

ТЕРАПІЯ

<https://doi.org/10.35339/ekm.2020.87.02.03>
УДК 616.12-009-058.84-073

В.М. Погорелов, Н.Д. Телєгіна, В.В. Брек, Є.П. Маслова, К.О. Чернонос
Харківський національний медичний університет, Україна

ДЕЯКІ ЗВ'ЯЗКИ У ФОРМУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ВПЛИВ НА ЦЕЙ ПРОЦЕС АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ

Досліджували внутрішньосерцеву та центральну гемодинаміку, інтерлейкіни, рівень оксиду азоту та синтазу оксиду азоту, ендотеліну-1. Під нашим спостереженням перебували 63 пацієнти, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з артеріальною гіпертензією, які отримували комплексну терапію з пентоксифіліном, із них 32 хворим (основна група) додатково до цієї терапії включали фелодипін. Після проведеного лікування відзначалося зниження тиску в легеневій артерії та магістральних судинах, що супроводжувалось поліпшенням клінічних проявів захворювання, показників гемодинаміки, підвищенням активності синтазу оксиду азоту і зниженням рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини. Позитивна клініко-лабораторна динаміка була більше виражена в основній групі спостереження, ніж в групі порівняння. **Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, пентоксифілін з фелодипіном.

Вступ

Згідно з даними популяційних досліджень, смертність у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) пов'язана переважно із розвитком серцево-судинної патології, особливо у випадку, якщо перебіг ХОЗЛ супроводжує артеріальна гіпертензія (АГ), рівень тиску якої залежить від загострення запалення у бронхах і легенях. Зміни властивостей ендотелію є одним з механізмів порушення кровопостачання, яке залежить від вивільнення оксиду азоту (NO), роль якого полягає в релаксації судин. Але у порушених судинах синтез і біодоступність NO суттєво знижені, що проковує розвиток вазоконстрикції [1]. Відомо, що NO синтезується в ендотеліальних клітинах, макрофагах під дією ізоформ NO-синтаз (NOS), які знаходяться у кавеолах клітинних мембран. Білок кавеолін-1 зв'язується з кальмодуліном, інгібує ендотеліну (e) NOS, в той час як кальцій зв'язується з кальмодуліном і виштовхує кавеолін-1, що призводить до активації eNOS та підвищення синтезу NO. Цьому процесу спонукають ацетилхолін, брадикінін,

тромбін, серотонін, які стимулюють підвищення кальцію у клітинах, тому активність eNOS цілком залежить від вмісту кальцію [2]. Тоді як індубельна (i) NOS синтезується під впливом імуногенних та прозапальних стимулів та продукує NO у тисячі разів більше від норми. До цього процесу спонукає фермент гуанілциклаза з утворенням циклічного 3,5 гуанозинмонофосфату, який спричиняє релаксацію судин та пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів й еритроцитів. Загострення запалення пов'язані з надмірною експресією iNOS та надлишком продукції NO, що свідчить про зниження резистентності тканин до утворення тромбозу. Порушення функції ендотелію обумовлене зниженою експресією eNOS і продукцією NO, що негативно впливає на кровообіг [2–4]. У цих умовах збільшення концентрації специфічних медіаторів запалення веде до зниження циркуляції крові у малому колі кровообігу (МКК) внаслідок ендотеліальної дисфункції (ЕД) на тлі підвищення середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА) [5]. Порушення функції та структури судин

© В.М. Погорелов, Н.Д. Телєгіна, В.В. Брек та ін., 2020

вже на ранніх стадіях легеневої гіпертензії сприяє формуванню АГ, дестабілізації рівноваги між протромбогенними та антитромбогенними факторами, що підвищує ризик розвитку ангіотромбозу [6–8]. Фізіологічно ендотелій судин має антитромбоцитарні, антикоагуляційні, протизапальні, антиоксидантні та інші властивості, але їх стимулюють медіатори з вазоконстрикторним напрямком, роль яких зростає в залежності від інтенсивності запалення в системі дихання. В останні роки було доведено, що пентоксифілін в дозі 1200 мг на добу поліпшує реологічні властивості крові, що приводить до зниження загального периферичного судинного опору. Пентоксифілін справляє протизапальну та антиоксидантну дію і спонукає до зниження плазмового рівня цитокінів (ЦК), таких як фактор некрозу пухлини (ФНП- α), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та спонукає до відновлення ендотелію судин, що підтверджується 6-місячним рандомізованим плацебо-контрольованим дослідженням [9].

У хворих на ХОЗЛ, де є місце впливу СТЛА на формування системної АГ, є необхідність розширення терапії додаванням антагоністів кальцію, які практично не мали негативного впливу на функцію бронхів і паренхіму легень. Таким антагоністом кальцію з вазоселективною дією є фелодипін, який поліпшує функцію судин у зв'язку з блокуванням току іонів Ca^{2+} у клітині. Блокада метаболізму Ca^{2+} в клітинах призводить до пригнічення агрегації тромбоцитів, обумовленого порушенням синтезу проагрегантних простагландинів гладком'язових клітин судин, знижує опір кровотоку в периферичних судинах та підсилює антиагрегантні властивості крові у системі МКК. Крім того, фелодипіну притаманні помірні натрійуретичні та діуретичні ефекти, його біодоступність становить приблизно 15 % і не залежить від прийнятої дози, тоді як рівномірна концентрація у плазмі крові підтримується упродовж 24 годин. Цей препарат позитивно впливає на ЕД і структурні зміни судин. Фелодипін може тривало застосовуватись при АГ, а також у хворих із різними коморбідними станами, яким є ХОЗЛ із супутньою АГ. Тобто наявність підвищення СТЛА і АГ у хворих з ХОЗЛ зумовлює необхідність вивчення впливу пентоксифіліну та фелодипіну на підвищений тиск цієї категорії хворих [5–9]. Тому застосування комбінації периферичних вазодилаторів пентоксифіліну та фелодипіну, на наш погляд, є обґрунтованим та важливим.

Метою дослідження є оцінка ефективності застосування фелодипіну в комплексній терапії з пентоксифіліном у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи

У Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті № 2 під нашим спостереженням перебували 63 хворих на ХОЗЛ II стадії із супутньою АГ, яких було розподілено на групи: 1-ша група – 31 пацієнт, 2-га група – 32 пацієнти. Середній вік хворих дорівнював (67 ± 6) років. Усі хворі отримували згідно з протоколом загальну терапію з додатковим включенням пентоксифіліну (Латрен), який вводили внутрішньовенно крапельно 200 мл упродовж 120 хв № 10, а 32 хворим 2-ї групи до цієї терапії додавали фелодипін (Фелодіп) 10 мг на добу. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки та СТЛА оцінювали за допомогою ЕхоКГ та доплерЕхоКГ. Проводили моніторинг артеріального тиску (АТ). eNOS та iNOS визначали за модифікованим методом, запропонованим О.М. Ковальновою зі співавт. (2007) [10]. Рівень ендотеліна-1 (ЕТ-1) і цГМФ та прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) визначали імуноферментним методом.

Оцінку вірогідності даних проводили за допомогою критерію Ст'юдента, середні величини виражали у вигляді $M \pm m$. Статистично вірогідною вважалася різниця при величині показника $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

На тлі проведеної комплексної терапії з включенням пентоксифіліну і фелодипіну у хворих з ХОЗЛ із АГ зменшувались задишка, слабкість, нездужання, кашель і відходження мокротиння. Поліпшення клініко-функціональних проявів захворювання хворих з ХОЗЛ із АГ супроводжувалось підвищенням eNOS і ЕТ-1, які є головними медіаторами судинної релаксації (рис. 1).

До лікування у сироватці крові хворих з ХОЗЛ із АГ було виявлено підвищення вмісту iNOS, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α . Тоді як після проведеного лікування відмічалось зниження iNOS, ІЛ-1 і ФНП- α . Тобто, пентоксифілін у комбінації з фелодипіном пригнічують прозапальну судинну дію інтерлейкінів та поліпшують кровообіг у МКК і магістральних судинах хворих з ХОЗЛ із АГ (рис. 2).

Такі зміни супроводжувались зниженням СТЛА і АТ та збільшення хворими порога перенесення фізичного навантаження. Тобто,

ці лікарські засоби опосередковано діють на рецептори судин, покращують кровообіг та функції цього коморбідного стану. Це підтверджують показники зниження тиску в МКК і магістральних судинах (рис. 3).

Таким чином, представлені на рис. 1–3 цифрові дані свідчать на користь того, що проведена комплексна терапія лікарськими засобами з пентоксифіліном+фелодипіном свої фармакологічні

впливи реалізує через механізми вазодилатації, що спричиняє зниження тиску як у МКК, так і в магістральних судинах хворих з ХОЗЛ.

Висновки

1. Застосування фелодипіну на тлі пентоксифіліну у комплексній терапії хворих з ХОЗЛ із супутньою АГ сприяло підвищенню концентрації синтаз оксиду азоту, зниженню концентрації ендотеліну-1, що спричинило зниження

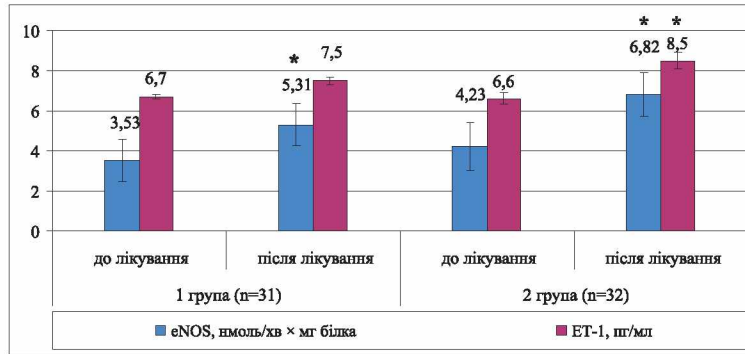


Рис. 1. Зміни показників iNOS і ET-1 у хворих з ХОЗЛ із АГ під впливом пентоксифіліну в комбінації з фелодипіном

Примітка. * p<0,05 – достовірність відмінностей показників у порівнянні з даними до лікування

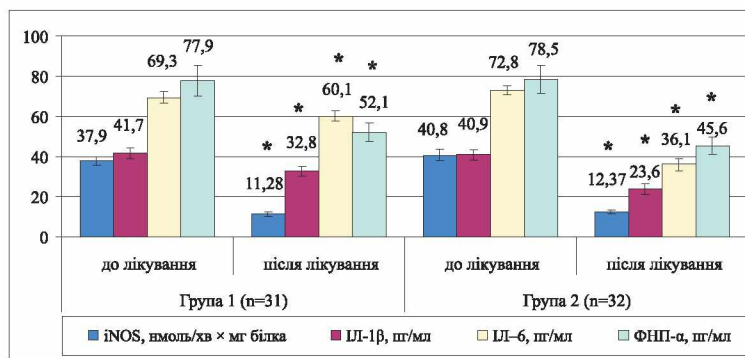


Рис. 2. Зміни показників iNOS і інтерлейкінів у хворих з ХОЗЛ із АГ під впливом пентоксифіліну в комбінації з фелодипіном

Примітка. * p<0,05 – достовірність відмінностей показників у порівнянні з даними до лікування

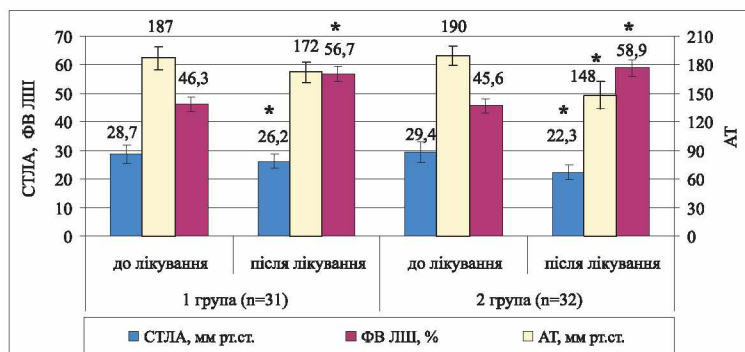


Рис. 3. Зміни показників СТЛА, ФВ ЛШ, АТ у хворих з ХОЗЛ із АГ під впливом пентоксифіліну в комбінації з фелодипіном

Примітка. * p<0,05 – достовірність відмінностей показників у порівнянні з даними до лікування.

тиску у МКК і відновлення системного кровотоку.

2. Позитивні клініко-функціональні та гуморальні зміни у хворих з ХОЗЛ із АГ під впливом фелодипіну на тлі пентоксифіліну спонукало до поліпшення внутрішньосерцевої та центральної гемодинаміки.

3. Зазначені клініко-лабораторні та гемодинамічні зміни позитивно характеризують застосування фелодипіну на тлі пентоксифіліну

у комплексній терапії ХОЗЛ з АГ як засіб антигіпертензивної дії.

Перспективність подальших досліджень. Відсутність літературних даних про застосування фелодипіну з пентоксифіліном і визначення ультраструктурних змін в ендотелії судин при ХОЗЛ із АГ дає перспективу для подальшого дослідження цієї комбінації лікарських засобів у хворих із більш тяжким перебігом захворювання в динаміці лікування.

Література

1. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J. D. Catravas // *Vascul. pharmacol.* – 2008. – Vol. 49, № 4–6. – P. 134–140.
2. Катеренчук І. П. Ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярний ризик / І. П. Катеренчук, І. В. Циганенко. – К. : Видавничий дім Медкнига, 2017. – 256 с.
3. Testa U. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine / U. Testa, G. Pannitteri, G. L. Condorelli // *J. Cardiovasc Med.* – 2008. – № 9. – P. 1190–1221. – DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283117d37.
4. Поливода С. Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: патофизиологические механизмы формирования / С. Н. Поливода // *Артериальная гипертензия.* – 2009. – № 5 (7). – С. 29–33.
5. Кривенко В. В. Основні кардіоваскулярні чинники впливу на показники якості життя у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічною хворобою / В. В. Кривенко // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2013. – Т. 2, Вип. 1 (99). – С. 117–120.
6. Мостовой Ю. М. Хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальна гіпертензія: особливості клінічного перебігу, тактика лікування / Ю. М. Мостовий, Л. В. Распутіна // *Український пульмонологічний журнал.* – 2010. – № 1. – С. 23. – Режим доступу до журн.: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/10/pdf10-1/23.pdf>
7. 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. – P. 608–616. – DOI: 10.1183/09031936.00161410.
8. Lang I. M. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / I. M. Lang, P. Dorfmueller, A. Vonk Noordegraaf // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2016. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. 215–221. – DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS.
9. Доказанная эффективность пентоксифиллина в лечении пациентов с цереброваскулярной патологией (по материалам: M. F. McCarty, J. H. O'Keefe, J. J. DiNicolantonio. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart* 2016; 3: e000365) // *Практична ангіологія.* – 2017. – № 1 (76). – С. 42–46.
10. Ковалева О. М. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту: методичні рекомендації / О. М. Ковалева, Г. В. Демиденко, Т. В. Горбач // *Міністерство охорони здоров'я України. Укр. центр наук. медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи.* – К., 2007. – 16 с.

References

1. Chatterjee A., Black S.M., Catravas J.D. (2008). Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol*, vol. 49 (4–6), pp. 134–140, DOI: 10.1016/j.vph.2008.06.008.
2. Katerenchuk I.P., Tsyhanenko I.V. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta kardiovaskuliarnyi ryzyk. Prychyny, mekhanizmy rozvytku, klinichni proiavy, likuvannia i profilaktyka [Endothelial dysfunction and cardiovascular risk. Causes, mechanisms of development, clinical manifestations, treatment and prevention]. Kyiv: Vydavnychiy dim Medknyha, 256 p. [in Ukrainian].
3. Testa U., Pannitteri G., Condorelli G.L. (2008). Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine. *J. Cardiovasc Med.*, № 9, pp. 1190–1221, DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283117d37.
4. Polivoda S.N. (2009). Endotelialnaya disfunktsiya pri gipertonicheskoy bolezni: patofiziologicheskie mekhanizmy formirovaniya [Endothelial dysfunction in hypertension: pathophysiological mechanisms of formation]. *Arterialnaya gipertenziya – Arterial hypertension*, vol. 5 (7), pp. 29–33 [in Russian].
5. Kryvenko V.V. (2013). Osnovni kardiovaskuliarni chynnyky vplyvu na pokaznyky yakosti zhyttia u khvorykh z poiednanyim perebihom khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen ta hipertonichnoiu

khvoroboiu [Major cardiovascular factors of influence on quality of life indicators in patients with a combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension]. *Visnyk problem biologii i medycyny – Bulletin of problems of biology and medicine*, vol. 2, issue 1(99), pp. 117–120 [in Ukrainian].

6. Mostovoi Yu. M., Rasputina L. V. (2010). Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen ta arterialna hipertenziia: osoblyvosti klinichnoho perebihu, taktyka likuvannia [Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: features of clinical course, treatment tactics]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal – Ukrainian Pulmonology Journal*, vol. 1, p. 23. Retrieved from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/10/pdf10-1/23.pdf> [in Ukrainian].

7. Chen H., De Marco T., Kobashigawa E. A., Katz P. P., Chang V. W., Blanc P. D. (2011). Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.*, vol. 38, pp. 608–616, DOI: 10.1183/09031936.00161410.

8. Lang I. M., Dorfmueller P., Vonk Noordegraaf A. (2016). The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 13 suppl 3, pp. 215–221, DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS.

9. Dokazannaya effektivnost pentoksifillina v lechenii patsiyentov s tserebrovaskulyarnoy patologiyey (po materialam: M. F. McCarty, J. H. O'Keefe, J. J. DiNicolantonio. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart* 2016; 3: e000365) [Proven effectiveness of pentoxifylline in the treatment of patients with cerebrovascular pathology (based on materials: M. F. McCarty, J. H. O'Keefe, J. J. DiNicolantonio. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart* 2016; 3: e000365)]. (2017). *Praktichna angiologiya – Practical Angiology*, vol. 1 (76), pp. 42–46 [in Russian].

10. Kovalova O. M., Demydenko H. V., Horbach T. V. (2007). Diahnostyka endotelialnoi funktsii – otsinka vazoaktyvnoho pulu oksydu azotu [Diagnosis of endothelial function – assessment of the vasoactive pool of nitric oxide]. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Ukr. tsentr nauk. medychnoi informatsii ta patentno-litsenziinoi roboty. Kyiv, 16 p. [in Ukrainian].

В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегина, В.В. Брек, Е.П. Маслова, К.А. Чернонос

НЕКОТОРЫЕ СВЯЗИ В ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И ВЛИЯНИЕ НА ЭТОТ ПРОЦЕСС АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

Исследовали внутрисердечную и центральную гемодинамику, интерлейкины, уровень оксида азота и синтазы оксида азота, эндотелина-1. Под нашим наблюдением находилось 63 пациента, больных хроническим обструктивным заболеванием легких с артериальной гипертензией, получавших комплексную терапию с пентоксифиллином, из которых 32 больным (основная группа) дополнительно к этой терапии включали фелодипин. После проведенного лечения отмечалось снижение давления в легочной артерии и магистральных сосудах, что сопровождалось улучшением клинических признаков заболевания, показателей гемодинамики, повышением активности синтаз оксида азота и снижением уровня эндотелина-1, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли. Положительная клинико-лабораторная динамика была более выражена в основной группе наблюдения, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, пентоксифиллин и фелодипин.

V.M. Pogorelov, N.D. Telegina, V.V. Brek, E.P. Maslova, K.O. Chernonos

SOME RELATIONSHIPS IN THE FORMATION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES AND INFLUENCE OF CALCIUM ANTOGONISTS AT THIS PROCESS

Intracardiac and central hemodynamics, interleukins, nitric oxide levels and nitric oxide synthase, endothelin-1 were studied. We observed 63 patients with chronic obstructive pulmonary disease with hypertension who received combination therapy with pentoxifylline, of whom 32 patients (main group) included felodipine in addition to this therapy. After treatment, there was a decrease of pressure in pulmonary artery and main vessels, which was accompanied by improvement of clinical manifestations of the disease, hemodynamics, increased activity of nitric oxide synthase and reduction of endothelin-1, interleukin-1 β , interleukin-6 and tumor necrosis factor. Positive clinical laboratory dynamics were more pronounced in the main observation group than in the comparison one.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, endothelial dysfunction, pentoxifylline and felodipine.

Надійшла до редакції 03.06.2020

Відомості про авторів

Погорелов Віктор Миколайович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Фейербаха, 13а.

Тел.: +38(067)284-77-50.

E-mail: vnp132@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5980-8130>.

Телегіна Ніна Дмитрівна – кандидат медичних наук, професор, професор кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Фейербаха, 13а.

Тел.: +38(057)732-74-79.

E-mail: teleginanina7@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5215-195X>.

Брек Валерія Василівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Фейербаха, 13а.

Тел.: +38(050)630-71-07.

E-mail: brek.valeriya@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5528-8337>.

Маслова Євгенія Павлівна – кандидат медичних наук, асистент, асистент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Фейербаха, 13а.

Тел.: +38(097)952-59-57.

E-mail: yp.maslova@kntmu.edu.ua.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5157-3704>.

Чернонос Кристина Олександрівна – студентка 5 курсу IV медичного факультету Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Фейербаха, 13а.

Тел.: +38(066)542-08-78.

E-mail: krische0007@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0168-0717>.