

К.В.Рихліцька, Л.Д.Тодоріко

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРЕПАРАТАМИ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. М.Ю. Коломоєць)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** У роботі представлено особливості стану окислювально-антиокислювальної системи, морфофункціональні властивості еритроцитів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень із супутньою артеріальною гіпертензією та оцінку ефективності

застосування амлоприлу впродовж 16-денного лікування.

**Ключові слова:** хронічні обструктивні захворювання легень, антагоністи кальцієвих каналів, артеріальна гіпертензія.

**Вступ.** У лікуванні загострень хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) важливе значення в осіб літнього та старечого віку має контроль супутньої патології, яка часто декомпенсується на фоні розвитку чи посилення гіпоксії [2]. Активізація та поглиблення процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), що відіграє не останню роль у прогресуванні патології, призводить до токсичного впливу метаболітів на міокард, стінку бронхів, поглиблює ішемічні зміни [4]. Антагоністи кальцію (АК) є препаратами вибору при лікуванні АГ на фоні ХОЗЛ, оскільки, зі здатністю розширювати артерії великого кола кровообігу, володіють й властивостями бронходилататорів, тим самим покращують вентиляцію легень, а також знижують тиск у системі легеневого кровотоку [3]. Препарат, що вдало поєднує високу ефективність та безпечність з унікальними фармакокінетичними властивостями - амлоприл, період напіввиведення його становить у середньому 35-50 год, що створює можливість реального терапевтичного "захисту" хворого впродовж усієї доби та в період максимального ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт) – у ранні ранкові години. Дигідропіридинові похідні АК можуть викликати вивільнення оксиду азоту з ендотелію судин, посилюють вивільнення брадикініну, що сприяє антигіпертензивному та антитромботичному ефектам [3].

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив препарату „Амлоприл-Дарниця” на антиоксидантний статус сироватки крові та показники морфофункціонального стану еритроцитів у хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ на тлі хронічної ІХС, обґрунтувати доцільність застосування цього препарату в обстежуваних груп хворих.

**Матеріал і методи.** Обстежено 32 пацієнти літнього віку, що хворіють на ХОЗЛ із супутньою АГ на тлі ІХС. Обстежувані пацієнти розподілені на групи: перша група – хворі на ХОЗЛ у кількості 15 осіб, в яких на момент обстеження не виявлено маніфестації супутньої патології, друга група – хворі на ХОЗЛ із супутньою АГ на тлі ІХС - 17 осіб, третя група – 12 практично здорових осіб. Пацієнтів другої групи розподілено на підгрупи А - в яких проводилося базисне ліку-

вання; та Б – базисне лікування із включенням до схеми препарату амлоприл у дозі 5 мг на добу. Використовували клініко-лабораторні (біохімічні), інструментальні (рентгенографія ОГК, комп'ютерна спірографія, ЕКГ, ехоКГ) та спеціальні біохімічні методи дослідження (визначення ПОЛ та антиоксидантного стану сироватки крові, фільтраційні методики для вивчення оцінки морфофункціонального стану еритроцитів) в обстежуваних груп хворих. Середній вік хворих склав 68±3,65 року, серед них жінок було 14 осіб та 18 осіб чоловічої статі. У хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ на тлі ІХС оцінювали динаміку кашлю, задишки, кількість нападів ядухи, болю в грудній клітці, серцебиття. Проводили моніторинг АТ, ЧСС, показників функції зовнішнього дихання. Спостереження за пацієнтами вели впродовж 16±3 дні.

Проведено аналіз показників, активізації процесів ПОЛ та інтенсивності протирадикального захисту. Ступінь процесів ПОЛ оцінювали за рівнем первинних та вторинних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів: малонового альдегіду еритроцитів та плазми крові (МА) дієнових кон'югат (ДК), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), за методикою Ю.А.Владимирова, О.Г.Арчакова. Рівень протирадикального захисту вивчали за показниками рівня глутатіону відновленого (ГВ), титраційним методом О.В.Травіної в модифікації І.Ф.Мешишена, І.В.Петрової. Активність глутатіонзалежних ферментів - глутатіонпероксидази (ГП), вивчали – за методом І.Ф. Мешишена. Активність ферментів сироватки крові розраховували на Іг гемоглобіну (Hb), який визначали гемоглобінціанідним методом (використовувався набір "Біолар"). Функціональний стан еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації: індекс деформабельності (ІД) визначали модифікованим методом Tannert і Lux у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової; відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) визначали за методом О.Ф.Пирогової, В.Д.Джорджикія в модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Спостерігалася позитивна динаміка АТ. Зокрема, до 15 дня прийому амлоприлу, у добовій дозі

5 мг, досягнуто цільових рівнів АГ. Аналіз отриманих результатів дослідження свідчать про суттєву інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), у першій та другій групах пацієнтів. При аналізі первинних продуктів ВРОЛ виявили суттєве зростання показника ІЗП (табл.1), особливо у II групі хворих (до лікування) де він становив  $7,75 \pm 1,2$  мкмоль/л, що порівняно з показником у першій групі більше в 1,2 раза, а щодо групи практично здорових осіб цей показник зростає у 5,5 раза. У динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ на тлі ІХС, що приймали препарат амлоприл, виявилася тенденція до зменшення вмісту ПЗ у сироватці крові ( $3,67 \pm 0,12$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ )) у 1,1 раза в порівнянні з групою хворих, що приймали базисне лікування. Меншою мірою зростали показники рівня ДК. У пацієнтів II групи, в динаміці лікування виявлено, що в осіб, які приймали базисне лікування, рівень ДК становив  $1,92 \pm 0,98$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), що в 1,04 раза більше в порівнянні з пацієнтами підгрупи, яким до базисного лікування введено препарат амлоприл ( $1,83 \pm 0,23$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ )). Значного зростання зазнали кінцеві показники ВРОЛ, а саме МА плазми та еритроцитів. Аналіз результатів дослідження свідчить про суттєве підвищення вмісту МА в крові в пацієнтів I та II груп (табл.1). Вміст МА плазми в пацієнтів II групи (до лікування) відносно показників групи I

збільшується в 1,5 раза і становить  $5,85 \pm 0,18$  мкмоль/л. У динаміці лікування встановлено зменшення показника МА плазми в 1,6 раза в групі пацієнтів, яким до базисної терапії включено препарат амлоприл щодо контрольної групи осіб і він відповідно становив  $1,33 \pm 0,12$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи МА еритроцитів виявилось, що у хворих II групи цей показник (до лікування) становить  $2,1 \pm 0,26$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), що перевищує аналогічний показник у пацієнтів I групи в 1,2 раза ( $1,88 \pm 0,26$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ )). Рівень МА еритроцитів у пацієнтів підгрупи В II групи становив  $1,12 \pm 0,13$  мкмоль/л, що в 1,3 раза менше в порівнянні з підгрупою А тієї ж групи. Виявлено, що в обох групах хворих ці показники не поверталися до відповідної норми.

Отже, гіпоксія при ХОЗЛ є однією з головних причин активації процесів ВРОЛ та ПОЛ із розвитком оксидативного стресу та, ймовірно, є зв'язувальним елементом між механізмами прогресування ХОЗЛ та АГ поряд із ендотеліальною дисфункцією.

Одночасно з інтенсифікацією ВРОЛ у пацієнтів відмічено дисбаланс у системі глутатіонової ланки протирадикального захисту. На це вказує вірогідне зменшення вмісту ВГ (табл.1). У сироватці крові осіб II групи (до лікування) активність ГВ становила  $1,46 \pm 0,15$  мкмоль/л/гНб

**Таблиця 1**  
**Показники оксидантно-протиоксидантного статусу сироватки крові хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ у динаміці лікування ( $M \pm m$ )**

Показники	Група 1	Група 2			Група 3
		До лікування	Підгрупа А	Підгрупа Б	
ПЗ(ізолювані подвійні зв'язки) мкмоль/мл крові	$6,08 \pm 0,76$	$7,75 \pm 1,2$	$4,18 \pm 1,2$	$3,67 \pm 0,12$	$1,21 \pm 0,11$
ДК(дієнові кон'югати) мкмоль/мл крові	$1,92 \pm 0,98$	$2,1 \pm 0,81$	$1,92 \pm 0,98$	$1,83 \pm 0,23$	$0,56 \pm 0,12$
МА(малоновий альдегід) плазми, ммоль/л	$6,74 \pm 0,18$	$5,85 \pm 0,18$	$3,85 \pm 1,12$	$1,33 \pm 0,12$	$1,98 \pm 0,12$
МА (малоновий альдегід) еритроцитів, ммоль/л	$1,88 \pm 0,26$	$2,1 \pm 0,26$	$1,52 \pm 1,32$	$1,12 \pm 0,13$	$0,98 \pm 0,12$
ГВ(глутатіон відновлений), мкмоль/л/гНб	$3,30 \pm 0,15$	$1,46 \pm 0,15$	$4,68 \pm 0,15$	$5,78 \pm 0,10$	$6,21 \pm 0,14$
ГП(глутатіон пероксидаза), нмоль/л/гНб	$227,34 \pm 21,2$	$189,45 \pm 20,2$	$203,52 \pm 22,8$	$233,05 \pm 20,4$	$276,45 \pm 23,0$

**Таблиця 2**  
**Показники морфофункціонального стану еритроцитів у хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ у динаміці лікування ( $M \pm m$ )**

Показники	Група 1	Група 2			Група 3
		До лікування	Підгрупа А	Підгрупа Б	
ВВЕС (відносна в'язкість еритроцитарної суспензії), у.о.	$2,1 \pm 0,02$	$2,7 \pm 0,03$	$1,85 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,03$	$1,5 \pm 0,07$
ІДЕ (індекс деформальності еритроцитів), у.о.	$1,5 \pm 0,02$	$1,2 \pm 0,03$	$1,4 \pm 0,04$	$1,8 \pm 0,06$	$1,9 \pm 0,03$

Примітка. Відмінності вірогідні по відношенню до групи практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ), відмінності вірогідні по відношенню до групи. Група 1 – хворі на ХОЗЛ. Група 2 – хворі на ХОЗЛ із супутньою АГ. Підгрупа А – базисна терапія ХОЗЛ та АГ. Підгрупа Б – базисна терапія із застосуванням препарату „амлоприл-Дарниця”. Група 3- практично здорові.

( $p < 0,05$ ), що майже у 2 рази менше порівняно з показниками пацієнтів із I групи. Відновлений глутатіон, який є головним джерелом еквівалентів для регуляції окиснювального статусу клітини, суттєво зменшувався. Слід відзначити, що вміст ВГ знижувався адекватно в міру зростання та декомпенсації інтенсивності вільнорадикальних процесів.

Встановлено нерівномірне підвищення активності глутатіонзалежних ферментів в обстежуваних груп хворих і зокрема ГП (табл.1). Так, в осіб I групи виявлено зростання активності цього ферменту ( $227,34 \pm 21,2$  нмольГВ за хв/1гHb ( $p < 0,05$ )) що в 1,2 рази є вищим у порівнянні з показниками сироватки крові групи II до проведення лікування. Цей факт може свідчити на користь того, що в осіб літнього віку на ХОЗЛ із супутньою АГ на тлі ІХС відбуваються незворотні втрати глутатіону. Аналізуючи показники протирадикального захисту в динаміці лікування хворих підгруп А та Б, виявилось, що в пацієнтів які приймали препарат амлоприл, є тенденція до підвищення активності глутатіонзалежних ферментів, а саме ГП у порівнянні з групою хворих II групи, які отримували базисне лікування майже в 1,2 рази ( $233,05 \pm 20,5$  нмоль ГВ за хв/1гHb ( $p < 0,05$ )). Поряд із корекцією підвищеного АТ, зменшення токсичного впливу продуктів ПОЛ на міокард, зниження інтенсивності процесів ВРОЛ сприяє покращанню бронхіальної прохідності, вентиляційної здатності легень, що полегшує контроль супутньої патології. Процеси ПОЛ впливають на структуру та бар'єрні властивості клітинних мембран, порушують їх нормальне функціонування. Модифікуючий вплив продуктів ПОЛ реалізується вазоконстрикцією артерій і підвищенням загального периферійного опору. У цьому полягає участь оксидативного стресу в патогенезі прогресування АГ при ХОЗЛ.

Гіпоксія у хворих на ХОЗЛ може призвести до підвищення артеріального тиску за рахунок негативних впливів на функцію ендотелію через гемодинамічний та оксидативний стрес шляхом пошкодження ендотеліоцитів та, як наслідок, зменшення продукції оксиду азоту. Доведено, що порушення мікроциркуляції у хворих на ХОЗЛ призводять до істотних порушень системної та легеневої гемодинаміки [4].

Функціональний стан еритроцитів оцінювався за показниками індексу деформабельності (ІД), відносною в'язкістю еритроцитарної суспензії (ВВЕС). Результати дослідження морфофункціонального стану еритроцитів за допомогою фільтраційних методів показали, що у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ із супутньою АГ на тлі ІХС основні параметри, які характеризують реологічні властивості крові в період вираженого загострення суттєво змінені (табл.2). У хворих II групи (до лікування) ІДЕ в 1,2 рази нижчий щодо хворих I групи і склав  $1,2 \pm 0,03$  у.о. ( $p < 0,05$ ). При порівнянні показників ІДЕ в пацієнтів II групи підгрупи А та Б були різними. Виявилось, що

в пацієнтів, яким поряд із базисною терапією призначали амлоприл, ІДЕ вищий у порівнянні з підгрупою А і становив  $1,8 \pm 0,06$  у.о. ( $p < 0,05$ ). Показник ВВЕС у групі II-А підгрупи становив  $1,4 \pm 0,04$  у.о. ( $p < 0,05$ ), і був меншим, ніж у пацієнтів, які приймали базисну терапію.

Отже, в умовах інтенсифікації процесів ПОЛ, наростання явищ декомпенсації протирадикальної системи захисту у хворих на ХОЗЛ із супутньою ІХС та АГ призводить до змін морфофункціональної організації мембран еритроцитів, зниження кровотоку, і, як наслідок, зменшення вентиляційно-перфузійного співвідношення. Амлоприл, як препарат гемодинамічної дії, не має прямого впливу на покращання показників ФЗД і оксигенації крові. Вазодилатаційно-перфузійні ефекти препарату опосередковані його дією на системну гемодинаміку, перш за все на зниження легеневої гіпертензії, що позитивно впливає на механіку дихання та призводить до покращання газового складу крові. Застосування до схем лікування препарату амлоприл, який володіє вазоселективним, вазодилатуючим ефектами, сприяє покращанню мікроциркуляції, знижує артеріальну гіпоксемію, збільшує показники ІДЕ, зменшенням ВВЕС. Зниження артеріальної гіпоксемії сприяє підвищенню порогу окиснювального гемолізу, що вносить позитивні корективи у встановлений нами на попередніх етапах дослідження дисбаланс системи протирадикального захисту.

#### Висновки

1. Амлоприл у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень сприяє зниженню інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів, зростанню вмісту глутатіону відновленого, встановленню рівноваги в системі глутатіонзалежних ферментів, зокрема глутатіонпероксидази, що забезпечує ефективну діяльність основних рецепторів клітинних мембран, вентиляційну здатність легень та вентиляційно-перфузійне співвідношення.

2. Зростання здатності еритроцитів до деформації, зниження відносної в'язкості еритроцитарної суспензії в динаміці лікування амлоприлом відбувається через вазодилатаційний ефект та покращання ендотеліальної функції.

3. Застосування препарату амлоприл для лікування хворих на хронічні обструктивні захворювання легень із супутньою артеріальною гіпертензією в добовій дозі 5 мг зменшує ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним напрямом у вивченні препарату амлоприл-Дарниця слід відмітити їх вплив на функціональний стан ендотелію, що набуває особливої актуальності у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень з поєднаними захворюваннями, оскільки ІХС є одним із чинників дисфункції ендотелію, у той же час гіпоксія, що супроводжує обструктивні захворювання, призводить до посилення ендотеліальної дисфункції.

### Література

1. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Антагонисты кальция пролонгированного действия в лечении артериальной гипертензии // Рос.мед.ж. – 2004.- Т. 10, №10.-С. 14-15.
2. Маколкин В.И. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии // Рос.мед.ж.- 2005.- Т.11, №9.-С. 10-12.
3. Фещенко Ю.И. Проблемы хронических obstructивных заболеваний легких// Укр. пульмонол.ж.-2004.- №1.-С.5-10.
4. Matsuda F, Sugahara K, Sugita M, et al. Comparative effect of amrinone, aminophylline and diltiazem on rat airway smooth muscle // Acta Anaesthesiol. Scand.- 2006.- Vol.44,№6.-P 76.

### **PATHOGENETIC SUBSTANTIATION TO CORRECT ARTERIAL HYPERTENSION BY CALCIUM CANALS ANTAGONISTS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES**

*K.V.Ryhlits'ka, L.D.Todoriko*

**Abstract.** The research presents the specific characteristics of the condition of the oxidative-antioxidative system, the morphofunctional properties of the erythrocytes in patients with chronic obstructive lung diseases with concomitant arterial hypertension and an estimation of the efficacy of the estimation of using amloprylum during 16 days of treatment.

**Key words:** calcium canals antagonists', chronic obstructive lung diseases, arterial hypertension.

Рецензент – проф. О.І.Волошин

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №1.- P.75-78

Надійшла до редакції 7.11.2006 року