценка интенсивности свободнорадикального окисления (S, I<sub>max</sub>). С целью определения безопасности применения определялись уровни калия и натрия, мочевой кислоты, глюкозы сыворотки крови.

## Краткая характеристика больных, включенных в исследование.

Показатель	Группа 1 (Азил+ХТЛ) n=33	Группа 2 (Азил+ГХТ) n=33	p
Мужчины, абс. (% в группе)	15 (45,45%)	20 (60,6%)	0,22
Женщины, абс. (% в группе)	18 (54,55%)	13 (39,4%)	
Средний возраст, лет	60 [54;61]	54 [47;60]	0,14
АГ 1 ст., абс. (% в группе)	12 (36,36%)	6 (18,18%)	0,77
АГ 2 ст., абс. (% в группе)	19 (57,58%)	26 (78,79%)	0,45
АГ 3 ст., абс. (% в группе)	2 (6,06%)	1 (3,03%)	0,17
ИК, пачек/лет	20 [14;24]	17 [16;19]	0,11
ХОБЛ по GOLD 1 ст., абс. (% в группе)	10 (30,30%)	12 (36,37%)	0,50
ХОБЛ по GOLD 2 ст., абс. (% в группе)	13 (39,40%)	10 (30,30%)	0,61
ХОБЛ по GOLD 3 ст., абс. (% в группе)	10 (30,30%)	11 (33,33%)	0,60
САГ <10, абс. (% в группе)	21 (63,64%)	24 (57,57%)	0,43
САГ ≥10, абс. (% в группе)	12 (36,36%)	9 (42,43%)	
mMRC < 2, абс. (% в группе)	27 (81,82%)	29 (87,88%)	0,73
mMRC ≥ 2, абс. (% в группе)	6 (18,18%)	4 (12,12%)	

## Контакты

Самолук Марина Олеговна [talantmxt@yandex.ru](mailto:talantmxt@yandex.ru)

Григорьева Наталья Юрьевна [grigoreva28@mail.ru](mailto:grigoreva28@mail.ru)

Источник финансирования отсутствует

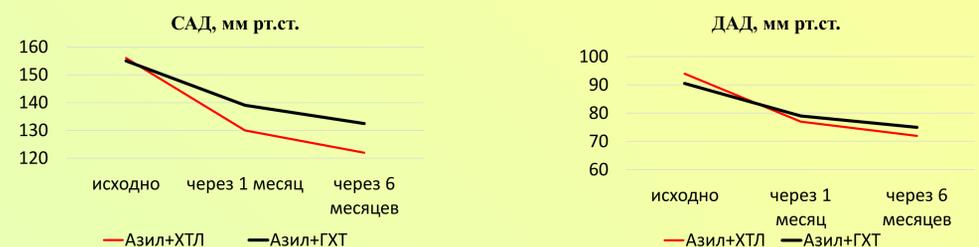
## Результаты

В результате проведенного исследования на фоне лечения более выраженное улучшение показателей СМАД отмечается в группе 1. Статистически значимые результаты при сравнении 1 и 2 групп получены для скорости утреннего подъема ДАД (диастолическое артериальное давление) и САД (систолическое артериальное давление), среднего ночного ДАД и САД, вариабельности ДАД ночью, вариабельности САД днем, среднесуточной вариабельности САД и ДАД, среднего дневного САД и ДАД, среднесуточного САД и ДАД, среднего пульсового АД. Целевые значения АД (АД <130/80 мм рт. ст.) через 1 месяц исследования были достигнуты у 91% пациентов в группе, принимавших комбинацию Азил+ХТЛ и у 51,5 % в группе пациентов, принимавших Азил+ГХТ.

Помимо выраженного антигипертензивного эффекта, хлорталидон в составе комбинированной терапии показал преимущества в виде снижении процессов перекисного окисления липидов, активации процессов антиоксидантной системы защиты и улучшения эндотелиальной функции. Зафиксировано статистически значимое снижение уровня ДК (p<0,001), ТК (p<0,001), ОШ (p<0,001), ЭТ-1 (p<0,001), I<sub>max</sub> (p<0,001), S (p<0,001), увеличение степени ЭЗВД (p<0,001).

Отмечено положительное влияние хлорталидона в составе комбинированной в виде уменьшения легочной гипертензии (p<0,001) и улучшения показателя ОФВ1 (p<0,001), однако прирост составил меньше 100 мл, что указывает на отсутствие клинической значимости.

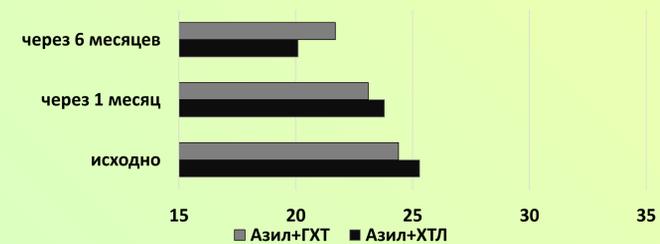
Комбинация Азил+ХТЛ оказалась метаболически нейтральна в отношении электролитов крови, уровня мочевой кислоты и глюкозы сыворотки крови, что позволяет сделать вывод о безопасности применения данной комбинации.



## Сравнительная динамика показателей окислительного стресса и функции эндотелия на фоне лечения гидрохлортиазидом и хлорталидоном в составе комбинированной терапии

Показатель	Азил+ХТЛ		Азил+ГХТ		p
	исходно	через 6 месяцев	исходно	через 6 месяцев	
ДК, у.е.	0,29 [0,24; 0,33]	0,21 [0,19; 0,24]	0,24 [0,19; 0,31]	0,21 [0,15; 0,28]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> = 0,93
ТК, у.е.	0,22 [0,19; 0,27]	0,10 [0,07; 0,11]	0,21 [0,15; 0,32]	0,18 [0,11; 0,22]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> = 0,015 p <sub>3</sub> <0,001
ОШ, у.е.	35,9 [26,1;41,4]	24,4 [14,3;31,3]	36,25 [20,3;118,0]	32,8 [14,4;76,8]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> = 0,25
ЭЗВД, %	4,9 [4,5;5,5]	6,6 [5,3;7,5]	5 [4,7;5,2]	5,6 [5,1;6,4]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> = 0,14
S, мВ	2267 [1879;3086]	1509 [678;1897]	3169 [3098;3169]	3086 [2768;3289]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> = 0,46 p <sub>3</sub> <0,001
I <sub>max</sub> , мВ	489 [401;64]	326 [130;374]	1049 [755;1049]	786 [567;967]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
ЭТ-1, пг/мл	3,9 [1,44;8,6]	1,4 [0,9;2,1]	4,2 [2,19;10,3]	4,0 [2,6;6,7]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001

## Динамика срДЛА, мм рт.ст.



## Выводы

У пациентов с АГ, развивающейся на фоне ХОБЛ, терапия с применением фиксированной комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном обладает более выраженным антигипертензивным эффектом в отличие от терапии азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом. Хлорталидон, по сравнению с гидрохлортиазидом, в составе комбинированной терапии АГ у пациентов с ХОБЛ через 6 месяцев лечения обладает более выраженным плейотропным действием в отношении эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и давления в легочной артерии, а также является метаболически нейтральным.