

©В. М. Погорелов, В. В. Брек, І. А. Мещерякова
Харківський національний медичний університет
Дорожня клінічна лікарня станції Харків

ПОРІВНЯЛЬНА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ДІЯ САРТАНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ПОРІВНЯЛЬНА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ДІЯ САРТАНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ – У 65 пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень із легеневою гіпертензією, які приймали блокатори рецепторів ангіотензину II “Телмісартан” (перша група) і “Ко-Ірбесан” (друга група), вивчали тиск у легеневій артерії, показники ліпідів і ліпопротеїдів, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також динаміки циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1. У другій групі хворих, які приймали препарат “Ко-Ірбесан”, були більш виражені позитивні клінічні та лабораторні зміни, ніж у першій групі, за винятком ліпідного обміну.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ САРТАНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ – У 65 пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких и лёгочной гипертензией, принимавших блокаторы рецепторов ангиотензина II “Телмисартан” (первая группа) и “Ко-Ирбесан” (вторая группа), изучались давление в легочной артерии, показатели липидов и липопротеидов, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также динамики циклических нуклеотидов и эндотелина-1. Во второй группе больных, принимающих препарат “Ко-Ирбесан”, были более выраженные положительные клинические и лабораторные изменения, чем в первой группе, за исключением липидного обмена.

COMPARISON OF ANTIHYPERTENSIVE EFFECTS OF SARTANS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES – There were investigated 65 patients suffered from chronic obstructive pulmonary diseases with pulmonary hypertension treated by angiotensin receptor blockers II telmisartan (first group) and Co-Irbesan (second group). Pulmonary hypertension, rates of lipids and lipoproteids, renin-angiotensin-aldosterone system, cyclic nucleotides and endothelin-1 were studied. More positive clinical and laboratory effects were in the second group, treated by Co-Irbesan with the exception for lipid metabolism.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія, препарати “Телмісартан”, “Ко-Ірбесан”.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания лёгких, лёгочная гипертензия, препараты “Телмисартан”, “Ко-Ирбесан”.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension, telmisartan, Co-Irbesan.

ВСТУП В економічно розвинених країнах світу спостерігається тенденція до збільшення кількості похилих людей. Вік цих людей виступає як фактор ризику формування протягом життя метаболічних, функціональних й структурних змін в судинах та міокарді [1]. У хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) протягом деякого періоду це пов'язано з формуванням хронічного легеневого серця (ХЛС) і, особливо, з його ускладненнями [2–4]. Тобто для ХОЗЛ існує прямий зв'язок між віковими змінами, що виникали природно й характером перебігу цього захворювання. Крім того, запалення, ендотеліальна дисфункція і місцева активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) спону-

кають до розвитку легеневої гіпертензії (ЛГ), що є одним із механізмів формування ХЛС [5–7].

У терапії ХОЗЛ, залежно від стадії, перебігу та активності запального процесу використовують бронхолітики, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) II (телмісартан, ірбесартан та інші) та, при необхідності, антимікробні засоби тощо. На тлі прийому БРА II телмісартану й ірбесартану кашель і ангіоневротичний набряк, властиві інгібіторам АПФ, практично не зустрічаються [3, 7].

“Ко-Ірбесан” – це препарат, що містить БРА II – ірбесартан і тiazидовий діуретик – гідрохлортiazид. Ірбесартан блокує всі дії ангіотензину II (АII), що забезпечує рецептор (підтип АТ1) селективної дії. Ірбесартан не пригнічує АПФ-кініназу II – фермент, який генерує АII та трансформує брадикінін у неактивні метаболіти. Ми маємо достатній досвід його використання [7], але у хворих на ХОЗЛ при формуванні ХЛС наростаюча гіперкапнія знижує периферичний судинний опір, що призводить до венозного застою й переміщення рідини з судинного русла в тканини [3–6]. При цьому зниження ефективної циркуляції крові стимулює продукцію реніну і підвищує секрецію вазопресину, що сприяє затримці іонів натрію і води, зменшенню діурезу та розвитку набряку в цих хворих. У зв'язку з цим, використання препарату “Ко-Ірбесан” у хворих на ХОЗЛ з ЛГ, на наш погляд, є своєчасним. Йому властива антигіпертензивна дія, так як має вазодилататорні та діуретичні властивості й розглядається багатьма авторами як препарат із серцево-судинною та нефропротекторною спрямованістю [8–10].

Метою роботи стало порівняння антигіпертензивної дії препаратів “Телмісартан” і “Ко-Ірбесан” у хворих на ХОЗЛ з ЛГ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У терапевтичному відділенні ДКЛ ст. Харків у 2011–2013 рр. під спостереження перебувало 65 хворих на ХОЗЛ з ЛГ. Середній вік пацієнтів склав (62±3) року. Всі хворі одержували бронхолітичні, антикоагулянтні, дезагрегантні, метаболічні лікарські засоби та БРА II – телмісартан 80 мг на добу, але пацієнти другої групи (25 чоловік) одержували замість телмісартану препарат “Ко-Ірбесан” 150 мг/12,5 мг на добу. Обидві групи хворих на ХОЗЛ з ЛГ були порівняні за статтю, віком, клініко-функціональною формою ХОЗЛ. Усім пацієнтам проводили загальноприйнятні клініко-лабораторні й інструментальні методи дослідження. Систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) оцінювали за допомогою доплероЕХОКГ. Визначали об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФV₁). Стан газового складу крові оцінювали за показниками рСО₂ і рО₂ в артеріальній крові. Рівень ендотеліну-1, циклічних нуклеотидів та цитокінів визначали імуноферментним методом. Вміст загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької

щільності (ЛПНЩ) визначали за А. Н. Климовим (1999) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На тлі проведеної терапії у всіх хворих відзначалося значне поліпшення загального стану, тобто зменшилася, а у деяких пацієнтів зникла задишка, кашель, вільно стало відходити мокротиння, що супроводжувалося збільшенням порога перенесення фізичних навантажень без помітного для хворого приросту ЧСС. Крім того, зменшувалася слабкість і нездужання. Стан компенсації супроводжувався позитивними змінами СТЛА та ЧСС як в першій, так і другій групах спостереження, але в другій групі цей показник відповідав нормі, що представлено на рисунку 1.

Позитивні зміни тиску в легеневої артерії та ЧСС супроводжувались змінами ліпідів та ліпопротеїнів, що представлено на рисунку 2.

У першій, порівняно з другою групою спостереження, проведене лікування супроводжувалося зни-

женням рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ, що підтверджує антиатерогенну дію телмісартану. Лікування хворих на ХОЗЛ з ЛГ другої групи не призвело до істотних змін у спектрі ліпідів і ліпопротеїнів.

Показники РАС і вміст електролітів натрію й калію в сироватці крові представлено в таблиці 1 та рисунку 3.

Зміни показників РААС на тлі проведеної терапії свідчать, що свої ефекти ці препарати реалізують через вплив на РААС, де депресорна роль АІІ є головною. Це підтверджується зниженням рівня АІІ і альдостерону як у першій, так і у другій групах спостереження. Вміст іонів натрію і калію у сироватці крові в обох групах спостереження за період стаціонарного лікування практично не змінювався.

Поліпшення клініко-функціональних проявів у хворих на ХОЗЛ з ЛГ супроводжувалося змінами стану циклічних нуклеотидів, що представлено на рисунку 4.

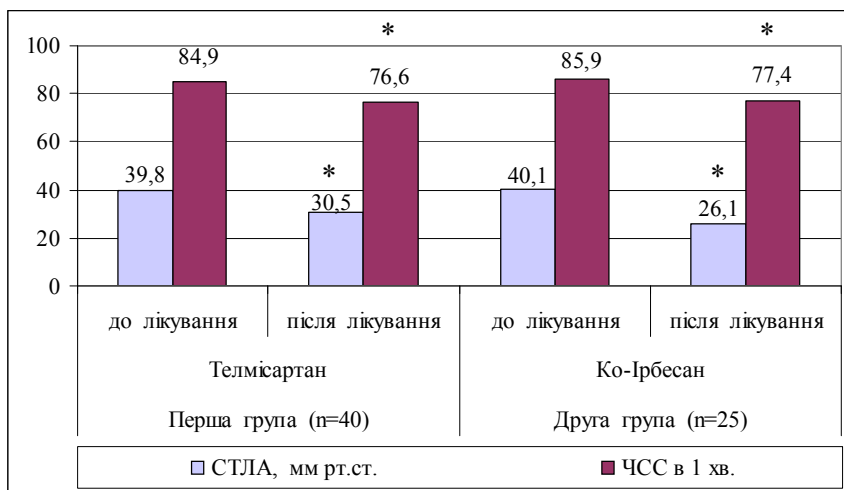


Рис. 1. Зміни СТЛА та ЧСС у хворих на ХОЗЛ з ЛГ під впливом БРАІІ.
Примітка. * – $p < 0,05$ – відмінності достовірні порівняно з даними до лікування (тут та на рисунках 2–5, в таблицях 1, 2).

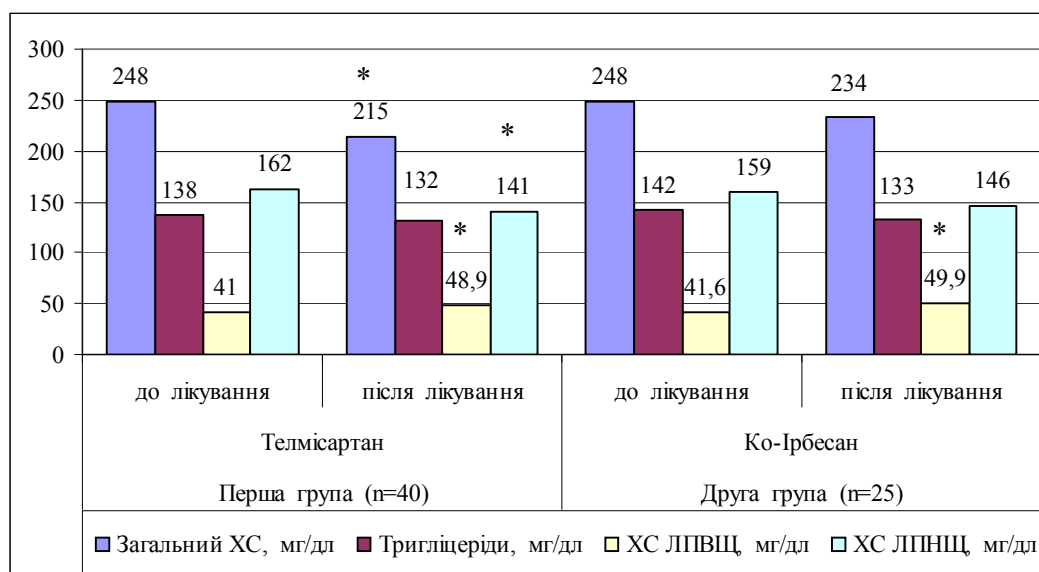


Рис. 2. Зміни вмісту ліпідів у сироватці крові в хворих на ХОЗЛ з ЛГ під впливом БРАІІ.

Таблиця 1. Показники РААС і вміст калію й натрію у сироватці крові під впливом БРАІІ (M±m)

Показник	Перша група (n=40)		Друга група (n=25)	
	Телмісартан		Ко-Ірбесан	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ренін, нг/мл/год ⁻¹	8,42±1,14	4,22±1,10 *	7,59±1,17	4,18±1,11 *
Ангіотензин II, нг/мл	19,40±1,5	11,02±1,6 *	18,4±2,2	10,05±1,7 *
Альдостерон, нг/мл	328,0±30,6	182,9±20,5 *	313,4±21,4	202,3±33,8 *
Натрій, ммоль/л	143,5±2,2	136,1±3,60	142,6±2,3	141,8±3,24
Калій, ммоль/л	3,96±0,37	3,78±0,25	4,13±0,17	3,99±0,25

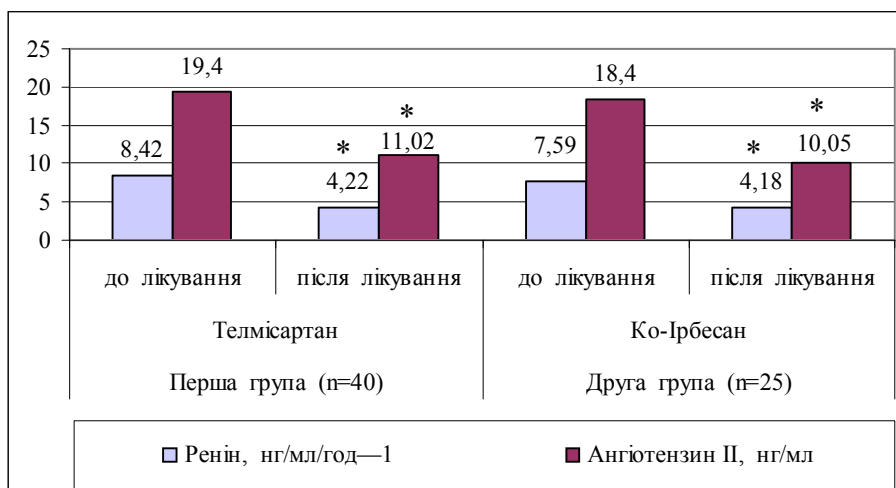


Рис. 3. Зміни показників реніну та ангіотензину II під впливом БРАІІ.

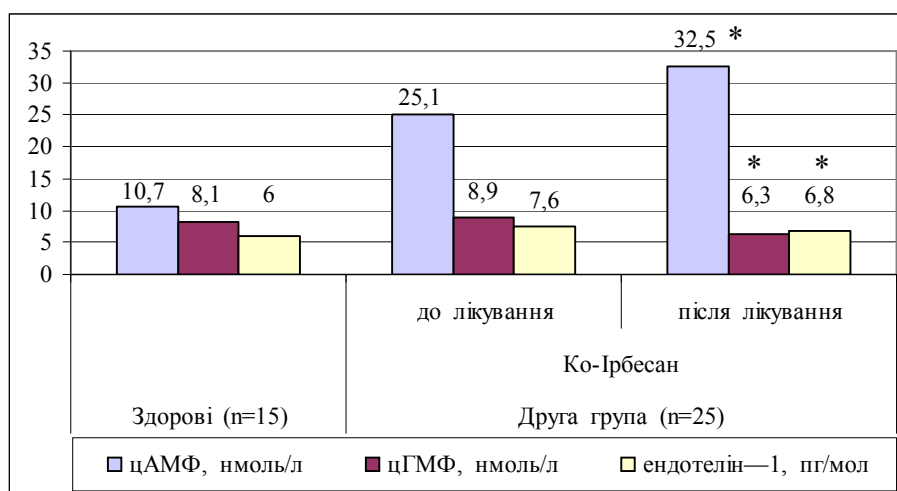


Рис. 4. Зміна стану циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХОЗЛ з ЛГ під впливом БРАІІ.

Таким чином, зміни стану циклічних нуклеотидів та ендотеліну-1 після проведеного лікування опосередковано підтверджують про зростання активності оксиду азоту, що викликає релаксацію судин та супроводжує зниження рівня СТЛА як у першій, так і у другій групах спостереження.

Вірогідне зменшення тиску у легеневій артерії дозволяє припустити, що ці лікарські засоби знімають пресорні ефекти АІІ та позитивно впливають на вентиляційну функцію бронхів і легень, що представлено в таблиці 2.

Поліпшення функції зовнішнього дихання та газового складу крові у хворих на ХОЗЛ з ЛГ супроводжувалось деякими змінами цитокінового профілю, що представлено на рисунку 5.

Таким чином, наведені в таблицях та рисунках цифрові дані свідчать, що препарати "Телмісартан" і "Ко-Ірбесан" свій вплив реалізують через механізми РААС, циклічних нуклеотидів, ендотеліну, що сприяло відновленню функції ендотелію і зниженню тиску в легеневій артерії у хворих на ХОЗЛ з ЛГ. Ці гемодинамічні та метаболічні зміни сприяли пригніченню

Таблиця 2. Показники ОФВ₁ і газового складу крові у хворих на ХОЗЛ з ЛГ під впливом БРАІІ (M±m)

Показник	Перша група (n=40)		Друга група (n=25)	
	Телмісартан		Ко-Ірбесан	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ОФВ ₁ , % до належного	50,9±2,43	69,5±2,24 *	50,2±3,17	71,3±2,82 *
PO ₂ , мм рт. ст.	70,4±5,15	81,2±3,32 *	66,1±3,28	82,5±3,52 *
PCO ₂ , мм рт. ст.	41,0±2,45	37,2±2,41	40,8±2,08	30,4±2,19

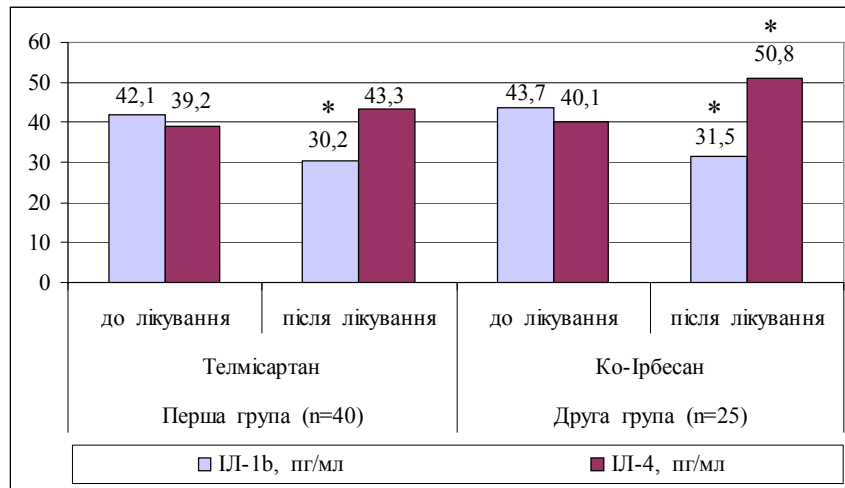


Рис. 5. Зміни цитокінів у хворих на ХОЗЛ з ЛГ під впливом БРАІІ.

активності запалення та поліпшенню функції бронхів. Про це свідчать показники цитокінового профілю.

ВИСНОВКИ 1. Застосування препаратів “Телмісартан” і “Ко-Ірбесан”, що містять БРАІІ, у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ з ЛГ супроводжувалося зниженням тиску в легеневій артерії та поліпшенням клінічних проявів цього захворювання.

2. Зазначені позитивні клінічні та гуморальні зміни створюють позитивні умови для більш якісного функціонування серцево-судинної і дихальної систем у хворих на ХОЗЛ з ЛГ. Все це гальмує процес формування ХЛС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *Chest*. – 2005. – № 128 (4). – P. 2640–2646.
- Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study / V. Peinado, S. Santos, J. Ramirez [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – № 20. – P. 332–338.
- Погорелов В. М. Серцева недостатність у хворих з хронічним легеневим серцем і її терапія / В. М. Погорелов, В. В. Брек, С. В. Денисова [та ін.] // *Український медичний альманах*. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 126–128.
- Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S. H. Li, M. V. Badiwala [et al.] // *Circulation*. – 2002. – № 105 (16). – P. 1890–1896.
- 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.
- 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.
- Погорелов В. Н. 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.
- Сиренко Ю. Н. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: время оценки реальных результатов / Ю. Н. Сиренко // *Здоров'я України*. – 2012. – С. 49–50.
- Денисова С. В. Хронічне легеневе серце і терапія набрякового синдрому / С. В. Денисова, І. О. Ярошенко, В. М. Погорелов [та ін.] // *Медицина транспорту України*. – 2009. – № 2 (30). – С. 43–46.
- Погорелов В. Н. Влияние торасемида, используемого в комплексной терапии, на нефрогенную гипертензию у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / В. Н. Погорелов, В. В. Брек, С. В. Денисова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая медицина*. – 2012. – № 3 (56). – С. 124–128.

Отримано 04.04.13