



Л.А. Дронь, І.Г. Купновицька

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет
МОЗ України»

Поліпшення ендотеліальної функції та функції зовнішнього дихання у пацієнтів з коморбідністю (артеріальна гіпертензія та хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня) шляхом застосування донатора азоту оксиду — L-аргініну

Мета роботи — підвищити ефективність фармакотерапії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) III стадії бронхообструкції, групи С шляхом корекції ендотеліальної функції, легеневої вентиляції та відповідно — якості життя пацієнтів за допомогою екзогенного донатора азоту оксиду — L-аргініну.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 102 хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) II стадії 2–3-го ступеня віком ($65,5 \pm 4,12$) року. Серед них було 82 пацієнти з АГ, поєднаною з ХОЗЛ III стадії, групи С, та 20 хворих з АГ (есенціальною) аналогічної стадії та ступеня без ХОЗЛ. Відповідно до лікування пацієнтів з АГ і ХОЗЛ розподілили на дві групи, статистично однорідні за віком, статтю, тривалістю АГ і ХОЗЛ. Перша, контрольна, група складалася з 40 пацієнтів, котрі приймали лише базову терапію, основна — 42 особи — додатково отримувала препарат L-аргініну. Аналогічно розподілено і групи хворих з АГ.

Результати та обговорення. Виявлено взаємообтяжливий вплив обох захворювань, оскільки встановлено погіршення досліджуваних показників кардіореспіраторної системи. За даними спірограми, об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) у хворих з поєднаною патологією становив ($38,28 \pm 1,11$) % порівняно з ОФВ₁ у пацієнтів з АГ ($67 \pm 2,84$) %; $p < 0,01$), що мало помірної щільності зворотний кореляційний зв'язок з рівнем ендотеліну-1 (ЕТ-1) ($r = -0,45$; $p < 0,05$). Отже, суттєве погіршення бронхіальної прохідності у хворих на АГ з ХОЗЛ пов'язане з підвищенням рівня маркера вазоконстрикції ЕТ-1 та з розвитком ендотеліальної дисфункції. Після 3 міс фармакотерапії, у комплекс якої входив L-аргінін, встановлено його позитивні ефекти на перебіг коморбідної патології серцево-судинної та дихальної систем: зниження рівня ЕТ-1 у плазмі крові ($p < 0,05$), поліпшення функції ендотелію під впливом лікування в обох групах, збільшення показників вентиляції й газообміну, на що вказує підвищення індексу Тіффно. Водночас у КГ значних змін вентиляційних показників не помічено.

Висновки. Використання у комплексному лікуванні хворих з АГ, поєднаною з ХОЗЛ, L-аргініну сприяло поліпшенню бронхіальної прохідності, ендотеліальної функції та відповідно — якості життя пацієнтів.

Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, L-аргінін.

Артеріальна гіпертензія (АГ) — найпоширеніша патологія серцево-судинної системи. За даними епідеміологічного дослідження, що проводив Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска, майже у 34,7% дорослого населення України підвищений артеріальний тиск (АТ), а у літніх людей поширеність АГ становила 30–40% [1].

На сьогодні актуальна проблема коморбідності АГ з патологією органів дихання. Унаслідок погіршення екологічної ситуації, зростання популярності куріння в Україні хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) набуло також загрозливого поширення та посіло одне з провідних місць у структурі смертності [6]. Поєднання АГ з ХОЗЛ, що діагностують приблизно у 40% (переважно старші вікові групи), має тенденцію до зростання [10].

Останнім часом інтенсивно вивчають особливості міжклітинної взаємодії в розвитку хронічного ендобронхіального запалення як провідного чинника прогресування ХОЗЛ та ендотеліальної дисфункції як фактора судинного пошкодження, що відіграє значну роль у розвитку та прогресуванні згаданої коморбідної патології [5]. Дисфункція ендотелію (ДЕ) — це своєрідний дисбаланс між продукцією вазоконстрикторних, протромботичних та проліферативних факторів (ендотелін, супероксиданіон, тромбоксан А2, інгібітор тканинного активатора плазміногену) і вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних чинників (азоту оксид (NO), простагліцин, тканинний активатор плазміногену, С-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора) [9]. Найпотужнішим вазодилатором є NO, який володіє антитромботичною дією, пригнічує адгезію тромбоцитів, їхню активацію та агрегацію, зменшує адгезію лейкоцитів до судинної стінки, гальмує їхню трансендотеліальну міграцію, підтримує нормальну проникність ендотелію для ліпопротеїдів і моноцитів, гальмує проліферацію і міграцію гладеньком'язових клітин судин і синтез ними колагену. Отож NO — фізіологічний ангіопротектор та вазодилатор [8, 9].

Мета роботи — підвищити ефективність фармакотерапії артеріальної гіпертензії у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень III ступеня бронхообструкції (групи С) за допомогою екзогенного донатора азоту оксиду L-аргініну шляхом корекції ендотеліальної функції, легеневої вентиляції та, відповідно, поліпшення якості життя пацієнтів.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були 102 хворих із АГ II стадії 2–3-го ступеня, у 82 із них була АГ,

поєднана з ХОЗЛ III ступеня бронхообструкції (клінічна група С). Групою порівняння стали 20 хворих із АГ аналогічних стадії та ступеня. Середній вік пацієнтів становив $(65,5 \pm 4,12)$ року. Тривалість АГ — $(8,9 \pm 1,78)$ року, ХОЗЛ — $(10,4 \pm 2,93)$ року. Всі пацієнти отримували базову терапію з приводу АГ згідно з міжнародними «Клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESH)» (2013), Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [3] та лікування ХОЗЛ за Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, ухваленим Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [2], і рекомендаціями Міжнародного конгресу Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated, 2013) [7].

Відповідно до лікування 82 пацієнтів із АГ і ХОЗЛ розподілили на дві групи, що були статистично однорідні за віком, статтю, тривалістю АГ і ХОЗЛ. Перша, контрольна, група (КГ) включала 40 пацієнтів, котрі приймали лише базову терапію: інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту «Периндоприл-Ріхтер» у дозі 8 мг/добу (Gedeon Richter, Польща), блокатор кальцієвих каналів «Амлодипін КРКА» у дозі 5 мг/добу (KRKA, Словенія), діуретик «Трифас Сор» по 5 мг/добу (Berlin-Chemie, Німеччина), β-адреноблокатор «Небіволол Сандоз» по 5 мг/добу (Sandoz, Швейцарія), статин «Розувастатин» у дозі 10 мг/добу (KRKA, Словенія) а також ацетилсаліцилову кислоту «Аспірин Кардіо» у дозі 100 мг/добу (Bayer А Іспанія/Німеччина), інгаляційний адренергічний бронходилататор у комбінації з кортикостероїдом «Сальметерол/Флютиказон» у дозі 50/250 мкг («Інтелі Генерікс Норд, ЗАТ», Польща/Литва), холінергічний бронходилататор «Тіотропію бромід» у дозі 2,5 мкг («Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина) раз на добу згідно зі згаданими вище протоколами. Друга, основна, група (ОГ) включала 42 пацієнтів, котрі, крім базової терапії, отримували внутрішньовенно краплинно інфузії 100 мл 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду («Тивортин»®, «Юрія-фарм», Україна) № 10 та продовжували його прийом

у пероральній лікарській формі (1 мірна ложка 5 разів на добу) протягом 3 міс. Обстеження проводили до і через 3 міс після лікування. Показники порівнювали з параметрами 20 практично здорових осіб. Аналогічно було розподілено групу хворих із АГ, що отримували БТ відповідно до нозології.

Пацієнтам проведено загальне клінічне обстеження, спірографічне дослідження на апараті Master Screen Pneumo (Jaeger-VIASYS, Німеччина-США). Аналізували такі показники: ОФВ₁, форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ) та їхнє співвідношення (ОФВ₁/ФЖЄЛ) – індекс Тіффно. ОФВ₁/ФЖЄЛ після інгаляції бронхолітичного засобу < 0,7 (400 мкг салбутамолу), згідно з рекомендаціями GOLD, є діагностичним критерієм ХОЗЛ та свідчить про необоротність обструкції.

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) здійснювали апаратом Cardiotens-01 (Meditech, Угорщина).

Судинорухову функцію ендотелію визначали на ультразвуковому апараті Cranzbuller Loci-Q 500 (Німеччина), користуючись лінійним датчиком 7,5 МГц. Визначали дисфункцію ендотелію, вивчаючи ендотелійзалежну й ендотелійнезалежну вазодилатацію плечової артерії (ПА) за методикою Целермаєра–Соренсена. Плечову артерію візуалізували в поздовжньому розрізі на 2–3 см дистальніше від ліктьового згину, при цьому діаметр ПА вимірювали в діастолу. ЕД оцінювали в стані спокою (після 10–15 хв відпочинку). Стимулом залежною від ендотелію дилатації периферійних артерій була реактивна гіперемія, створена манжетою, накладеною проксимальніше від місця вимірювання. На 3-й хвилині створювався тиск на 40–50 мм рт. ст. вищий від систолічного АТ. Діаметр артерії оцінювали одразу після зняття манжети, потім через 60 с. Після відновлення розміру діаметра артерії хворий отримував 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. Вимірювання повторювали через 2 хв. Реакцію на пришвидшення кровоплину оцінювали як різницю діаметрів на тлі реактивної гіперемії (створеної манжетою) і початкового; реакцію на нітрогліцерин (ендотелійнезалежну) – як різницю діаметра на 2-й хвилині після прийому нітрогліцерину і початкового.

Нормальною реакцією ПА вважають її розширення на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше від початкового діаметра. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикцію вважають патологічною реакцією. Під дисфункцією ендотелію розуміють також такий стан, коли розширення судини у відповідь на реактивну гіперемію є вірогідно меншим, ніж на прийом нітратів.

Вміст ET-1 у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу із використанням наборів реагентів Biomedica (Австрія).

Статистичну обробку результатів і розрахунки показників проводили за допомогою програми SPSS 10.0 для Windows. Усі дані аналізували за методом описової статистики. Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії (середнє значення – М). Усі результати наведено у вигляді середнього арифметичного і середньоквадратичного відхилення середнього по групі ($M \pm m$) або у вигляді відсотків від показників групи, які підлягали аналізу. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У пацієнтів з АГ і ХОЗЛ превалювали скарги на задишку, кашель з виділенням слизистого харкотиння, головний біль, перебої в роботі серця, порушення сну, загальну слабкість і швидку втомлюваність.

У хворих із АГ теж була задишка, але лише під час надмірних фізичних навантажень, а домінували головний біль та шум у вухах.

АТ у середньому становив у пацієнтів з АГ і ХОЗЛ: систолічний (САТ) – ($165 \pm 5,3$) мм рт. ст. та діастолічний (ДАТ) – ($100 \pm 3,4$) мм рт. ст. У хворих із АГ показники були вірогідно нижчими. Так, САТ середньодобовий був на 19,7% нижчим ($p < 0,05$), середньоденний – на 18% ($p < 0,001$), а середньонічний, коли у частини хворих виникали пароксизми задишки, підйом АТ у малому колі кровообігу був на 39,3% вищим у пацієнтів з ОГ ($p < 0,001$). Діастолічний АТ перевищував у хворих на ХОЗЛ рівні АТ у групі з ізольованою АГ – середньодобовий – на 12,5%, середньоденний – на 13,4%, а середньонічний – на 17,1% (усі $p < 0,05$).

За добовим профілем АТ у хворих з коморбідною патологією переважав *non-dipper* – 62%, *night-peaker* – 21%, частка *dipper* сягала 10%, а *over-dipper* – 7%, що пояснюють наявність бронхообструктивного синдрому з гіпоксією й гіперкапнією, а у хворих із АГ без ХОЗЛ переважав добовий профіль *dipper* у 58,7%, *non-dipper* – у 29,3% і *over-dipper* у 12% пацієнтів.

У крові пацієнтів із АГ і ХОЗЛ виявлено стійке зростання вмісту потужного ендотеліального вазоконстриктора ET-1 у 14,6 разу порівняно з практично здоровими людьми ($p < 0,01$) і до ($2,9 \pm 0,03$) пг/мл – за ізольованою АГ ($p < 0,05$).

Судинорухова функція ендотелію під час проби Целермаєра–Соренсона з реактивною гіперемією, яка дає змогу оцінити функцію ендотелію, засвідчила, що на початку гострої проби середня величина діаметра ПА при ультразвуко-

Таблиця 1. Стан ендотеліальної функції у пацієнтів із АГ і ХОЗЛ, см

Показник	Здорові (n = 10)	Хворі із АГ (n = 20)	Хворі із АГ і ХОЗЛ (n = 82)
Діаметр ПА	0,53 ± 0,02 [#]	0,40 ± 0,01*	0,37 ± 0,01**
Діаметр ПА у разі реактивної гіперемії (ЕЗВД)	0,58 ± 0,02	0,42 ± 0,02*	0,38 ± 0,01*
Діаметр ПА при пробі з нітрогліцерином (ЕНВД)	0,60 ± 0,04 [#]	0,41 ± 0,01*	0,44 ± 0,02**

Примітка. p < 0,05; * вірогідність показника порівняно зі здоровими; ** вірогідність показника у групі порівняно з початком дослідження.

вій візуалізації у хворих із АГ і ХОЗЛ становила (0,37 ± 0,04) см, у пацієнтів з АГ – (0,39 ± 0,02) см, у здорових осіб – (0,53 ± 0,02) см, що вірогідно вище, ніж у хворих обох груп (p < 0,05). У разі реактивної гіперемії середній діаметр ПА у хворих із АГ, поєднаною з ХОЗЛ, вірогідно не змінився та становив (0,38 ± 0,01) см, а у практично здорових артерія розширилася до (0,58 ± 0,02) см, що вірогідно більше порівняно з хворими обох груп (p < 0,02 і p < 0,001 відповідно). Розширення ПА у здорових людей на 10% порівняно з початковим діаметром і на 8% у хворих із АГ, а також практично відсутнє її розширення у хворих із АГ та ХОЗЛ свідчать про порушення у цієї групи хворих судинорухової функції ендотелію.

Протягом наступного етапу гострої проби (через 2 хв після сублінгвального прийому нітрогліцерину) середні величини діаметрів ПА у хворих із поєднаною патологією й ізольованою АГ та у здорових становили відповідно (0,41 ± 0,01), (0,44 ± 0,02) і (0,60 ± 0,02) см (p < 0,001).

Розширення ПА у відповідь на прийом нітрогліцерину у хворих із АГ та ХОЗЛ сягало 18%, у пацієнтів з ізольованою АГ – 5%, а у здорових – 20%. Отже, розширення діаметра ПА у відповідь на реактивну гіперемію у хворих з коморбідною АГ вірогідно менше, ніж після прийому нітрогліцерину, що знову ж таки є підтвердженням ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із АГ, поєднаною з ХОЗЛ (табл. 1). Підвищення рівня ЕТ-1 та неадекватна ендотеліальна вазодилатація свідчать про те, що ендотеліальна дисфункція є важливою патогенетичною ланкою у патогенезі АГ з ХОЗЛ. Виявлено порушення в системі зовнішнього дихання – виразне зниження показників ЖЄЛ у пацієнтів із поєднаною патологією, вірогідне зменшення середніх значень швидкості ОФВ₁ нижче від норми – ((38,28 ± 1,33)%; p < 0,001), водночас як у КГ (з АГ) – (67,94 ± 2,84)% належних величин (табл. 2, 3).

Індекс Тіффно у хворих із АГ та ХОЗЛ був меншим за 70%, що вказує на обструктивний

Таблиця 2. Динаміка показників спірограми у хворих із АГ та ХОЗЛ III ступеня бронхообструкції (група С) через 3 міс після лікування, %

Показник	Здорові (n = 20)	Хворі із АГ та ХОЗЛ					
		БТ (n = 40)			БТ + L-аргінін (n = 42)		
		До лікування	Через 2 тиж	Через 3 міс	До лікування	Через 2 тиж	Через 3 міс
ЖЄЛ	94,62 ± 2,33	68,32 ± 1,94*	68,12 ± 1,35	76,32 ± 1,76*	67,32 ± 1,14*	68,92 ± 2,94	78,92 ± 1,12*
ФЖЄЛ	96,87 ± 4,21	66,81 ± 2,33*	66,91 ± 2,11	69,81 ± 2,21	66,88 ± 3,23*	67,91 ± 2,21	68,91 ± 2,71
ОФВ ₁	92,46 ± 3,24	38,28 ± 1,11*	39,18 ± 1,23	41,28 ± 1,54	37,28 ± 1,43*	39,18 ± 1,64	42,18 ± 1,53*
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	95,42 ± 2,05	57,23 ± 2,35*	58,44 ± 2,94	60,25 ± 2,25	55,81 ± 3,67*	57,66 ± 2,33	61,77 ± 2,43*

Примітка. * Вірогідність порівняно зі здоровими; ** вірогідність у групі після лікування порівняно з показниками до лікування. Так само в табл. 3.

Таблиця 3. Динаміка показників спірограми у хворих із АГ через 3 міс після лікування, %

Показник	Здорові (n = 20)	Хворі із АГ					
		БТ (n = 10)			БТ + L-аргінін (n = 10)		
		До лікування	Через 2 тиж	Через 3 міс	До лікування	Через 2 тиж	Через 3 міс
ЖЄЛ	94,62 ± 2,33	92,12 ± 1,94	92,62 ± 1,35	92,11 ± 1,76	93,32 ± 1,14	92,91 ± 2,34	93,82 ± 2,12
ФЖЄЛ	96,87 ± 4,21	94,81 ± 2,33	94,71 ± 2,11	93,83 ± 1,61	94,88 ± 3,23	93,81 ± 2,21	94,71 ± 3,71
ОФВ ₁	92,46 ± 3,24	68,28 ± 1,11	67,18 ± 1,23	67,98 ± 1,94	67,94 ± 2,84	67,78 ± 1,64	68,48 ± 1,53
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	95,42 ± 2,05	72,01 ± 2,35	70,93 ± 3,91	72,45 ± 2,35	71,60 ± 3,61	72,25 ± 2,33	72,30 ± 2,43

характер порушення функції зовнішнього дихання на противагу такому у хворих із ізольованим перебігом АГ.

На тлі терапії у пацієнтів обох груп наставала виразна позитивна динаміка, яка відображалася в зворотному розвитку ознак дихальної недостатності, зменшенні кашлю, виділення мокротиння, головного болю та шуму у вухах. Разом із тим у хворих, котрі отримували препарат з діючою речовиною L-аргініну гідрохлоридом, поліпшення стану за клінічними виявами, об'єктивними ознаками та показниками додаткових інструментальних методів дослідження реєстрували раніше порівняно з пацієнтами, яким призначали тільки базову терапію. Позитивна динаміка вказаних вище клінічних симптомів у хворих супроводжувалася позитивною характеристикою показників функції системи зовнішнього дихання, добових профілів артеріального тиску та системи цитокінового статусу.

Вивчення динаміки змін показників спірограми на 12–13-ту добу стаціонарного етапу лікування у хворих із поєднаною патологією за допомогою L-аргініну не дало змоги встановити вірогідні зміни. Дослідження, проведені через 3 міс після комплексної терапії, засвідчили позитивний вплив L-аргініну на бронхіальну прохідність, що виражалося в поліпшенні спірограми (див. табл. 2). Так, ЖЄЛ у хворих із АГ та ХОЗЛ, котрі отримували комплексну терапію, вірогідно збільшилася від $(67,32 \pm 1,14)$ до $(78,92 \pm 1,12)$ % норми ($p < 0,05$). Показник ОФВ₁ став вірогідно більшим у хворих із АГ та ХОЗЛ, котрі отримували L-аргінін ($(42,18 \pm 1,53)$ % належних величин) порівняно з групою базової терапії ($(41,28 \pm 1,33)$ % ($p < 0,78$)). Індекс Тіффно також вірогідно збільшився після тривалої підтримувальної терапії L-аргініном. Отже, результати дослідження вказують на позитивну динаміку функції зовнішнього дихання у хворих із АГ і ХОЗЛ III ступеня бронхообструкції після тривалої фармакотерапії, у складі якої був L-аргініну гідрохлорид.

Незначне збільшення окремих показників спірограми через 3 міс після закінчення стаціонарного етапу лікування як за схемою базової, так і комплексної терапії є не дивним з огляду на той факт, що при ХОЗЛ III стадії, як правило, бронхообструкція має прогресуючий і нерідко необоротний характер, поєднується з рестриктивним компонентом, особливо в разі розвитку хронічного легеневого серця, що супроводжується ознаками хронічної дихальної недостатності [5, 10].

Через 2 тиж лікування САТ середньоденний знизився на 10,7% ($p < 0,05$) у хворих із АГ, а у пацієнтів із АГ і ХОЗЛ, лікованих L-аргініном, – на 33% ($p < 0,01$). Середньодобовий

ДАТ зменшився на 32,1% у хворих з поєднаною патологією ($p < 0,01$), а у пацієнтів без ХОЗЛ за допомогою базисної терапії суттєво знижувався ДАТ середньоденний на 18% ($p < 0,01$). Ці ж зміни підтримувалися протягом 3 міс терапії. Оскільки АГ мала тяжчий перебіг у пацієнтів із ХОЗЛ, під впливом лише базової терапії спостерігалася тенденція до зниження АТ, його цільових рівнів не було досягнуто.

Під час визначення ступеня кореляційної залежності між ОФВ₁ і ДАТ середньоденним виявлено негативний вірогідний кореляційний зв'язок ($r = -0,57$; $p < 0,05$).

У процесі лікування змінилися типи циркадних профілів АТ. Через 3 міс після комплексного лікування L-аргініном за профілем добового АТ пацієнти з АГ і ХОЗЛ склали *dipper* – 45% і *non-dipper* – 40%, *night-peaker* – 10% і *over-dipper* – 5%. Зміни у КГ (АГ) були не такими значними: левова частка (50%) належала *non-dipper*, частка *dipper* складала 31%, незначно змінився профіль *over-dipper* – 5%, а *night-peaker* – 14%.

Після 3 міс терапії L-аргініном поліпшилася й ендотеліальна функція: збільшився діаметр ПА на реактивну гіперемію на 22% ($p < 0,001$) у хворих із АГ та ХОЗЛ; у пацієнтів без ХОЗЛ – на 43% ($p < 0,001$), що є вірогідно вище, ніж у хворих, лікованих БТ ($p < 0,05$). Вміст ЕТ-1 у пацієнтів з кардіореспіраторною патологією уже через 2 тиж лікування L-аргініном знижувався в 1,4 разу, а через 3 міс – в 1,9 разу ($p < 0,05$). Базова терапія зменшувала вміст ЕТ-1 лише через 3 міс лікування невірогідно.

Це свідчить про обтяжливий вплив ХОЗЛ на перебіг АГ, а також вказує на те, що L-аргінін здійснює функціональну корекцію ендотеліальної дисфункції [10].

Отже, поєднання АГ та ХОЗЛ є прогностично несприятливим та призводить до раннього виникнення ускладнень і декомпенсації серцево-легеневої системи. Основним механізмом системної і легеневої АГ на тлі ХОЗЛ є хронічна артеріальна гіпоксемія та гіперкапнія [1]. Крім гіпоксії, підвищувати АТ у хворих на ХОЗЛ можуть різкі коливання інтраторакального тиску, що виникають під час епізодів задухи, які також призводять до значної активізації САС і розвитку системної вазоконстрикції [4].

Висновки

1. Артеріальну гіпертензію виявляють у значній частині хворих із ХОЗЛ. Обидва захворювання мають взаємно обтяжуючу клінічну картину, перебіг, призводять до виникнення ускладнень та погіршують результати лікування, спрямованого як на основну, так і на супутню патологію.

2. Лікування з уведенням до схем терапії L-аргініну як екзогенного донатора азоту оксиду й універсального вазодилатора має позитивний вплив на перебіг АГ і ХОЗЛ через дію на патогенетичні чинники, що формують підвищений АТ в обох колах кровообігу.

3. L-аргінін у 80% пацієнтів сприяє поліпшенню бронхіальної прохідності (ОФВ₁, ЖЄЛ,

індекс Тіффно), а у 85% — нормалізації профілю АТ (зменшенню кількості пацієнтів з профілем *nigh-peaker* та *non-dipper*).

5. L-аргінін потенціює гіпотензивний ефект гемодинамічних препаратів, позитивно впливає на функціональний стан дихальної й серцево-судинної систем, що загалом сприяє поліпшенню клінічного стану хворих та якості їхнього життя.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.Г. Купновицька, Л.А. Дронь; збір, обробка матеріалу, написання тексту — Л.А. Дронь; статистичне опрацювання даних — І.Г. Купновицька, Л.А. Дронь; редагування тексту — І.Г. Купновицька, Л.А. Дронь.

Список літератури

1. Мостовий Ю.М., Распутіна Л.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальна гіпертензія: особливості клінічного перебігу, стратегія лікування // Укр. пульмонол. журн.— 2010.— № 1.— С. 23–25.
2. Наказ № 555 МОЗ України від 27.06.2013 р. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень.— http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html.
3. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії.— http://old.moz.gov.ua/ua/print/dn_20120524_384.html.
4. Перцева Т.А., Гашинова К.Ю. Нові можливості в терапії хронічного обструктивного захворювання легень // Укр. пульмонол. журн.— 2010.— № 2.— С. 12–17.
5. Feldman G.J. Improving the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. COPD.— 2013.— Vol. 8.— P. 89–96.
6. Gall H., Sommer, Milger K. et al. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study // BMC Pulm. Med.— 2016.— N 16 (5).— P. 1–9.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Workshop report, global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Update.— 2013. Bethesda, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2013.
8. Miravitlles M., Price D., Rabe K.F. Comorbidities of patients in tiotropium clinical trials: comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.— 2015.— N 10.— P. 549–564.
9. Morris S.M. Arginine metabolism revisited // J. Nutr.— 2016.— N 146 (12).— P. 2579–2586.
10. Názara Otero C.A., Balóira Villar A. The continuum of C.OP.D and cardiovascular risk: A global scenario of disease // Clin. Investig. Arterioscler.— 2015.— N 27 (3).— P. 144–147.

Л.А. Дронь, И.Г. Купновицкая

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Улучшение эндотелиальной функции и функции внешнего дыхания у пациентов с коморбидностью (артериальная гипертензия и хроническое обструктивное заболевание легких III степени) путем применения источника азота оксида — L-аргинина

Цель работы — повысить эффективность фармакотерапии у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) III стадии бронхообструкции, группы С путем коррекции эндотелиальной функции, легочной вентиляции и соответственно — качества жизни пациентов с помощью экзогенного донатора азота оксида — L-аргинина.

Материалы и методы. Объектом исследования были 102 больных артериальной гипертензией (АГ) II стадии 2–3-й степени в возрасте ($65,5 \pm 4,12$) года. Среди них было 82 пациента с АГ, соединенной с ХОЗЛ III стадии, группы С, и 20 больных с АГ (эссенциальной) аналогичной стадии и степени без ХОЗЛ. Согласно лечению пациентов с АГ и ХОЗЛ разделили на две группы, статистически однородные по возрасту, полу, длительности АГ и ХОЗЛ. Первая, контрольная, группа состояла из 40 пациентов, которые принимали только базовую терапию, основная — 42 человека — дополнительно получала препарат L-аргинин. Аналогично распределены и группы больных с АГ.

Результаты и обсуждение. Выявлено взаимоотягощающее влияние обоих заболеваний, поскольку установлено ухудшение исследуемых показателей кардиореспираторной системы. По данным спирограммы, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) у больных с сочетанной патологией составил ($38,28 \pm 1,11$) % по сравнению с ОФВ₁ у пациентов с АГ ($(67 \pm 2,84)$ %; $p < 0,01$), что имело умеренной плотности обратную корреляционную связь с уровнем эндотелина-1 (ЭТ-1) ($r = -0,45$; $p < 0,05$). Итак, существенное ухудшение бронхиальной проходимости у больных АГ с ХОЗЛ связа-

но с повышением уровня маркера вазоконстрикции ЭТ-1 и с развитием эндотелиальной дисфункции. После 3 мес фармакотерапии, в комплекс которой входил L-аргинин, установлено его положительные эффекты на ход коморбидной патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем: снижение уровня ЭТ-1 в плазме крови ($p < 0,05$), улучшение функции эндотелия под влиянием лечения в обеих группах, увеличение показателей вентиляции и газообмена, на что указывает повышение индекса Тиффно. В то же время в КГ значительные изменения вентиляционных показателей не отмечены.

Выводы. Использование в комплексном лечении больных с АГ, соединенной с ХОЗЛ, L-аргинина способствовало улучшению бронхиальной проходимости, эндотелиальной функции и соответственно — качества жизни пациентов.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, артериальная гипертензия, L-аргинин.

L.A. Dron, I.H. Kupnovytska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Improvement of endothelial function and external respiration in patients with comorbidity of hypertension and stage III chronic obstructive pulmonary disease, using nitric oxide donor — L-arginine

Objective — to improve the efficacy of pharmacotherapy for patients with comorbidity of arterial hypertension (AH) and stage III chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (group C), using an exogenous nitric oxide donor — L-arginine by correction of endothelial function as well as to improve pulmonary ventilation and quality of life in general.

Materials and methods. This study involved 102 patients with stage 2 arterial hypertension (AH) (2-nd and 3-rd degree) including 82 patients with AH and concomitant COPD III stage, group C, and 20 patients with essential hypertension of the identical stage and degree at the age of (65.5 ± 4.12). According to the treatment 82 patients with AH and COPD were divided into two groups, homogeneous by age, sex, duration of AH and COPD. Group I — the control group (CG) — included 40 patients receiving basic therapy only, group II — the main group (MG) — included 42 patients, who received L-arginine hydrochloride in addition to basic therapy. Patients with AH were divided similar.

Results and discussion. It has been observed that chronic obstructive disease burdened the course of hypertension by cardiorespiratory system rates deterioration. According to the spirogram in patients with comorbidity the forced expiratory volume in one second was (38.28 ± 1.33) % compared to patients with AH (67 ± 2.84) indicating a reverse negative correlation with the indicator of endothelin — 1 (ET 1) level in plasma ($r = -0.45$, $p < 0.05$). Thus, in patients with AH and concomitant COPD, the bronchial patency was significantly impaired due to increasing of endothelin — 1 (ET 1) level — marker of vasoconstriction and endothelial dysfunction (ED). 3 months after basic therapy with L-arginine, a number of positive effects in combination therapy was established: the decrease of endothelin — 1 (ET 1) level in plasma due to treatment, contributed to the improvement of endothelial function, increase in ventilation and gas exchange, as indicated by increased Tiffeneau index, while in the CG — significant changes in ventilation rates have not been noted, which is associated with the absence of bronchial obstruction in this patient cohort, the level of ET 1 decreased ($p < 0.05$) and significantly improved the endothelial function.

Conclusions. The addition of L-arginine to the combined therapy of patients with hypertension accompanied by COPD, resulted in the potentiation of antihypertensive therapy, improvement of bronchial patency and endothelial function as well as to the improvement of quality of life in general.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, L-arginine.

Контактна інформація:

Купновицька Ірина Григорівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри клінічної фармакології та фармакотерапії
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2
E-mail: kupnovytska.i.h@gmail.com