

УДК 616.12.-099.72.-058.84-073

**В.Н. Погорелов, В.В. Брек, С.В. Денисова, И.В. Волкова, Л.В. Кибенко**

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЁГКИХ**

У 32 больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких с лёгочной гипертензией, получавших антигипертензивный препарат Ко-Ирбесан, изучили показатели лёгочной гемодинамики, вентиляционной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У обследованных больных отмечались более выраженные антигипертензивный и противоотёчный эффекты, чем в группе сравнения.

**Ключевые слова:** хронические обструктивные заболевания лёгких, лёгочная гипертензия, Ко-Ирбесан.

В последнее десятилетие отмечается тенденция к росту заболеваний органов дыхания, особенно хронических обструктивных заболеваний лёгких (ХОЗЛ) [1, 2]. Прогрессирование ХОЗЛ неуклонно ведёт к формированию лёгочной гипертензии, которая является одной из причин развития сердечной недостаточности [3–5].

В настоящее время у больных ХОЗЛ доказана активация функции тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая оказывает нейрогуморальные влияния на механизмы регуляции артериального давления и водно-электролитного обмена [6]. Ангиотензин II (АП) является одним из основных медиаторов РААС, осуществляющим свои регуляторные влияния посредством взаимодействия с мембран-ассоциированными рецепторами миокарда и лёгких. Известные эффекты АП – системная и лёгочная вазоконстрикция, гипергемокоагуляция, стимуляция освобождения вазопрессина и альдостерона, модулирование симпатической активности, повышение ретенции натрия и воды в тубулярной системе почек, опосредуются его взаимодействием с АТ<sub>1</sub>-рецепторами [7, 8]. Применение в клинической практике блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II позволило целенаправленно воздействовать на РААС. Ирбесартан – высокоселективный блокатор АТ<sub>1</sub>-рецепторов к АП. Максимальная концентрация его в плазме крови достигается в течение 1,5–2 часов, а пе-

риод полувыведения составляет 11–15 часов. Ирбесартан подвергается экскреции в неизменном виде через печень и почки. Уникальный спектр фармакокинетического и фармакодинамического эффектов делает его перспективным в лечении больных артериальной гипертензией [6, 9]. Являясь вазодилататором, он лишен таких побочных эффектов, как задержка натрия и жидкостей. В настоящее время появился комбинированный препарат БРА II – Ко-Ирбесан, то есть это ирбесартан в комбинации с гидрохлортиазидом. У больных ХОЗЛ нарастающая гиперкапния снижает периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к венозному застою и перемещению жидкости из сосудов непосредственно в ткани. Снижение эффективной циркуляции крови стимулирует продукцию ренина и повышает секрецию вазопрессина, что способствует задержке ионов натрия и воды, уменьшению диуреза и развитию отёчного синдрома. В связи с этим использование Ко-Ирбесана в терапии больных ХОЗЛ, на наш взгляд, своевременно [6, 9]. Положительное антигипертензивное действие, нормализация водно-электролитного обмена дали возможность применить Ко-Ирбесан в терапии больных ХОЗЛ с целью лечения лёгочной гипертензии и вторичной профилактики хронического лёгочного сердца [10].

Целью данной работы является оценка антигипертензивного эффекта Ко-Ирбесана у больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией.

© В.Н. Погорелов, В.В. Брек, С.В. Денисова и др., 2013

**Матеріал і методи.** Під наглядом знаходились 52 хворих ХОЗЛ з легочною гіпертензією в віці ( $53 \pm 7$ ) років, переважно чоловіки трудоспособного віку. Всех хворих розділили на дві групи. Хворі 1-ї групи (20 осіб) отримували за необхідності бронхолітики, фраксипарин, пентоксифілін і інші лікарські засоби. Хворі 2-ї групи (32 осіб) додатково був включений Ко-Ірбесан в суточній дозі 150 мг / 12,5 мг в добу. Обидві групи були порівнянні за статтю, віком, клініко-функціональній формі і тяжкості захворювання. Клінічну ефективність проводимої терапії оцінювали за суточним моніторингом ЕКГ. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ, систолічний тиск в легочній артерії (СДЛА) в мм рт. ст. – за допомогою ДопЕхоКГ. Функцію зовнішнього дихання (ФВД) вивчали методом спірографії. Показателі РААС, рівень ендотеліну-1, циклічних нуклеотидів, про- і протизапальних цитокінів визначали імуноферментним методом [11].

**Результати і їх обговорення.** Після терапії з включенням Ко-Ірбесана у хворих 2-ї групи порівняно з хворими 1-ї відзначалося покращення загального стану: зникла одышка, слабкість, недомогання і набутки кінцівок. Зменшилися інтенсивність, тривалість і частота виникнення ангінального синдрому. Збільшився поріг переносимості фізичної навантаження без помітної одышки і прироста ЧСС. Показателі легочної гемодинаміки у хворих ХОЗЛ представлені на рис. 1.

Зміна гемодинаміки на фоні комплексної терапії з включенням Ко-Ірбесана супроводжувалося покращенням об'єму форсованого видиху за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) і газового складу крові (табл. 1). Покращення гемодинаміки, газового складу крові,  $ОФВ_1$  сприяло зміні стану циклічних нуклеотидів і ендотеліну, що косвенно підтверджує підвищення активності оксиду азоту, з яким пов'язана судинна релаксація в малому колі кровообігу (табл. 2).

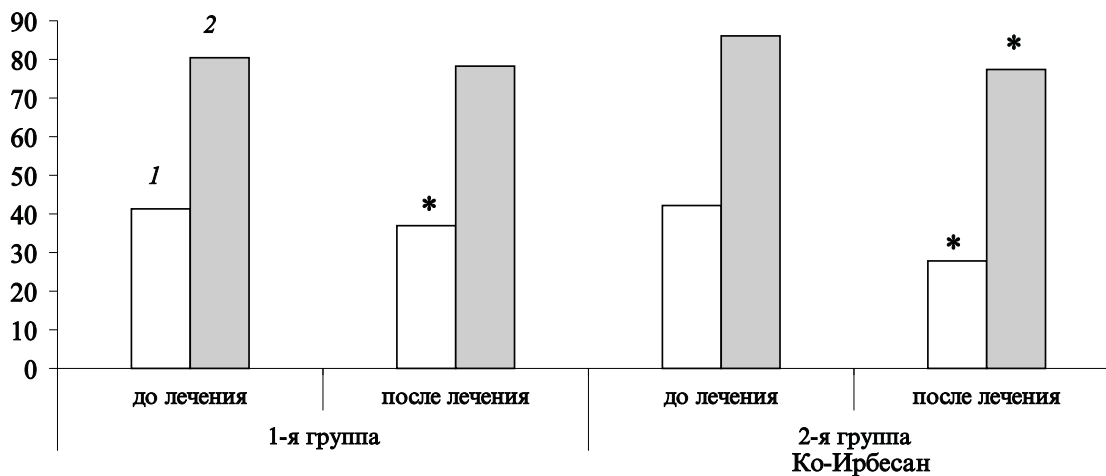


Рис. 1. Зміна показників СДЛА (1) і ЧСС (2) під впливом Ко-Ірбесана. \*  $p < 0,05$ .  
Здесь и на рис. 2, 3.

Таблиця 1. Показателі  $ОФВ_1$  і газового складу крові у хворих ХОЗЛ з легочною гіпертензією під впливом лікування Ко-Ірбесаном ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я група (n=20)		2-я група (n=32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
$ОФВ_1$ , % к должной	51,80 3,27	70,30 3,84*	51,10 2,03	76,70 2,46*
$PO_2$ , мм рт. ст.	69,90 3,68	80,50 3,77*	65,40 2,55	89,90 2,71*
$PCO_2$ , мм рт. ст.	40,80 3,08	38,40 2,19	39,30 2,38	34,90 2,45*

Примечание.  $p < 0,05$ ; \*розличия достовірні порівняно зі здоровими; # з даними до лікування. Здесь и в табл. 2

Таблиця 2. Изменение состояния циклических нуклеотидов и эндотелина-1 в сыворотке крови больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией под влиянием лечения Ко-Ирбесаном ( $M \pm m$ )

Показатель	Здоровые (n=15)	2-я группа (n=32)	
		до лечения	после лечения
цАМФ, нмоль/л	10,7±1,3	26,6±0,4*	30,3±0,4 <sup>#</sup>
цГМФ, нмоль/л	8,1±2,0	6,49±0,2*	6,0±0,6 <sup>#</sup>
Эндотелин-1, пг/мл	6,0±1,9	7,84±0,6*	7,6±0,2 <sup>#</sup>

Повышение уровня эндотелина-1 у больных по сравнению со здоровыми и его снижение под влиянием Ко-Ирбесана даёт основание утверждать, что этот препарат имеет патогенетическую направленность у больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией.

Показатели РААС и содержание ионов калия и натрия в сыворотке крови представлены в табл. 3 и на рис. 2. Изменение показателей РААС во 2-й группе на фоне терапии Ко-Ирбесаном свидетельствует о том, что свой эффект препарат реализует через влияние на РААС, где депрессорная роль АП является главной. Сни-

жение уровня АП и альдостерона, особенно во 2-й группе, есть тому подтверждение.

Улучшение клинко-функциональных проявлений заболевания вследствие снижения давления в лёгочной артерии сопровождалось изменением профиля цитокинов (рис. 3).

В сыворотке крови больных 1-й и 2-й групп до лечения был отмечен дисбаланс в профиле цитокинов. После проведённого лечения отмечалось достоверное снижение ИЛ-1 $\alpha$ , ФНП- $\alpha$  и повышение ИЛ-6 и ИЛ-4. Это свидетельствует о том, что проводимая терапия создала благоприятные условия для лёгочной гемо-

Таблиця 3. Показатели РААС и содержание калия и натрия в сыворотке крови больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией под влиянием Ко-Ирбесана ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=32)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ренин, нг·мл <sup>-1</sup> ·ч <sup>-1</sup>	7,39 1,19	4,38 1,02*	8,43 1,12	4,12 1,25*
Ангиотензин II, нг/мл	17,90 2,30	12,00 51,90*	17,05 2,50	4,12 1,25*
Альдостерон, нг/мл	331,40 41,60	202,30 33,80*	338,20 32,40	189,20 30,30*
Натрий, ммоль/л	144,60 4,10	142,90 3,84	155,30 3,20	136,90 3,46
Калий, ммоль/л	4,11 0,18	4,19 0,23	3,79±0,27	3,27 0,25

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; различия достоверны по сравнению с данными до лечения.

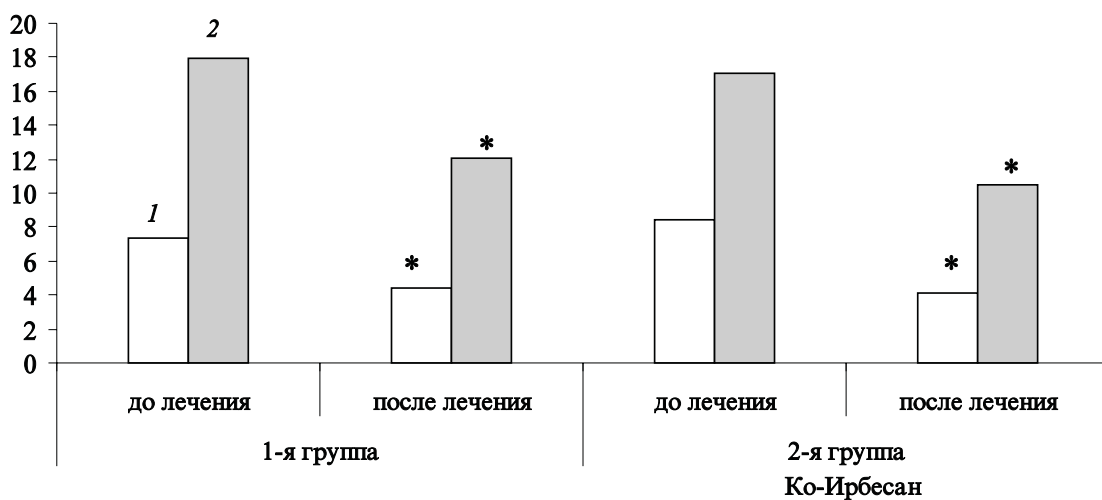


Рис. 2. Изменения показателей ренина (1) и ангиотензина II (2) в сыворотке крови больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией под влиянием Ко-Ирбесана

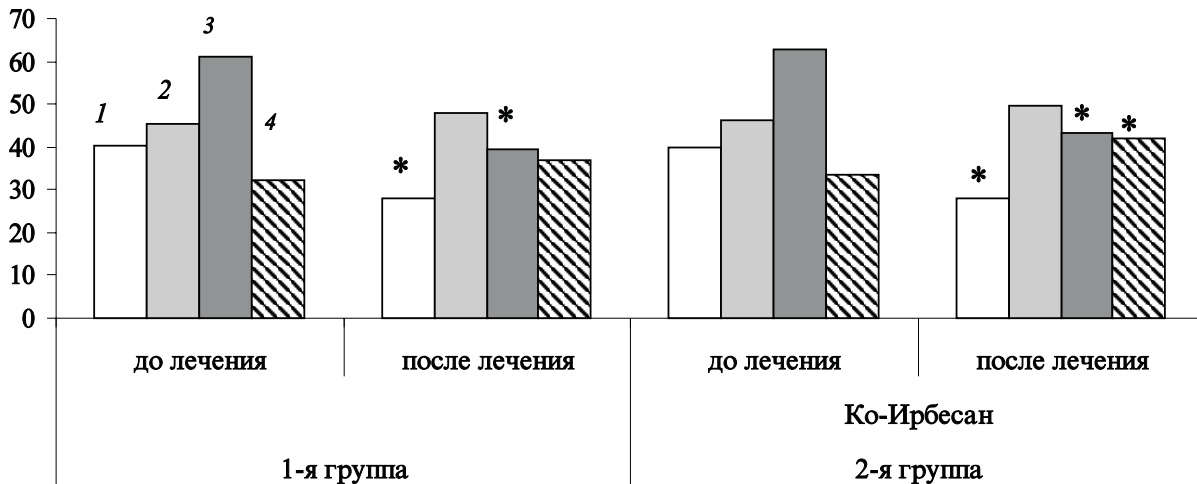


Рис. 3. Изменение ИЛ-1 $\beta$  (1), ИЛ-6 (2), ФНП- $\alpha$  (3) и ИЛ-4 (4) больных ХОЗЛ с ЛГ под влиянием Ко-Ирбесана

динамики и способствовала подавлению иммуно-воспалительной активности у больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией.

### Выводы

1. Включение Ко-Ирбесана в комплексную терапию больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией сопровождалось снижением активности ренина, ангиотензина II, альдостерона и эндотелина-1, что указывает на дополнительный механизм вазодилатации и уменьшение отёчности.

2. Применение Ко-Ирбесана в комплексной терапии больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией сопровождалось подавлением иммуно-воспалительной активности в бронхах и ткани лёгких, что способствовало снижению давления в лёгочной артерии и улучшению лёгочной гемодинамики.

3. Ко-Ирбесан является важным и необходимым дополнением к общепринятым схемам лечения больных ХОЗЛ с лёгочной гипертензией в качестве средства сдерживания формирования хронического лёгочного сердца у этой категории больных.

### Список литературы

1. Бойко Д.М. Модель хронічного обструктивного захворювання легень / Д.М. Бойко, М.Г. Бойко, О.С. Бойко // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 2, Т. 1. – С. 109–112.
2. Корж А.Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при хроническом обструктивном заболевании легких / А.Н. Корж // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3 (15). – С. 50–56.
3. Сиренко Ю.Н. Лёгочная гипертензия. Классификация. Патогенез. Клиника. Диагностика / Ю.Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2 (4). – С. 7–15.
4. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание лёгких / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2010. – № 1. – С. 12–19.
5. Приходько В.Ю. Диуретики в терапевтической практике: место торасемида / В.Ю. Приходько // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 133–137.
6. Влияние ирбесартана на геморенальные показатели и вентиляционную функцию лёгких у больных с нефрогенной гипертензией / В.Н. Погорелов, И.К. Латогуз, О.Д. Кучеренко [и др.] // Врачебная практика. – 2001. – № 2. – С. 70–75.
7. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G.B. Mancini, M. Etminan, B. Zhang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – № 47 (12). – P. 2554–2560.

8. Sin D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation*. – 2003. – № 107 (11). – P. 1514–1519.

9. Сиренко Ю.Н. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: время оценки реальных результатов / Ю.Н. Сиренко // *Здоров'я України*. – 2012. – № 3–4 (23–24). – С. 49–50.

10. Хронічне легеневе серце і терапія набрякового синдрому / С.В. Денисова, І.О. Ярошенко, В.М. Погорєлов [та ін.] // *Медицина транспорту України*. – 2009. – № 2 (30). – С. 43–46.

11. Погорєлов В.М. Серцева недостатність у хворих хронічним легенеvim серцем і її терапія / В.М. Погорєлов, В.В. Брек, С.В. Денисова [та ін.] // *Укр. мед. альманах*. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 126–128.

***В.М. Погорєлов, В.В. Брек, С.В. Денисова, І.В. Волкова, Л.В. Кибенко***

#### **АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ**

У 32 хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень з легеневою гіпертензією, що отримували антигіпертензивний препарат Ко-Ірбесан, вивчали показники легеневої гемодинаміки, вентиляційної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У цих хворих відзначалися більш виражені антигіпертензивний і протинабряковий ефекти, ніж в групі порівняння.

***Ключові слова:*** хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія, Ко-Ірбесан.

***V.N. Pogorelov, V.V. Brek, S.V. Denisova, I.V. Volkova, L.V. Kibenko***

#### **ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

There were investigated 32 patients suffered from chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension, treated by Co-Irbesan. Pulmonary hemodynamic, ventilation function, renin-angiotensin-aldosterone rate of these patients were explored. There were discovered that more antihypertensive and antiedematous effects was in this group than in the comparative one.

***Key words:*** chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, Co-Irbesan.

*Поступила 22.03.13*