

УДК 616.12-008.331.1:616.24-036.12-07

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ,
ПОЄДНАНЕ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ***БИЧКОВА Н.Г., БИЧКОВА С.А., МОРОЗОВА З.В., МОРОЗОВ Т.А.,
БИЧКОВ О.А., ШВЕЧИКОВА В.П.*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,

Українська військово-медична академія

В сучасному світі хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) поряд з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом складає провідну групу хронічних захворювань, на долю яких припадає більше 30% серед всієї іншої патології людини. ВООЗ відносить ХОЗЛ до хвороб із високим рівнем соціального обтяження. За даними ВООЗ на сьогоднішній день поширеність метаболічного синдрому (МС) набула характеру пандемії: надлишкова маса тіла або ожиріння офіційно зареєстровані у 1.7 млрд. осіб, тобто приблизно у 30% жителів планети. У осіб із цукровим діабетом або із порушенням толерантності до глюкози частота МС сягає 84%. Крім того, за даними «Chest» він асоціюється із системним запаленням та фізичною бездіяльністю у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [1,8]. МС - глобальна хвороба цивілізації та прогресу, яка являє собою поєднання надлишкової маси тіла або ожиріння із артеріальною гіпертензією, порушенням ліпідного та вуглеводного обміну або цукровим діабетом [2].

Однією із класичних ознак пацієнта, який страждає на ХОЗЛ, завжди була знижена маса тіла внаслідок м'язової дистрофії, що обумовлена порушенням метаболізму під впливом системного запалення, гіпоксії та тривалого прийому β -агоністів. Проте, впродовж останніх десятиліть сформувалося поєднання ХОЗЛ із метаболічним синдромом. Надлишкова маса тіла поряд із палінням в усьому світі відноситься до головних факторів ризику загальної захворюваності та смертності. При цьому і надлишкова маса тіла, і паління можуть взаємодіяти синергічно та асоціюватися з розвитком інсулінорезистентності, оксидантним стресом, підвищеним вмістом цитокінів та інших маркерів запалення, що, наразі, призводить до ендотеліальної дисфункції, серцево-судинних захворювань та високого ризику інших захворювань [5,6,9,10]. В останні роки особливо активно розвиваються дослідження системних ефектів при ХОЗЛ, коли у даних хворих уже з'являються ознаки захворювань серцево-судинної системи та ознаки МС [3].

Поєднання АГ із ХОЗЛ суттєво ускладнює своєчасну діагностику і лікування, що є актуальною проблемою загальної клінічної практики. Встановлено, що частота АГ у поєднанні з ХОЗЛ коливається у широкому діапазоні – від 6,8% до 76,3%, складаючи в середньому 34,3% [1]. Патогенетичний зв'язок цих захворювань визначається залученням серцево-судинної системи з наступним формуванням легеневої гіпертензії та гіпертрофії серця [8]. Актуальність даної проблеми обумовлена необхідністю прогнозування і розвитку патологічного процесу у напрямку формування ХОЗЛ або розвитку АГ та її ускладнень. Спроби активного впливу лікарських препаратів на одне захворювання можуть провокувати ятрогенне загострення поєднаної патології [3].

В лікуванні артеріальної гіпертензії використовуються багато груп препаратів, в першу чергу інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину, антагоністи кальцію, β -адреноблокатори, діуретики [2,7]. Внаслідок наявності у хворих на ХОЗЛ незворотньої бронхіальної обструкції серед вищеперерахованих груп засобів β -адреноблокатори використовують зі значним обмеженням. ІАПФ за даними сучасних рекомендацій є препаратами першої лінії у лікуванні АГ внаслідок того, що блокують основний шлях продукції ангіотензину II [7]. Препарати даної групи мають додаткову вазодилатуючу активність за рахунок блокування деградації брадикініну та підвищення активності цього медіатора у крові. Дані препарати, з одного боку, блокують ренин-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), а з іншого – посилюють захисну дію брадикініну, простацикліну та окиду азоту, тобто є не тільки блокаторами РААС, але й нейрогуморальними медіаторами, які відновлюють баланс нейрогормонів [3,7].

Мета дослідження. Встановити клініко-імунологічну ефективність та безпечність використання еналаприлу та амлодипіну у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з МС та АГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 75 хворих чоловічої статі, які страждали на ХОЗЛ II стадії, середньо-важкого перебігу з супутньою артеріальною гіпертензією II стадії, 2-3 ступенем підвищення артеріального тиску (АТ), з 3-4 рівнем ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Середній вік хворих становив 55±5,7 років. Діагноз «ХОЗЛ II стадії, середньоважкий перебіг» встановлювався згідно до Наказу №128 МОЗ України [4]. Діагноз ХОЗЛ підтверджували бронходилатативним тестом, при якому виявляли незворотність бронхообструкції, проба проводилася при первинному обстеженні пацієнта поза загостренням захворювання. Тривалість захворювання на ХОЗЛ становила в середньому 13±3,5 роки. Всі обстежені були курцями в анамнезі, середній стаж паління складав 24±2 пачко/років. Всі пацієнти на момент обстеження знаходились у фазі ремісії, із об'єктивних симптомів мали кашель з незначним виділенням мокротиння, задишку при фізичному навантаженні. Хворі отримували інгаляційні пролонговані бронходилататори у якості базисної терапії. Всім хворим проводили рентгенографію органів грудної клітини у прямій проекції, на якій визначали тяжистість легеневого малюнку, дифузний пневмосклероз та емфізему легень. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили двічі, на момент вступу хворого до стаціонару та на 13-14 день лікування за допомогою спірографічного комплексу „Спіроком” ТУУ 33.1. – 02.06.67.69. – 005 – 2002.

Діагноз МС встановлювався на підставі детального анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження при виявленні основних критеріїв синдрому за рекомендаціями Міжнародної Діабетологічної Федерації (IDF), 2005 [2].

Середня тривалість АГ складала 12±2,8 роки, за даними Ехокардіографії (Ехо-КГ) у всіх пацієнтів фракція викиду лівого шлуночка була нормальною, за даними ЕКГ та Ехо-КГ відмічалась гіпертрофія лівого шлуночка. У 69,33% (52) пацієнтів спостерігався метаболічний синдром

без порушень вуглеводного обміну, у 5,33% (4) пацієнтів був МС із цукровим діабетом II типу середнього ступеня важкості, компенсований, у 19 хворих (25,33%) - МС із порушенням толерантності до вуглеводів. Еналаприл призначався хворим в добовій дозі 20-40 мг на добу, для досягнення цільового рівню АТ еналаприл поєднували з амлодипіном у добовій дозі 10 мг. Оцінка динаміки АТ проводилася за допомогою добового моніторингу АТ (ДМАТ). ДМАТ здійснювали амбулаторною системою моніторингу артеріального тиску та електрокардіограми “Cardio Tens” (Угорщина). Апарат давав змогу вимірювати осцилометричним методом та зберігати в пам'яті величини АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також реєструвати ЕКГ впродовж доби з наступною комп'ютерною обробкою та складанням підсумкових протоколів у вигляді таблиць абсолютних величин і графічного зображення добового профілю АТ, ЕКГ, ЧСС, варіабельності серцевого ритму. Для оцінки характеру добового профілю АТ використовували 4 групи параметрів: середні значення АТ, показники “навантаження тиском” і варіабельності АТ, характеристики добового ритму (за перепадом АТ “день-ніч” і величинами косинорного аналізу, запропонованого Halberg та співавтори, 1974) за 3 часові періоди: 24 години, день і ніч. Косинорний аналіз містив оцінку 24-годинних значень мезору, амплітуди й акрофази.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP “Excel”.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень нами підтверджено високу антигіпертензивну ефективність комплексної терапії еналаприлом та амлодипіном у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ. У хворих спостерігалось вірогідне зниження показників середньодобового, середньоденного та середньонічного систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ на 20/12; 30/11; 14/6 мм рт ст відповідно (табл.1).

Таблиця 1

Динаміка показників САТ та ДАТ у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з МС (М+m)

Показники	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
	До лікування		Після лікування	
Середньодобовий, мм рт.ст.	152±2,7	94±2,0	132±2,8*	80±2,1*
Середньоденний, мм рт.ст.	169±5,1	101±2,9	139±4,5*	85±2,3*
Середньонічний, мм рт.ст.	142±4,2	79±1,7	128±3,1*	73±1,3*
Варіабельність (середньодобовий індекс), %	18,0±1,0	12,5±0,11	15,5±0,14*	11,8±0,12*
Навантажувальний час (часовий індекс), %	73±7	66±8	31±5	41±13
Навантажувальна площа (індекс площі), %	296±11	198±14	99±8	61±12

Примітка: * - вірогідність різниці показника в динаміці лікування (p<0,05)

Варіабельність АТ, яка була малозміненою у хворих до початку дослідження, практично не змінилася в динаміці лікування та склала до та після лікування: для САТ 18,0 та 15,5%, для ДАТ — 12,5 та 11,8%. Навантажувальний час (часовий індекс) зменшився з 73 до 31% ($p < 0,05$) для САТ та з 66 до 41 ($p < 0,05$) для ДАТ. Навантажувальна площа (індекс площі) зменшилась з 296 до 99% ($p < 0,05$) для САТ та з 198 до 61% ($p < 0,05$) для ДАТ.

Таким чином, показники, що вважаються найбільш інформативними в плані прогностичного значення по відношенню до ураження органів - мішеней [1] — навантажувальний час та навантажувальна площа, — зменшилися майже в 2,5 рази.

В процесі лікування всім хворим проводився моніторинг ФЗД, при якому встановлено, що використання препарату не мало негативного впливу на основні вентиляційні показники. Так, об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) до лікування становив 1,53 л/с, а на 13-14 день спостереження — 1,58 л/с, максимальна об'ємна швидкість в момент видиху 25% ФЖЄЛ (МОШ

25) теж лишалася незмінною — 2,23 та 2,32 л/с; максимальна об'ємна швидкість в момент видиху 50% ФЖЄЛ (МОШ 50) — 2,05 та 2,09 л/с відповідно; а максимальна об'ємна швидкість в момент видиху 75% ФЖЄЛ (МОШ 75) мала тенденцію до зростання з 0,98 до 1,04 л/с. Це свідчить про деяке зменшення бронхіальної обструкції на рівні дрібних бронхів. Ємкісні показники — життєва ємкість легень (ЖЄЛ) та форсована життєва ємкість легень (ФЖЄЛ) в динаміці лікування не мали вірогідних відмінностей.

Враховуючи те, що основним із побічних ефектів ІАПФ є кашель, проводився моніторинг частоти його виникнення та посилення при застосуванні еналаприлу. В середньому до 5% хворих за даними літератури [1,6] відмічають появу кашлю при використанні сучасних ІАПФ. Серед обстежених хворих не було відмічено жодного випадку посилення кашлю, який був притаманним всім хворим, особливо в ранковий час, або відміни препарату внаслідок цього симптому.

Також нами було проведено визначення сироваткової концентрації про- та протизапальних цитокінів в динаміці лікування хворих (табл. 2).

Таблиця 2

Сироваткова концентрація про- та протизапальних цитокінів у хворих на ХОЗЛ із МС в динаміці лікування (M±m)

Показник	До лікування (n=75)	Після лікування (n=75)	Контрольна група (n=35)
ФНП-α, пг/мл	126,9±7,5*	77,9±3,12*x	42,3±4,9
ІЛ-1β, пг/мл	105,1±6,8*	72,6±3,82 * x	39,42±4,5
ІЛ-6, пг/мл	68,3±2,2*	24,71±1,31 * x	10,31±2,3
ІЛ-4, пг/мл	17,5±1,1*	22,72±1,2 x	25,42±3,3

Примітки * - вірогідність різниці показників з контрольною групою ($p < 0,05$); x- вірогідність різниці показника в динаміці лікування ($p < 0,05$); n- кількість хворих

Із даних, представлених в табл. 2, видно, що в динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ із МС відбулося зменшення сироваткової концентрації ФНП-α в 1,64 рази ($p < 0,05$), ІЛ-1β — в 1,46 разів ($p < 0,05$) та ІЛ-6 — в 2,77 рази ($p < 0,05$) від вихідного рівня. Однак, їх вміст залишався вірогідно вищим за показники здорових осіб. Також було встановлено зниження рівня протизапального ІЛ-4, який на фоні лікування достовірно зріс в 1,3 рази до рівня здорових осіб ($p > 0,1$). Отже, можна сказати, що застосування еналаприлу та амлодипіну має імунорегулюючу дію за рахунок зменшення рівня прозапальних цитокінів.

ВИСНОВКИ

1. Еналаприл є ефективним препаратом для зниження АТ у хворих на АГ, що поєднується з ХОЗЛ, і має стійкий ефект та достатню тривалість дії за даними добового моніторингу АТ.

2. Для досягнення більшого клінічного ефекту в аспекті досягнення цільових рівнів АТ доцільно поєднувати еналаприл із антагоністом кальцію амлодипіном.

3. Комбінація препаратів еналаприлу та амлодипіну не має негативного впливу на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ та не сприяє посиленню кашлю, виявляє позитивну дію на показники імунного статусу, а саме на сироватковий рівень про- та протизапальних цитокінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск / А. Е. Березин // Украинский медицинский журнал «Часопис».- 2009.-№2 (70).- С.12-18.

2. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцевосудинних захворювань. Методичні рекомендації.-К.-2009.-40с.
3. Иванова Н.В. Применение мозексиприла у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / Н.В. Иванова, В.И. Лазарева, Г.Н. Кованько // Кардиология.-2006.-№2.-С. 43-46.
4. Наказ №128 від 19.03.2007р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Київ.-2007. - 146 с.
5. Попова Т.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н. / Т.Н. Попова.- Тюмень -2009.- 22 с.
6. Прозорова Г.Г. Особенности клинического течения ХОБЛ: роль системного воспаления / Г.Г. Прозорова, И. А. Волкорезов, О.В. Пашкова // Прикладные информационные аспекты медицины.-2009.- Т. 12, №2.-С.46-49.
7. Сидорова Л.Л. Ингибиторы АПФ: антигипертензивные средства или нейрогормональные медиаторы? //Therapia. Український медичний вісник.-2008.-№10.-С.26-28.
8. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания Часть I. ХОБЛ и поражения сердечнососудистой системы / А.Г. Чучалин // 2008.- Т. 16, № 2, <http://www.rmj.ru/>
9. Bautista A.P. Tumor necrosis factor alfa stimulates superoxide anion generation by perfused rat liver and Kuffer cells / A.P. Bautista // American Journal Physiology.-2002.-V.261, N6.-P.891-895.
10. Forth R. ACE in COPD: a therapeutic target? / R. Forth, N. Montgomery // Thorax.-2003.-V58.-P.556-558.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Бычкова Н.Г., Бычкова С.А., Морозова З.В., Морозов Т.А., Бычков О.А., Швечикова В.П.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца,
Украинская военно-медицинская академия

Цель работы - установить клинико-иммунологическую эффективность и безопасность использования эналаприла и амлодипина у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с МС и АГ. Материал и методы. Было обследовано 75 больных

мужского пола, которым был поставлен диагноз ХОБЛ II стадии, средне-тяжелое течение, сочетанная с сопутствующей АГ II стадии, 2-3 степенью повышения АД, с 3-4 уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений и МС. Средний возраст больных составил 55±5,7 лет. Эналаприл назначали в суточной дозе 20-40 мг в сутки и сочетали с амлодипином в дозе 10 мг для достижения целевого уровня АД. Результаты: в результате проведенных исследований нами выявлено высокую антигипертензивную эффективность комплексной терапии эналаприлом и амлодипином у больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и МС, которая проявлялась нормализацией показателей АД: уровень офисного САД снизился на 23,4% по сравнению с первоначальным показателем, а офисного ДАД – на 22,2%. В динамике лечения всем больным проводили мониторинг ФВД, при котором установлено, что использование препаратов не оказывало негативного влияния на основные вентиляционные показатели, не способствовало возникновению или усилению кашля. Было показано положительное влияние на показатели иммунной системы, а именно на уровень про- и противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, метаболический синдром, эналаприл, амлодипин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, артериальное давление, цитокины

SUMMARY

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

Bychkova N.G., Bychkova S.A., Morozova Z.V., Morozov T.A., Bychkov O.A., Shvechikova V.P.

Bogomolets National Medical University

Ukrainian military medical academy

The objective was to determine clinical, immunological efficacy and safety of enalapril and amlodipine in patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with MS and AH. Material and methods. We examined 75 male patients who were diagnosed with COPD stage II, medium-severe course, associated with arterial hypertension stage II, 2-3 degree of blood pressure increase, with 3-4 risk of developing cardiovascular complications and the MS. The average age of patients was 55±5.7 years. Enalapril was administered in a daily dose of 20-40 mg / day and combined with amlodipine in a dose of 10 mg to achieve target blood pressure. Results. In the studies we identified a high antihypertensive efficacy of complex therapy by enalapril and amlodipine in patients with COPD combined with arterial hypertension and MS, which was shown by normalization of the office systolic BP level has decreased by 23.4% in comparison with an initial indicator, and the office diastolic BP – 22.2%. In the dynamics of treatment all patients underwent monitoring of respiratory function in which it is established that the use of drugs is no negative effects impact on the main indicators of ventilation, contributed to or increased cough. It was shown a positive effect on the immune system, such as level of pro - and anti-inflammatory cytokines.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, metabolic syndrome, enalapriuml, amlodipinum, ACE inhibitors, blood pressure, cytokines.