

УДК 616.12.-099.72.-058.84-073

*В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегина, В.В. Брек, Л.П. Балагова, Е.П. Маслова,  
К.А. Василевский*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, МЕСТО В ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ**

У 50 больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ишемической болезнью сердца, получавших в комплексной терапии дилтиазем (группа сравнения) и амлодипин (основная группа), изучали показатели легочной гемодинамики, ренин-ангиотензиновой системы, эндотелина-1, иммуновоспалительного процесса и липидного обмена. Сравнительный статистический анализ показал, что у больных основной группы отмечалось достоверное снижение ренина, ангиотензина II, эндотелина-1, липидного спектра и провоспалительных цитокинов, также отмечался стабильный антигипертензивный и антиишемический эффект в отличие от больных группы сравнения.

**Ключевые слова:** *хронические обструктивные заболевания легких + ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия, дилтиазем, амлодипин.*

Легочная и артериальная гипертензии (АГ) у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) имеют причинно-следственную связь в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнения – сердечной недостаточности (СН) [1, 2]. Возникновение у больных ХОЗЛ различных системных ответов обусловлено активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем (РАС), которые осуществляют регуляторные влияния через мембранно-ассоциированные рецепторы миокарда и легких [3]. Следовательно, легочная и системная вазоконстрикция, гипергемокоагуляция и изменения в тубулярной системе почек являются важной частью патогенетического кольца, на которое необходимо целенаправленно влиять, применяя лекарственные средства с широким спектром действия. Таким широким спектром обладают антагонисты кальция (АК). Особое место среди АК занимает амлодипин, применение которого у больных АГ и ИБС позволило достичь определенного клинического результата [4–7].

Амлодипин – антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда III поколения, блокирует медленные кальциевые каналы и препятствует внутриклеточной ги-

перкальциемии и сокращению гладкомышечных волокон, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, обладает сбалансированным нормализующим влиянием на NO-систему, оказывает сосудорасширяющее действие, при этом не влияет на частоту сердечных сокращений (ЧСС) [8]. Амлодипин обладает длительным действием, что позволяет применять его 1 раз в сутки. При приеме препарата максимальная концентрация в крови достигается через 6–12 часов. Стабильная концентрация достигается через 7–8 дней приема препарата. В лечении больных ИБС, АГ, АВ-блокадой II–III степени, заболеванием периферических артерий амлодипин имеет первостепенное значение, в то время как дилтиазем при АВ-блокаде II–III степени противопоказан. Амлодипин – препарат с выраженным антиангинальным эффектом, достоверно снижает частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии. Он стабилизирует клеточные мембраны, препятствует проникновению свободного холестерина в стенку сосудов, а также блокирует кальциевые каналы тромбоцитов, уменьшая их агрегацию. Отличает его от других АК то, что он не влияет на ЧСС, возрастание которой в период физической нагрузки является провоцирующим моментом

© В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегина, В.В. Брек и др., 2016

развития локальной ишемии, что подтверждает многоцентровое исследование CAPЕ [5]. Кроме этого, данный препарат может быть дополнительно включен наряду с  $\beta$ -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и диуретиками в терапию СН [6], при которой общая сердечно-сосудистая летальность, частота развития острого инфаркта миокарда и прогрессирования ИБС были значительно ниже, чем при применении других АК. Амлодипин положительно влияет на почечную гемодинамику, увеличивает почечный кровоток, повышает скорость клубочковой фильтрации, снижает сопротивление сосудов почек. Препарат обладает выраженной нефропротекторной активностью, замедляет прогрессирование диабетической нефропатии [9]. Известно, что амлодипин эффективно снижает уровень АГ у больных ХОЗЛ, вызывает дилатацию сосудов малого круга кровообращения, уменьшая выраженность легочной гипертензии [10, 11].

Цель данной работы – оценка антигипертензивного и антиишемического эффектов амлодипина в терапии больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 50 больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС в возрасте ( $55 \pm 5$ ) лет, преимущественно мужчины трудоспособного возраста. Всем больным проводилась комплексная терапия, включающая антибактериальные, противовоспалительные, муколитические и отхаркивающие средства, при необходимости добавляли бронхолитики. Больные 1-й группы (21 чел.) дополнительно к общепринятой терапии получали дилтиазем (диакордин) 90 мг 2 раза в сутки [7]. Больным 2-й

группы (29 чел.) дополнительно назначали амлодипин в суточной дозе 10 мг в сутки. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-функциональной форме и тяжести заболевания. Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали по суточному мониторингу ЭКГ. Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали с помощью ЭхоКГ, среднее давление в легочной артерии (СДЛА) – с помощью ДопЭхоКГ. Показатели РАС, эндотелина-1, цитокинов определяли иммуноферментным методом.

**Результаты и их обсуждение.** На фоне проведенной комплексной терапии с включением амлодипина у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й отмечалось улучшение общего состояния: значительно уменьшились одышка, слабость, сердцебиение в области сердца. Уменьшились интенсивность, продолжительность и частота возникновения ангинозного синдрома. Отмечалось увеличение порога переносимости физической нагрузки без заметного прироста ЧСС. Показатели СДЛА и ЧСС у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС представлены на рис. 1.

Изменение гемодинамики на фоне комплексной терапии с включением АК способствовало изменению состояния РАС и эндотелина-1, что косвенно подтверждает повышение концентрации оксида азота, который вызывает релаксацию сосудов (рис. 2).

Изменение показателей РАС на фоне терапии АК свидетельствует, что препараты реализуют свои эффекты через механизм релаксации сосудов. Снижение уровня эндотелина-1, особенно во 2-й группе, есть тому подтверждение.

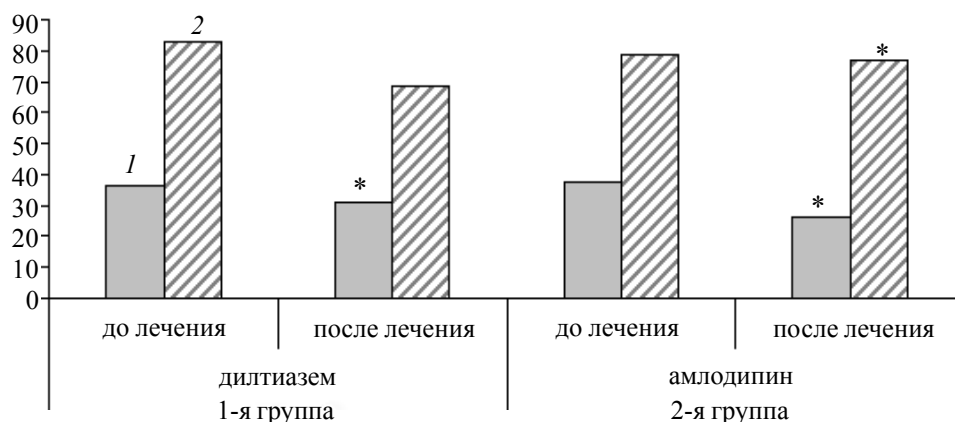


Рис. 1. Изменение показателей СДЛА, мм рт. ст. (1), и ЧСС в 1 мин (2) у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС под влиянием антагонистов кальция.

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

Здесь и на рис. 2–4

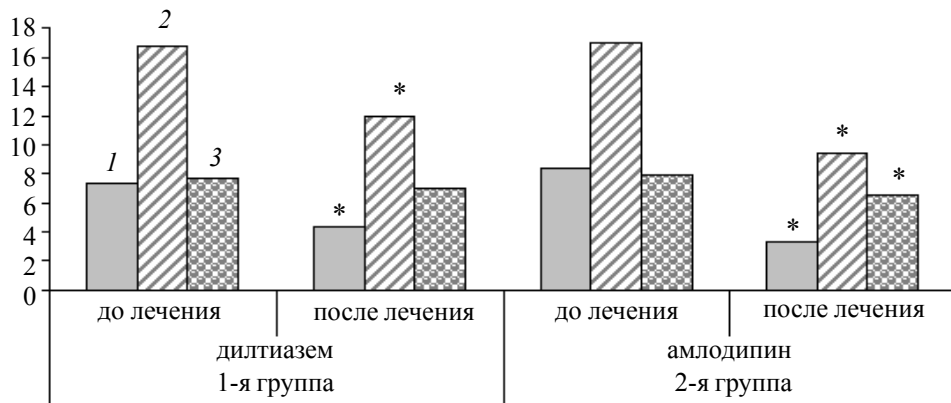


Рис. 2. Изменения показателей ренина, нг/мл/ч-1 (1), ангиотензина II, нг/мл (2), и эндотелина-1, пг/мл (3) в сыворотке крови больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС под влиянием антагонистов кальция

Снижение давления в легочной артерии и улучшение клинического течения заболевания у больных ХОЗЛ в сочетании ИБС сопровождалось изменением профиля цитокинов (рис. 3).

повышению уровня ХС ЛПВП, особенно во 2-й группе наблюдения (рис. 4).

Таким образом, комплексная терапия с включением АК создает условия для снижения СДЛА – основного фактора развития

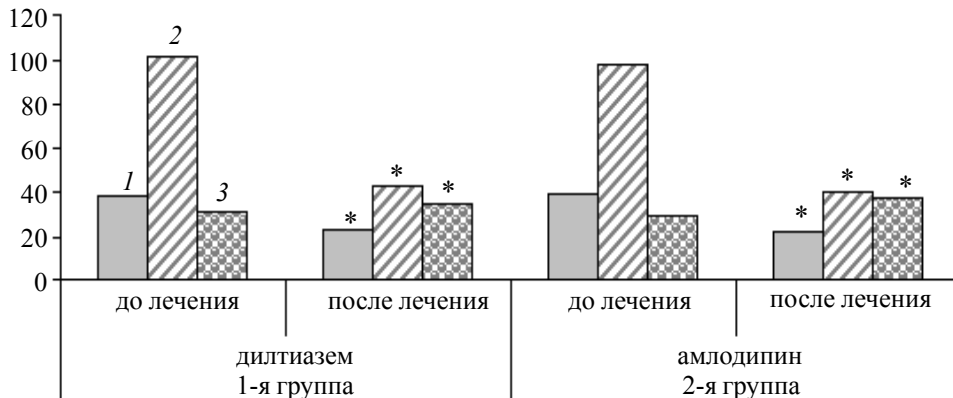


Рис. 3. Содержание цитокинов ИЛ-1β, пг/мл (1), ФНО-α (2) и ИЛ-4 (3), пг/мл, в сыворотке крови больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС под влиянием антагонистов кальция

В сыворотке крови больных до лечения был отмечен дисбаланс профиля цитокинов. После проведенного лечения отмечалось достоверное снижение ИЛ-1β, ФНО-α и повышение ИЛ-4, особенно во 2-й группе наблюдения. Это свидетельствует о том, что проводимая терапия создала благоприятные условия для снижения легочной гемодинамики и способствовала подавлению иммуновоспалительного процесса у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС.

В сыворотке крови больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС до лечения отмечалось повышение общего ХС, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП. Проведенное комплексное лечение с включением АК способствовало снижению уровня общего ХС, ХС ЛПНП и

атеросклероза и, как следствие, ИБС у больных ХОЗЛ. Динамика изменения показателей на рис. 1-4 является тому подтверждением.

#### Выводы

1. Включение антагонистов кальция в комплексную терапию больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС способствовало снижению активности ренин-ангиотензиновой системы и эндотелина-1, что способствовало снижению среднего давления в легочной артерии и иммуновоспалительной активности в бронхах и легких, особенно в группе больных, принимавших амлодипин.

2. Амлодипин в терапии больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС является важным и необходимым дополнением в качестве средства сдерживания легочной и артериальной гипер-

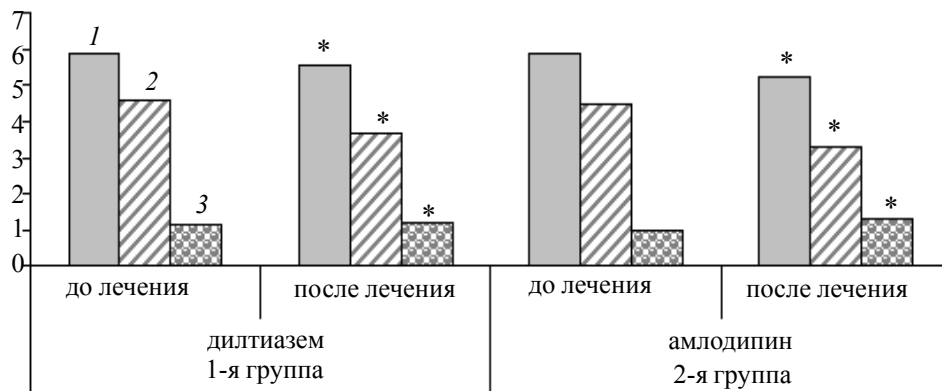


Рис. 4. Содержание липидов ОХС (1), липопротеинов ХС ЛПНП (2) и ХСНПВП (3), моль/л, в сыворотке крови больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС под влиянием антагонистов кальция

тензии как фактор формирования хронического легочного сердца у этой категории больных.

**Перспективность исследования:** изучение влияния амлодипина на ишемию миокарда у больных ХОЗЛ с ишемией миокарда.

### Список литературы

1. Латогуз І.К. Особливості, механізми та чинники синдрому взаємного ускладнення, що обумовлюють кардіопульмональну патологію / І.К. Латогуз, В.М. Погорелов, В.І. Жуков // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т. 7, № 2. – С.157–163.
2. Погорелов В.М. Місце ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів та аспекти лікування синдрому «обопільного обтяження» / В.М. Погорелов, В.В. Брикалін, С.В. Денисова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 260–264.
3. *Golgsmit S.R.* Effect of amlodipine and felodipine on sympathetic activity and baroreflex function in normal humans / S.R. Golgsmit // *Am. J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 8, № 9. – P. 902–908.
4. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber et al. // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 2022–2031.
5. *Deanfield J.* Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind circadian anti-ischemia program in Europe (CAPE Trial) / J. Deanfield, J.M. Detry, P.R. Lichtlen // *Am. J. Coll Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 1460–1467.
6. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients / R.A. Kloner, G.W. Vetrovec, B.J. Materson, M. Levenstein // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 81, № 2. – P. 163–169.
7. *Погорелов В.Н.* Влияние комбинированной терапии антагонистов кальция на гемодинамику больных хроническим легочным сердцем / В.Н. Погорелов, И.К. Латогуз, О.Д. Кучеренко // *Врачебная практика: ХГМУ.* – 2000. – № 5. – С. 73–77.
8. *Карпов Ю.А.* Фармакотерапия в кардиологии: позиции антагонистов кальция / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // *Consilium Medicum.* – 2004. – № 6. – С. 5.
9. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension / J. Lea, T. Green, L. Hebert et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165, № 8. – P. 947–953.
10. Effect of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma / D.O. Williams, P.J. Barnes, H.P. Vickers et al. // *BMJ.* – 1981. – Vol. 282. – P. 348.
11. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension / H. Chen, T. De Marco, E.A. Kobashigawa et al. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 608–616.

**В.М. Погорелов, Н.Д. Телегіна, В.В. Брек, Л.П. Балагова, Є.П. Маслова, К.А. Василевський**  
**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ**  
**І ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, МІСЦЕ В ТЕРАПІЇ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ**

У 50 хворих на хронічні обструктивні захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця, які отримували в комплексній терапії ділтіазем (група порівняння) і амлодипін (основна група), вивчали показники легеневої гемодинаміки, ренін-ангіотензинової системи, ендотеліну-1, імунізапального процесу і ліпідного обміну. Порівняльний статистичний аналіз показав, що у хворих основної групи відзначалося вірогідне зниження реніну, ангіотензину II, ендотеліну-1, ліпідного спектра та прозапальних цитокінів, також відзначалася стабілізація антигіпертензивного й антиішемічного ефектів на відміну від хворих групи порівняння.

**Ключові слова:** *хронічні обструктивні захворювання легень + ішемічна хвороба серця, легенева гіпертензія, ділтіазем, амлодипін.*

**V.N. Pogorelov, N.D. Telegina, V.V. Brek, L.P. Balagova, E.P. Maslova, K.A. Vasilevskiy**  
**RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ISCHEMIC**  
**HEART DISEASE, THE PLACE IN THERAPY OF CALCIUM ANTAGONISTS**

In 50 patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease treated in a comprehensive therapy diltiazem (comparison group) and amlodipine (main group), studied indexes of pulmonary hemodynamics, the renin-angiotensin system, endothelin-1, immuno-inflammatory process and lipid metabolism. Comparative statistical analysis showed that patients the main group noted a significant decrease of renin, angiotensin II, endothelin-1, lipid profile and proinflammatory cytokines, as well as saw stable antihypertensive and antiischemic effects than in the comparison group.

**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease + ischemic heart disease, pulmonary hypertension, diltiazem, amlodipine.*

*Поступила 28.04.16*