

Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

М.В. Мациевич¹, Т.В. Адашева¹, В.С. Задионченко¹, В.З. Ланкин², А.К. Тихазе², Г.Г. Коновалова², И.В. Федорова¹, Г.А. Нахаева¹, З.О. Гринева¹, К.М. Багатырова¹, В.В. Ли¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет; ²НИИ кардиологии им. А.А.Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса. Москва, Россия

Combined antihypertensive therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

M.V. Matsievich¹, T.V. Adasheva¹, V.S. Zadionchenko¹, V.Z. Lankin², A.K. Tikhadze², G.G. Konovalova², I.V. Fedorova¹, G.A. Nakhaeva¹, Z.O. Grineva¹, K.M. Bagatyrova¹, V.V. Li¹

¹Moscow State Medico-Stomatological University; ²A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Изучить эндотелий-регулирующие и антиокислительные влияния комбинации трандолаприла и верапамила СР (Тарка) у больных артериальной гипертензией (АГ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Обследован 41 пациент с ХОБЛ и АГ в возрасте 48-70 лет. Все больные на протяжении 16 недель получали антигипертензивную терапию препаратом Тарка при неизменном базисном лечении ХОБЛ. До включения в исследование и после его окончания оценивали функцию внешнего дыхания, определяли маркеры системного воспаления, окислительного стресса и антиоксидантной защиты.

Результаты. Все больные по результатам измерения офисного артериального давления (АД) на фоне лечения достигли целевых уровней АД. Полученная положительная динамика показателей бронхиальной проходимости обусловлена улучшением гемодинамики малого круга кровообращения в процессе терапии, что доказывает безопасность и хорошую переносимость Тарки у пациентов с ХОБЛ и АГ. Снижение уровня С-реактивного белка свидетельствует о подавлении эндотелий-повреждающих стимулов, что может обуславливать противовоспалительное действие препарата. Проводимая терапия способствовала подавлению интенсивности перекисного окисления липидов с уменьшением концентрации ацилгидропероксидов в сыворотке крови и усилению активности антиокислительных ферментов.

Заключение. В терапии АГ при ХОБЛ необходимо использовать антигипертензивные препараты, обладающие плеотропными эффектами с подавлением системной воспалительной реакции, эндотелий-корректирующими функциями и косвенными антиокислительными воздействиями. Выявленные благоприятные свойства могут служить дополнительными критериями эффективности терапии АГ при сочетании сердечно-сосудистой и респираторной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, системное воспаление, окислительный стресс, антигипертензивная терапия.

Aim. To investigate endothelium-regulating and antioxidant effects of trandolapril and verapamil SR combination (Tarka) in patients with arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. In total, 42 COPD and AH patients, aged 48-70 years, were examined. All participants received continuous basis COPD treatment and 16-week Tarka therapy. At baseline and at the end of the study, lung function, systemic inflammation, oxidative stress and antioxidant potential parameters were measured.

Results. All patients achieved office-measured target blood pressure (BP) levels. Bronchial conductivity increase was explained by therapy-associated improvement in pulmonary hemodynamics. The medication was safe and well-tolerated by patients with COPD and AH. Decrease in C-reactive protein levels, possibly explaining anti-inflammatory medication effect, pointed to the suppression of endothelium-damaging influences. The treatment was also associated with decreased lipid peroxidation, reduced serum levels of acylhydroperoxides, and increased concentration and activity of antioxidant enzymes.

Conclusion. AH and COPD therapy should include antihypertensive agents with pleiotropic effects, specifi-

cally, suppressing systemic inflammation, correcting endothelial function, and enhancing antioxidant potential. These characteristics could act as additional criteria of AH treatment effectiveness in patients with combined cardiovascular and respiratory pathology.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, systemic inflammation, oxidative stress, antihypertensive therapy.

В последние десятилетия следует отметить пристальное внимание клиницистов к проблемам патогенеза, профилактики и лечения таких часто встречающихся в популяции патологий как артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). По литературным данным АГ при ХОБЛ в среднем встречается в 35% случаев [1]. Результаты, полученные в ходе недавно проведенных крупномасштабных исследований, свидетельствуют о наличии высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ [2].

Коморбидность АГ и ХОБЛ представляет собой совокупность сложных, многоступенчатых, патогенетических процессов, среди которых трудно выделить ведущий фактор. В основе развития АГ при ХОБЛ лежит раннее формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД), гиперсимпатикотония с дисбалансом синтеза катехоламинов, нарушение роли легких в метаболизме вазоактивных веществ, окислительный стресс (ОС), хроническое системное воспаление и дисбаланс в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3].

В настоящее время показана доминирующая роль гипоксии в качестве основного механизма развития системной АГ у больных ХОБЛ [4,5]. Общность патогенетических звеньев этих заболеваний доказывает тот факт, что по мере усиления степени вентиляционных нарушений увеличивался процент больных со стойким повышением артериального давления (АД) [6,7]. Предполагают, что гипоксия у больных ХОБЛ может способствовать повышению АД за счет отрицательных влияний на функцию эндотелия, являясь одной из самых главных причин активизации процессов свободнорадикального (СРО) и перекисного окисления (ПО) и, следовательно, развития ОС. Последний, определяемый как дисбаланс между увеличением количества окислителей и/или уменьшением антиокислительной емкости, и воспаление — взаимосвязанные процессы, играющие ключевую роль в развитии и прогрессировании как ХОБЛ [8], так и АГ [9].

Активные формы кислорода (АФК) могут способствовать развитию ЭД и активации макрофагов, приводя к выбросу цитокинов, факторов роста, которые стимулируют ремоделирование сосудистого матрикса и пролиферацию гладкомышечных клеток. В процессы окисления вовлечены поперечные соединительно-тканые волокна коллагена, и это вместе с сокращением гладкомышечной мускулатуры и ЭД приводит к долгосрочной вазоконстрикции.

В норме образование АФК компенсируется активацией защитных антиокислительных фермен-

тов (АОФ): супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО) и др. Дисбаланс между активностью радикал-продуцирующей и антиокислительной системами приводит к избытку АФК, которые играют роль циркулирующих “патологических стимулов” и способствуют развитию системного сосудистого повреждения, что имеет место при хронической гипоксии [10]. Показано, что гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев, при этом структурные изменения эндотелиальных клеток сопровождаются нарушением их функциональной активности [11].

Одно из ведущих мест в патогенезе ХОБЛ принадлежит хроническому воспалению, инициация и поддержание которого опосредованно усиливает образование свободных радикалов (СР) с увеличением эндотелий-повреждающих стимулов. Используемый в настоящее время в рутинной клинической практике С-реактивный белок (СРБ) служит не только острофазовым показателем, но и высокочувствительным маркером хронического воспаления низкой градации и сосудистого повреждения [12,13]. СРБ играет самостоятельную патогенетическую роль в процессах атерогенеза, может активировать систему комплемента, стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами, увеличивать образование СР, вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия. В последние годы было доказано, что повышение содержания СРБ рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор развития сердечно-сосудистой патологии. Он используется в качестве суррогатного маркера ЭД при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации [14,15].

Существуют предположения, что увеличение уровня СРБ может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных ХОБЛ. Показано, что системное воспаление низкой градации имеет место у больных с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и связано с повышенным риском развития кардиальной патологии [2].

Таким образом, кардиоваскулярные взаимодействия при ХОБЛ и АГ имеют тесные патогенетические связи, в основе которых лежит ОС, хроническое неспецифическое системное воспаление низкой градации с развитием ЭД. Эти механизмы постоянно потенцируют друг друга, создавая порочный круг, и способствуют возникновению и стабилизации АГ при ХОБЛ.

С учетом описанных выше общих патогенетических механизмов формирования АГ и ХОБЛ, помимо основных требований, предъяв-

ляемых к современному антигипертензивному препарату у больных с сочетанной патологией (ХОБЛ +АГ), необходимо учитывать ряд особенностей. Препарат должен быть совместим с базисными средствами лечения ХОБЛ с отсутствием негативного влияния на тонус бронхов, бронхиальную проходимость и мукоцилиарный клиренс. Учитывая высокую степень васкулярного повреждения, одним из обязательных требований к терапии является нормализующее действие на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки с регрессом системного воспаления, уменьшением влияний провоспалительных стимулов и активацией антиоксидантной защиты (АОЗ).

Целью настоящей работы явилось изучение влияния комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) на ЭД, степень системного воспаления, ОС и АОЗ у больных АГ на фоне ХОБЛ.

Материал и методы

Обследован 41 пациент с ХОБЛ II-III стадий по классификации GOLD 2003 (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) в период ремиссии, страдающий АГ I и II степеней (ст.), определяемых в соответствии с общепринятой классификацией (ЕОГ 2007, ВНОК 2004) в возрасте 48-70 лет. В качестве группы контроля (ГК) были отобраны 18 курящих пациентов мужского пола без АГ и ХОБЛ и любой другой хронической патологии, способной повлиять на изучаемые в работе лабораторные показатели. Группы были сопоставимы по возрасту и стажу курения.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие у пациентов осложнений АГ – ИБС, декомпенсированного хронического легочного сердца; эндокринных заболеваний, требующих медикаментозной коррекции; патологии почек; хронической сердечной недостаточности; пероральной стероидной терапии > 10 дней за последние 6 месяцев до включения в исследование; онкологических заболеваний и любых других состояний, которые могли бы помешать интерпретации и оценке результатов исследования. Пациенты, не получавшие ранее АГТ, включались в исследование сразу, а остальные проходили отмывочный период в течение 2 недель (нед.).

В качестве АГТ на протяжении 16 нед. пациенты получали препарат Тарка, представляющий фиксированную комбинацию ингибитора ангиотензин-превращающего фер-

мента (ИАПФ) – трандолаприла 2 мг и антагониста кальция (АК) – верапамила СР 180 мг (ЭББОТ, США).

Эффективность терапии контролировали измерением офисного АД (АДоф). При недостаточном антигипертензивном эффекте на 4-ой нед. к терапии присоединяли гидрхлортиазид (Гхт) в дозе 12,5 мг, а при необходимости, на 8-ой нед. его доза удваивалась. Базисная терапия ХОБЛ не менялась на протяжении всего времени исследования.

Исходно и через 16 нед. лечения исследовали маркеры системного воспаления, ЭД – концентрация СРБ, показатели ОС – содержание ацилгидроперекисей (АГП) и АОЗ – концентрация и активность СОД и ГПО. Критерием безопасности проводимой терапии служила оценка показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Исследование содержания АГП липидов – первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови проводилось по методу В.Б. Гаврилова и др. [16]. Для изучения активности АОФ в эритроцитах крови пациентов был использован спектрофотометрический метод. Активность СОД определяли по методу Fridovich I 1995 [17], ГПО – по методу Paglia DE, et al. 1967 [18]. Содержание СОД в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, концентрацию СРБ – методом твердофазного иммунометрического анализа [19].

Полученные результаты анализировали с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0. При сравнении количественных признаков в параллельных группах использовали критерий Манна-Уитни-Вилкоксона. Значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения – $M \pm SD$, медианы и крайних выборочных значений – Me (Min; Max).

Результаты

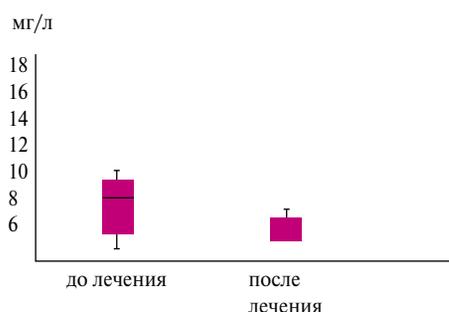
Выраженное улучшение самочувствия и повышение работоспособности отметили 34 (82,9%) пациента. Полное исчезновение или значительное уменьшение головной боли наблюдалось у 18 (43,9%) пациентов, уменьшение головокружения – у 12 (29,3%). У 8 (19,5%) больных уменьшилась одышка при незначительных физических нагрузках. У 2 (4,9%) пациентов в процессе лечения усилился сухой кашель на фоне приема комбинации ИАПФ и АК, который, однако, не послужил причиной прекращения участия в исследовании. Кашель уменьшился к концу 8 нед. терапии. У этих лиц отрицательные изменения показателей ФВД не являлись значимыми. Обострения ХОБЛ в период проводимой АГТ отсутствовали.

Таблица 1

Динамика показателей ФВД на фоне терапии препаратом Тарка

Показатель	До лечения	После лечения	Δ (%)	p
VC %	74,6 \pm 7,4 75,7 (51,1; 89,4)	76,7 \pm 7,5 78,2 (55,3; 88,5)	2,9 \pm 4,9	=0,0010
FVC %	73,9 \pm 7,9 74,3 (53,1; 86,1)	75,5 \pm 8,4 75,8 (52,0; 88,6)	2,2 \pm 4,7	=0,0080
FEV1 %	55,5 \pm 9,3 54,4 (34,2; 70,0)	58,8 \pm 9,5 59,4 (40,4; 74,2)	6,4 \pm 8,5	<0,0001
PEF %	48,5 \pm 11,4 46,0 (19,6; 70,2)	52,7 \pm 12,7 52,1 (22,8; 72,6)	8,9 \pm 12,4	<0,0001
FEF75 %	19,7 \pm 8,9 15,8 (8,6; 39,7)	21,6 \pm 9,1 17,5 (7,6; 42,8)	15,7 \pm 40,1	=0,0400
FEV1/FVC %	54,9 \pm 10,2 53,2 (33,6; 72,9)	58,4 \pm 10,5 56,2 (35,9; 74,7)	6,7 \pm 6,7	<0,0001

Примечание: VC – жизненная емкость легких, FVC – форсированная VC; FEV₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю сек.; PEF – максимальная объемная скорость экспираторного воздушного потока; FEF₇₅ – форсированная скорость экспираторного воздушного потока на уровне VC 75%; различия на фоне терапии указаны в % в виде среднего и стандартного отклонения – $M \pm SD$; для расчета достоверности (p) до и после терапии использован t критерий Стьюдента; Δ (%) – изменение показателя в %.



Примечание: представленные значения характеризуют медиану, оба квартиля, максимальные и минимальные выборочные значения. Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона.

Рис. 1 Динамика концентрации СРБ в сыворотке крови на фоне терапии препаратом Тарка.

Все больные по данным АД_{оф} на фоне лечения достигли целевых значений АД. Положительный клинический эффект в большинстве случаев наблюдался к концу 2-ой нед. по результатам дневников пациентов и сохранялся на всем протяжении наблюдения. На 4 нед. терапии 7 (17,1%) пациентам потребовалось дополнительное назначение 12,5 мг Гхт, а на 8 нед. коррекция терапии понадобилась еще 2 (4,9%) больным. Таким образом, у 32 (78,0%) пациентов оказалась эффективной монотерапия препаратом Тарка.

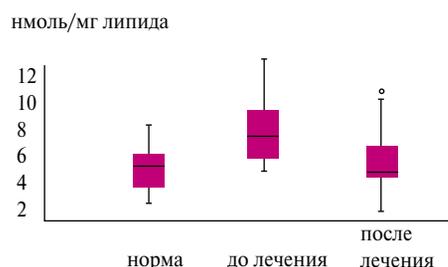
В исследование вошли пациенты со значительными обструктивными нарушениями в целом по группе. Полученная статистическая значимость показателей бронхиальной проходимости обусловлена улучшением гемодинамики малого круга кровообращения в процессе терапии, что доказывает безопасность и хорошую переносимость препарата пациентами с ХОБЛ и АГ (таблица 1).

Была изучена исходная концентрация СРБ в крови “здоровых” курильщиков из ГК и у больных ХОБЛ + АГ. В ГК значения СРБ были ниже референсных (< 5 мг/л), что свидетельствует о недостаточном вкладе единственного фактора – курения в инициацию сосудистого воспаления и развитие ЭД. Средние значения концентрации СРБ в группе терапии комбинацией ИАПФ и АК исходно составили $7,9 \pm 2,0$ мг/л и в процессе лечения значимо снизились на 24,9%, приблизившись к нормальным показателям – $5,7 \pm 0,8$ мг/л ($p < 0,0001$) (рисунок 1, таблица 2).

Уменьшение уровня СРБ у больных ХОБЛ + АГ свидетельствует о подавлении эндотелий-повреждающих стимулов, что может обуславливать противовоспалительное действие исследуемого препарата.

Учитывая ограниченную противорадикальную активность имеющихся лекарств, не способных остановить прогрессирование заболевания, особую важность приобретают препараты, уменьшающие выработку окислителей и продукцию АФК, реализуя свои плеотропные антиокислительные свойства.

У пациентов с сочетанной патологией установлено увеличение АГП в среднем по группе на 2,4 нмоль/мл



Примечание: представленные значения характеризуют медиану, оба квартиля, максимальные и минимальные выборочные значения. Знаком * отмечены единичные пропущенные переменные. Экстремальные значения не указаны. Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона.

Рис. 2 Динамика концентрации продуктов ПОЛ – АГП в сыворотке крови на фоне терапии препаратом Тарка.

липида в сравнении с ГК здоровых курильщиков, что отражает высокий уровень окислительных повреждений.

На фоне АГТ (рисунок 2, таблица 2) отмечено существенное снижение содержания АГП в сыворотке крови на 23,4% ($p < 0,0001$), однако полученные значения не достигли уровня условной “нормы”. Таким образом, позитивные влияния АГТ, реализуемые путем уменьшения негативных эффектов ангиотензина II способствуют подавлению интенсивности ПОЛ что, вероятно, вместе с описанными выше противовоспалительными эффектами, может способствовать торможению прогрессирования существующей у исследуемой категории больных ЭД.

Одну из первых линий защиты клеток от агрессивного действия СР обеспечивают АОФ – СОД, каталаза, ГПО, удаляющие органические перекиси [20,21]. Система ПОЛ-антиокислители в норме хорошо сбалансирована и работает по принципу обратной связи. Постоянство содержания естественных антиокислителей служит одним из основных показателей нормального гомеостаза. Активность системы АОЗ зависит от выраженности воздействий, индуцирующих ПОЛ. При чрезмерной активации факторов, стимулирующих усиление ПОЛ, происходит срыв физиологических антиокислительных протекторных механизмов с дальнейшим повышением продукции СР и перекисей.

Немаловажную роль в инициации дисбаланса в системе окислители/антиокислители играет курение

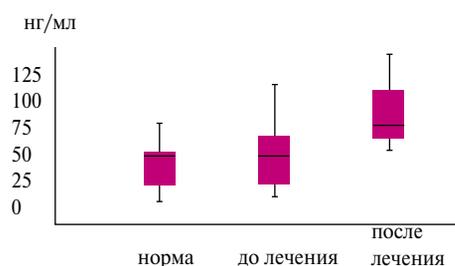
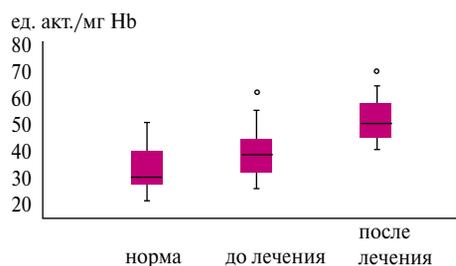
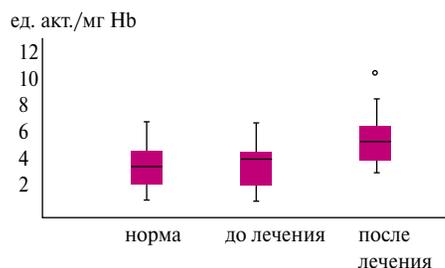


Рис. 3 Динамика сывороточной концентрации АОФ – СОД на фоне терапии препаратом Тарка.



Примечание: представленные значения характеризуют медиану, оба квартиля, максимальные и минимальные выборочные значения. Знаком ° отмечены единичные пропущенные переменные. Экстремальные значения не указаны. Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона.

Рис. 4 Динамика эритроцитарной активности АОФ – СОД на фоне терапии препаратом Тарка.



Примечание: представленные значения характеризуют медиану, оба квартиля, максимальные и минимальные выборочные значения. Знаком ° отмечены единичные пропущенные переменные. Экстремальные значения не указаны. Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона.

Рис. 5 Динамика активности АОФ – ГПО на фоне терапии препаратом Тарка.

– ведущий этиологический фактор развития ХОБЛ. Значимая роль в формировании ОС отведена повреждающему воздействию табачного дыма. Легкие, являясь источником синтеза большинства антиоксидантов, наиболее уязвимы в этом отношении, т.к. в них повышена возможность протекания свободно-радикальных процессов [22]. Все пациенты, включенные в исследование, имели достаточно большой стаж курения.

Количественный анализ содержания СОД в исследуемых группах не выявил статистической разницы, что может быть связано с сопоставимостью стажа курения. На фоне терапии препаратом Тарка отмечено достоверное повышение концентрации СОД сыворотки крови на 60,5% до 79,0±21,3 нг/мл по сравнению с исходными значениями (p<0,0001) (рисунок 3, таблица 2). Основываясь на важности патогенетической значимости СРО в формировании ХОБЛ, увеличение легкими синтеза антиоксидантов может иметь потенциальную терапевтическую значимость.

Исходные значения активности СОД в эритроцитах у больных ХОБЛ + АГ по сравнению с ГК

не достигли статистической значимости. Существует двоякое мнение по поводу активности СОД при изучаемых заболеваниях. Описано увеличение активности АОФ – СОД и каталазы у курильщиков без проявлений ХОБЛ в ответ на гиперпродукцию СР [23], тогда как существуют сообщения, что активность антиоксидантов уменьшается у здоровых курящих лиц и пациентов с ХОБЛ [8,24].

В процессе комбинированной АГТ было отмечено существенное увеличение активности СОД в эритроцитах на 25,6% (p<0,0001), что пропорционально сопоставимо с увеличением концентрации этого показателя в сыворотке крови (рисунок 4, таблица 2). Таким образом, увеличение активности и концентрации СОД на фоне АГТ свидетельствует о косвенном антиоксидантном эффекте исследуемого препарата, направленном на усиление АОЗ в условиях хронической гипоксии и постоянного влияния негативного фактора – курения не только на бронхиальные и альвеолярные эпителиальные клетки, но и на сосудистый эндотелий.

Таблица 2

Изменение показателей системного воспаления, ОС и АОЗ у пациентов с ХОБЛ + АГ в процессе терапии комбинированным препаратом трандолаприл/верапамил СР

Показатель	Норма (n=18)	До лечения	После лечения	Δ(%)	p ₁	p ₂	p ₃
СРБ, мг/л (n=20)	<5	7,9 ± 2,0 8,0 (5,0; 12,0)	5,7 ± 0,8 5,0 (5,0; 7,0)	-24,9 ± 14,2	-	-	<0,0001
АГП, нмоль/мг липида (n=41)	4,8 ± 1,3 5,0 (2,3; 6,7)	7,2 ± 1,8 6,9 (3,7; 11,8)	5,6 ± 1,3 5,3 (2,8; 9,1)	-23,4 ± 24,3	<0,0001	=0,1300	<0,0001
Сывороточная СОД, нг/мл (n=20)	47,3 ± 11,1 51,5 (30,0; 62)	52,2 ± 20,1 53,0 (25,0; 98,0)	79,0 ± 21,3 76,5 (45,0; 126,0)	60,5 ± 33,4	=0,4830	<0,0001	<0,0001
Эритроцитарная СОД, ед. акт. /мг Hb (n=36)	32,6 ± 6,3 31,7 (22,1; 44,8)	36,7 ± 7,0 36,6 (25,3; 60,6)	45,5 ± 8,4 43,9 (33,6; 70,2)	25,6 ± 18,7	=0,0650	<0,0001	<0,0001
ГПО, ед. акт. /мг Hb (n=36)	3,4 ± 0,6 3,4 (2,4; 4,4)	3,8 ± 0,9 3,9 (2,0; 5,6)	5,1 ± 1,3 4,9 (3,1; 10,1)	38,0 ± 30,6	=0,0780	<0,0001	<0,0001

Примечание: значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения – M±SD, медианы и крайних выборочных значений – Me (Min; Max). Различия на фоне терапии указаны в абсолютных единицах. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Манна-Уитни: p₁ – достоверность между нормой и исходными значениями по группе, p₂ – между нормой и значениями после лечения, p₃ – достоверность значений до и после проведенной терапии; Δ-изменения показателя в %.

ГПО является адаптивным ферментом и существенным компонентом антипероксидной системы клетки. Активность ГПО регулируется продуктами липопероксидации и АФК путем экспрессии генов, ответственных за ее синтез при различных воздействиях, в частности табачного дыма [25]. Исходя из этого, некоторые исследователи предполагают, что ее активация служит ответной реакцией на усиление ПОЛ [26].

До начала лечения препаратом Тарка значения активности ГПО в среднем по группе составляли $3,8 \pm 0,9$ ед. акт./мг Нб. Активность ГПО в ГК "здоровых" курильщиков составляла $3,4 \pm 0,6$ ед. акт./мг Нб и была сопоставима с базовыми значениями изучаемого маркера в группе ХОБЛ + АГ ($p=0,0780$) (рисунок 5, таблица 2).

Проведенная 16-недельная АГТ у пациентов ХОБЛ + АГ показала высоко значимое повышение активности ГПО эритроцитов на 38% ($p<0,0001$). Таким образом, терапия исследуемым препаратом способствует снижению ОС за счет увеличения

активности АОФ ГПО для подавления гиперпродукции ПОЛ, в т.ч. выявленных в исследовании высоких концентраций АГП у пациентов с ХОБЛ + АГ.

Полученные данные свидетельствуют не только о высокой эффективности и безопасности применения препарата Тарка у больных ХОБЛ + АГ, но и показывают его влияние на подавление системного воспаления, снижение интенсивности ОС и стимуляцию синтеза АОФ, что доказывает несомненный эндотелий-протективный эффект комбинации трандолаприл/верапамил СР. Таким образом, в терапии АГ при ХОБЛ необходимо использовать антигипертензивные препараты, обладающие плеотропными эффектами – подавлением системной воспалительной реакции, эндотелий-корректирующими функциями и косвенными антиокислительными воздействиями. Обнаруженные благоприятные свойства могут служить дополнительными критериями эффективности терапии АГ при сочетании сердечно-сосудистой и респираторной патологии.

Литература

1. Катюхин В.Н., Синицина Т.М. Влияние адекватной терапии на показатели функции внешнего дыхания у больных артериальной гипертензией в сочетании с обструктивными заболеваниями легких. Тер архив 1990; 62(3): 75-8.
2. Sin DD, Man SF. 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. Circulation 2003; 107: 1514-9.
3. Hunninghake DB. Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proceed Am Thor Soc 2005; 2: 44-9.
4. Глезер Г.А., Глезер М.Г. Артериальная гипертензия. Москва 1996; 234 с.
5. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. Актуал пробл пульмонол. Сб науч тр. Ленинград 1991; 89-93.
6. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Коновалов В.И. Особенности течения хронических обструктивных заболеваний легких в сочетании с системной артериальной гипертензией. Тер архив 1985; 57(2): 114-6.
7. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. В кн.: Руководство по кардиологии. Т. 3: Болезни сердца. Е.И. Чазов (ред.). Москва "Медицина" 1992; 230-80.
8. Repine JE, Bast A, Lankhorst I, and oxidative stress study group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 341-57.
9. Nosratola D Vaziri, Rodriguez-Iturbe B, Mechanisms of Disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. Nature Clinical Practice Nephrology 2006; 2(10): 582-93.
10. Guo X, Liu WL, Chen LW, Guo ZG. High glucose impairs endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. Acta Pharmacol Sin 2000; 21: 169-73.
11. Durmowicz AG, Stenmark KR. Mechanisms of structural remodeling in chronic pulmonary hypertension. Pediatr Rev 1999; 20: e91-102.
12. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. J Immunology 1996; 156: 4815-20.
13. Imai Y, Hozawa A, Ohkubo T, et al. Predictive values of automated blood pressure measurement: what can we learn from the Japanese population — the Ohasama study. Blood Pressure Monit 2001; 6: 335-9.
14. Ridker PM, Haughey P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. J Investig Med 1998; 46: 391-5.
15. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-43.
16. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Метод определения диеновых конъюгатов в сыворотке крови. Лаб дело 1983; 3: 33-5.
17. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. Ann Rev Biochem 1995; 64: 97-112.
18. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative & qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. S Lab Clin Med 1967; 70(1): 158-67.
19. Корнев А.В., Коротаев А.Л., Калинин Н.Л. С-реактивный белок в клинике ("НИКОКАРД" — новый метод для традиционного теста). Клин лабор диагн 1999; 6: 37-40.
20. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. Москва "Наука/Интерпериодика" 2001; 343 с.
21. Меньшикова Е.В., Зенков Н.Н. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов. Успехи современ биологии 1993; 113(вып. 4.): 442-53.
22. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. Атмосфера 2002; 2: 24-5.
23. McCusker K and Hoidal J. Selective increase of antioxidant enzyme activity in the alveolar macrophages from cigarette smokers and smoke exposed hamsters. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 678-82.
24. Rahman I, Swarska E, Henry M. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Thorax 2000; 55: 189-93.
25. Gilks CB, Price K, Wright JL, Churg A. Antioxidant gene expression in rat lung after exposure to cigarette smoke. Am J Pathol 1998; 152: 269-78.
26. Зборовская И. А., Банникова М. В. Антиоксидантная система организма, её значение в метаболизме. Клинические аспекты. Вест ПАМН 1995; 6: 53-60.

Поступила 08/04-2008