УДК 616.12-008.331.1+616.233-002

©В.В. Коломієць, О.В. Боброва, Н.В. Ванханен, В.Л. Подоляка
Донецький національний медичний університет імені М. Горького
Національна медична академія післядипломно освіти імені П.Л. Шупика

ЛІКУВАННЯ АТОРВАСТАТИНОМ ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ЛІКУВАННЯ АТОРВАСТАТИНОМ ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ – Дослідження присвячено вивченню ефектів аторвастатину на добовий ритм артеріального тиску і функцію зовнішнього дихання у 30 хворих на есенціальну гіпертензію II стаді у сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень I-II стаді після 3 місяців лікування. Терапія аторвастатином покращує добовий ритм артеріального тиску і функцію зовнішнього дихання внаслідок оптимізаці ліпідного обміну, стимуляці ендотеліального синтезу оксиду азоту, покращання функці ендотелію і протизапального ефекту.

ЛЕЧЕНИЕ АТОРВАСТАТИНОМ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ – Исследование посвящено изучению эффектов аторвастатина на суточный ритм артериального давления и функцию внешнего дыхания у 30 больных с эссенциальной гипертензией II стадии в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких I-II стадии после 3 месяцев лечения. Терапия аторвастатином улучшает суточный ритм артериального давления и функцию внешнего дыхания вследствие оптимизации липидного обмена, стимуляции эндотелиального синтеза оксида азота, улучшения функции эндотелия и противовоспалительного эффекта.

THERAPY WITH ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENTION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – In this work there have been studied the effects of atorvastatin on the 24-hour blood pressure profile and functional pulmonary capacity in 30 patients with essential hypertention of the stage II and concomitant chronic obstructive pulmonary disease of the stage I-II after 3-month treatment. Therapy with atorvastatin improves 24-hour blood pressure profile and functional pulmonary capacity optimizing lipid metabolism, stimulating endothelial synthesis of nitric oxide, improving endothelial function and producing meaninful anti-inflamatory effect.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, захворювання легень, аторвастатин.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, заболевание лёгких, аторвастатин.

Key words: essential hypertention, pulnomary disease, atorva statin.

ВСТУП Есенціальна гіпертензія (ЕГ) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) за показниками захворюваності та смертності посідають перше місце в світі. х частота продовжує зростати, та в останнє десятиріччя сягає 10 – 40 % у різних регіонах [5, 6]. Висока частота ЕГ зумовлює значення як чинника ураження органів-мішеней і основного фактора ризику тяжких серцево-судинних захворювань, що визначають тривалість і якість життя, смертність та інвалідність населення [4]. Поєднаному перебігу ЕГ і ХОЗЛ сприяють спільні фактори ризику, такі як куріння, гіподинамія, ожиріння, чоловіча стать [1]. ЕГ разом із ХОЗЛ ускладнюють перебіг кожного із захворювань через спільність патогенетичних механізмів, що доводить доцільність вибору терапевтичних заходів, які впливають на спільні механізми патогенезу. До таких механізмів слід віднести хронічне запалення, дефіцит вазо- і бронходилататорів, насамперед оксиду азоту, дисфункцію ендотелію тощо [7]. Запалення внутрішніх органів, хронічні вогнища запалення потенціюють порушення в системі прозапальних цитокінів і ліпідного обміну. Поєднання таких патологічних процесів призводить до пошкодження ендотелію, який втрачає протизапальні, антиоксидантні, антитромбогенні властивості, що зменшує перфузію крові і збільшує гіпоксію тканин [8]. При артеріальній гіпертензі (АГ) і ХОЗЛ синтез оксиду азоту значно знижується, наслідком чого є його дефіцит, що потребує компенсаці . Тому доцільно використовувати препарати, що підвищують в організмі концентрацію оксиду азоту.

Метою дослідження стала оцінка ді аторвастатину на добовий ритм артеріального тиску і ступінь бронхіально обструкці .

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В обстеження було включено 30 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) I-II стаді разом із ХОЗЛ I-II стаді у віці від 41 до 64 років, середній вік складав (53,7±1,1) років. Давність захворювання на ХОЗЛ була в середньому (6,1±1,3) роки, на ГХ – (7,5±1,3) роки. У 17 пацієнтів діагностовано АГ I ступеня, у 13 пацієнтів – АГ II ступеня.

Функцію зовнішнього дихання вивчали на комп'ютерному спірографі і пневмотахографі "Сфера 4,0", за допомогою якого реєстрували життєву ємність легень (ЖЄЛ) і форсовану ЖЄЛ (ФЖЄЛ). За спірограмою розраховували об'єм форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$), індекс Тіфно (співвідношення $ОФВ_1$/ЖЄЛ), а також максимальні об'ємні швидкості в момент видиху 25 % ФЖЄЛ (МОШ25 %, тобто прохідність крупних бронхів), 50 % ФЖЄЛ (МОШ50 %, прохідність бронхів середнього калібру), 75 % ФЖЄЛ (МОШ75%, прохідність дрібних бронхів).

Дослідження проводили в першій половині дня натще або не раніше ніж через 1,5 год після прийому жі в положенні сидячи. Добовий ритм АТ оцінювали за допомогою апарата "Кардиотехника-4000 АТ" ("Инкарт", Росія). Концентрацію стабільних метаболітів оксиду азоту нітритів (NOx) у крові визначали з реактивом Ґріса на спектрофотометрі "Specord 200 PC" (Analytik Jena). Функцію ендотелію оцінювали на плечовій артері (ПА) на тлі реактивно гіперемі (РГ) за допомогою сонографічного апарата "ULTIMA PA". Хворих обстежували до та після тримісячного прийому аторвастатину ("Ліпрімар" Pfizer), який призначали в дозі 10–20 мг 1 раз в день на тлі терапі еналаприлом, амлодипіном, що до призначення статину забезпечила досягнення нормального рівня артеріального тиску < 140/90 мм рт. ст.) і лазолваном, а також використання бронхолітика коротко ді за вимогою. У дослідження включали пацієнтів із плазмовою концентрацією загального холестерину (ЗХС) більше 5,0 ммоль/л і ХС

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

ліпопроте дів низько щільності (ЛПНЩ) більше 3,5 ммоль/л. У всіх пацієнтів через 12 год після прийому жі вимірювали концентрацію ЗХС, ХС ліпопроте дів високо щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів за уніфікованими методами. Визначали трансамінази (АЛТ і АСТ) як до початку терапі статином, так і періодично під час лікування. Хворих попереджували, що м необхідно звертатись до лікаря при виникненні болю або слабкості в м'язах, значного знедужання або симптомів, що нагадують прояви грипу. При таких скаргах статин необхідно відмінити. Імунологічне обстеження включало визначення показників хронічного системного запалення – кількісний вміст С-реактивного проте ну, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α).

Результати оброблені статистично на персональному комп'ютері з використанням стандартних методів статистики із проведенням кореляційного аналізу. Отримані результати наведено у вигляді M±m.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ

Терапія статином покращила добовий ритм артеріального тиску (АТ). Такі показники добового моніторування (ДМАТ), як ступінь нічного зниження (СНЗ) систолічного АТ (САТ) зріс з (17,3±0,7) до (21,8±1,1) мм рт. ст. (p<0,05) і ранкового підйому (РП) систолічного АТ (САТ) зменшився з (36,3±1,3) до (30,3±1,1) мм рт. ст. (p<0,05) порівняно з х величиною, що була досягнута до включення до лікування аторвастатину. Зменшила кількість пацієнтів із порушеним добовим профілем САТ на (9,2±3,1) % (p<0,01), зокрема зменшилась кількість пацієнтів із типом ДМАТ non-dipper. Водночас показники варіабельності АТ ВСАТ і ВДАТ знизились відповідно з (13,0±0,3) до (11,5±0,3) мм рт. ст. (p<0,05) і з (8,5±0,3) до (7,1±0,2) мм рт. ст. (p<0,05), що слід оцінювати як результат покращання регуляці АТ, тому що зменшення варіабельності АТ знижує ризик виникнення судинних ускладнень АГ. За даними багатоцентрового дослідження ASCOT-LLA, використання аторвастатину у хворих на АГ з нормальним або помірно підвищеним вмістом холестерину (6,5 ммоль/л) сприяло зменшенню випадків мозкового інсульту на 27 % [3, 9].

Величина $ОФВ_1$ коливалась від 1,85 л/с до 3,01 л/с, збільшення склало, в середньому, 0,51 л/с ((28,4±11,2 %, p<0,05). Індекс Тіфно збільшився на (6,9±1,1) % (p<0,05). Покращання бронхіально прохідності відбулось переважно за рахунок дилатаці крупних бронхів – величина МОШ25 % збільшилась у всіх хворих в середньому на 11,2 % і перевищувала 45 % у всіх хворих (до лікування сягала 33,5 %). Величина МОШ50 % дещо збільшилась лише в 29,6 % випадків (p>0,05). Показник МОШ75 % не змінився в жодного хворого. Це дозволяє припустити, що найбільш вірогідною причиною зменшення ступеня бронхіально обструкці є стимуляція синтезу оксиду азоту, для якого характерна саме релаксація крупних бронхів.

Для обговорення механізмів, що покращують добовий профіль АТ і бронхіальну прохідність, проаналізовано динаміку функці ендотелію в системному кровотоці, тобто одного з найважливіших чинників регуляці системного АТ. При дослідженні функці ендотелію ПА було знайдено, що зміни показників ДМАТ на тлі прийому аторвастатину поєднувалися зі збільшенням приросту діаметра ПА з (0,38±0,03) мм (8,2 %) до (0,56±0,05) мм (13,3 %, p<0,05). Збільшення приросту діаметра ПА на тлі РГ відмітили в 24 хворих (80 %, p<0,05)), що отримували аторвастатин. Тобто прийом статину сприяє зменшенню ступеня дисфункці ендотелію, що характеризує інтенсивність синтезу потужного ендотеліального фактора вазодилатаці – оксиду азоту, вміст якого в плазмі крові достовірно зріс (з (49,4±2,7) до (58,9±2,5) мкмоль/л, (p<0,05) у більшості хворих (73,3 %).

Значення дисфункці ендотелію при ХОЗЛ підтверджується підвищенням активності системи ендотеліну-1, рівні якого в крові, харкотинні і сечі при ХОЗЛ корелюють з тяжкістю і прогнозом. Зокрема, сучасна література багато уваги приділяє такій функці оксиду азоту, як регуляція діяльності дихально системи, особливо бронхіально прохідності. Розслаблення бронхів опосередкується оксидом азоту. Дані, що дозволяють розглядати оксид азоту як медіатор дилатаці бронхів і водночас попереджає х констрикцію, отримані не тільки в експерименті на ізольованій трахе , але і в клінічних умовах [2].

На тлі терапі аторвастатином знизився рівень ЗХС з (7,6±0,6) ммоль/л до (5,4±0,5) ммоль/л, тобто на 28,9 % (p<0,05), а ХС ЛПНЩ з (6,4±0,7) ммоль/л до (4,0±0,7) ммоль/л (37,5 %, p<0,05). Вміст ХС ЛПВЩ зріс з (0,90±0,03) до (1,10±0,4) ммоль/л (p<0,05). Рівень тригліцеридів знизився з (1,59±0,08) до (1,30±0,7) ммоль/л (p<0,05).

Співставлення величини, на яку зменшились показники ЗХС і ХС ЛПНЩ, з величиною, на яку знизився ступінь дисфункці ендотелію, виявило достатньо щільний позитивний зв'язок (+0,487, p<0,05 і +0,653, p<0,01).

Покращання стану ліпідного обміну і функці ендотелію супроводжувалось зниженням рівня прозапальних маркерів.

Рівень показника деструктивних змін в тканинах – СРП знизився з (11,8±1,2) до (8,2±1,0) мг/л (p<0,05). Рівень ІЛ-6 зменшився з (7,3±0,59) пг/мл до (5,64±0,69) пг/мл, а ФНП-α знизився з (3,4±0,29) пг/мл до (2,8±0,23) пг/мл, p<0,05). Перибронхіальне запалення при ХОЗЛ веде до розвитку системного запалення, що супровожується підвищенням концентраці С-реактивного проте ну, прозапальних цитокінів – інтерлейкінів-1β, 2 і 6, фактору некрозу пухлин (ФНП)-α, матриксних металопроте наз, інактиваці антипротеаз. Т- і В-клітинні механізми, що при цьому активуються, ведуть до деградаці еластину, який, з одного боку, бере участь у формуванні емфіземи легень, а з другого – в модифікаці інтимо-медіального сегмента артерій і прогресуванні системно артеріально гіпертензі [2]. Системне запалення і постійна гіпоксія при ХОЗЛ пригнічують системний ендотеліальний синтез оксиду азоту, а його корекція захищає легені від прогресування інтерстиціального фіброзу і протисто ть гіпертензивним ефектам ренін-ангіотензиново системи, як на рівні периферичних резистивних судин, так і на рівні внутрішньоренально гемодинаміки. Тривале підвищення артеріального тиску активує внутрішньоклітинні молекули адгезі -I (intercellular adhesion molecule), спричиняє периваскулярне накопичення

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

лейкоцитів у мозковій тканині, активує мікрогліальні клітини, які запускають фагоцитоз і місцеві запальні процеси, що пошкоджують судини. Включення в комбіноване лікування статинів сприяє зменшенню секреці мононуклеарами периферично крові інтерлейкіну-1β [10]. Хронічне запалення при АГ підвищує ризик розвитку атеросклерозу. Статини виявляють протизапальні ефекти. У хворих на АГ з підвищеним рівнем інтерлейкіну-1Я, що секретується клітинами периферично крові, які приймали статин, визначали зниження цього цитокіну. Проте воно не корелювало зі змінами рівня ліпідів крові. За умов дисліпідемі окиснені ЛПНЩ знижують активність ендотеліально NO-синтази, а також біодоступність оксиду азоту. Молекули адгезі , що з'являються на мембрані ендотеліоцитів, забезпечують проникнення у судинну стінку Т-лімфоцитів та макрофагів. Запальні клітини крові виробляють ІЛ-6, який стимулює синтез С-реактивного проте ну (СРП), фібриногену та ангіотензиногену у печінці. Ангіотензин-ІІ (АТ-ІІ) активує синтез вільних радикалів, що веде до модифікаці ЛПНЩ та стимулює експресію молекул адгезі на ендотеліоцитах, а також АТ-ІІ збільшує експресію на ендотеліоцитах рецепторів до ЛПНЩ та спричиняє посилене поглинання ЛПНЩ ендотеліоцитами. Прийом статинів ефективно нормалізує роботу ендотеліально NO-синтази, що здійснює непрямий протизапальний ефект на судинну стінку.

ВИСНОВОК Включення до терапі хворих на АГ у сполученні з ХОЗЛ аторвастатину сприяє нормалізаці стану ліпідного обміну, функці ендотелію і ендотеліального синтезу оксиду азоту, зниженню активності агентів системного запалення та покращує добовий ритм АТ і функцію зовнішнього дихання. В подальших працях доцільно дослідити можливості органопротекці і поліпшення прогнозу у хворих на АГ разом із ХОЗЛ на тлі терапі статинами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.П., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации //Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.

2. Гельцер Г.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое течение // Терапевт. Архив. – 2008. – № 11. – С. 89–94.

3. Долженко М.Н. Следует ли менять стандарты в лечении артериальной гипертензии? Результаты исследований ASCOT и ALLHAT //Укр.кардіол.журн. – 2006. – № 1. – С. 7–13.

4. Свіщенко Є.П. Керівництво Європейського кардіологічного товариства та Європейського товариства з вивчення гіпертензі (редакція 2007 року) щодо ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Частина 1 //Мистецтво лікування: журнал сучасного лікаря. – 2008. – № 1. – С. 29–35.

5. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапі ХОЗЛ з супутньою патологією серцево-судинно системи // Укр.пульмонологічний журн. – 2007. – № 1. – С. 6–16.

6. Чучалин А.Г. Хроническое обструктивное заболевание легких и сопутствующие заболевания //Терапевт. Архив. – 2008. – № 8. – С. 45–50.

7. Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease //Eur. Respir.J. – 2003. – № 21. – P. 347–360.

8. Strauer B.E., Kelm M. Subcutaneous resistive arteries and coronary conductance // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 505–506.

9. Sever P.S., Dahlof B., Poultier N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower–than–average cholesterol concentrations, in Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid–Lowering Arm (ASCOT–LLA): multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149–1158.

10. Zhao S., Liu L. Simvastatin reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patientswith essential hypertension //Clin.Chim.Acta. – 2004. – Vol. 344, № 1-2. – P.195–200.

Отримано 25.10.10

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com