

Ефективність і кардіологічна безпечність застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу

Л.І. Конопкіна, А.А. Бабець

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБГРУНТУВАННЯ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) часто поєднується з гіпертонічною хворобою (ГХ), що ускладнює перебіг і вибір оптимальної терапії. Використання β_2 -агоністів тривалої дії (БАТД) є ключовим у сучасних рекомендаціях щодо лікування ХОЗЛ, однак їхній потенційний вплив на серцево-судинну систему потребує ретельного оцінювання, особливо в пацієнтів з коморбідною ГХ.

МЕТА. Оцінити ефективність і кардіологічну безпечність БАТД, зокрема щодо впливу на артеріальний тиск (АТ), у хворих на ХОЗЛ, які перебувають на монотерапії холінолітиком тривалої дії та мають супутню ГХ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проведено у 2018-2021 роках у два етапи. На першому етапі обстежено 126 пацієнтів з ХОЗЛ. На другому етапі відповідно до критеріїв відбору залучено 63 хворих із II-III ступенем бронхообструкції (за GOLD) і стабільною ГХ II стадії. Після проведення добового моніторування АТ (ДМАТ) відібрано 24 пацієнти (чоловіків – 18 (75,0 %), жінок – 6 (25,0 %), середній вік – 60 (56; 62) років), у яких рівні АТ відповідали цільовим як удень, так і вночі. Пацієнтів розподілено на дві підгрупи: 1-ша підгрупа – 14 осіб із II ступенем бронхообструкції; 2-га підгрупа – 10 осіб із III ступенем бронхообструкції. Усім пацієнтам призначено комбінований бронходилататор (тіотропію бромід 2,5 мкг / олодатерол 2,5 мкг) по 2 інгаляційні дози 1 раз на добу протягом 3 місяців.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. На першому тижні лікування в 3 хворих відзначено різке підвищення систолічного АТ (>180 мм рт. ст.) з появою головного болю й серцебиття, що зумовило скасування препарату та їх вилучення з подальшого дослідження. Тож до фінального аналізу увійшов 21 хворий: у 1-й підгрупі – 11 пацієнтів, у 2-й підгрупі – 10 пацієнтів. Через 1 місяць терапії в підгрупі 1 відзначено достовірне зниження виразності задишки (за mMRC – на $0,5 \pm 0,3$ бала, $p < 0,05$) і симптомів ХОЗЛ (за TOX – на $2,2 \pm 0,7$ бала, $p < 0,05$). Якість життя (ЯЖ) за доменом «симптоми» за SGRQ покращилася на $8,2 \pm 6,4$ бала ($p < 0,05$). У підгрупі 2 через 1 місяць достовірно знизилися показники TOX ($-4,1 \pm 1,4$ бала, $p < 0,05$) і покращилися домени «симптоми» й «активність» за SGRQ ($p < 0,05$). Через 3 місяці лікування в підгрупі 1 симптоми за TOX знизилися загалом на $5,0 \pm 0,9$ бала ($p < 0,05$), ЯЖ за доменами «симптоми», «активність» і «сума» покращилася ($p < 0,05$), а об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) зріс на $3,4 \pm 1,2$ % належної величини. У підгрупі 2 виразність задишки зменшилася на $0,6 \pm 0,3$ бала за mMRC ($p < 0,05$), симптоми за TOX – на $6,8 \pm 2,1$ бала ($p < 0,05$), ЯЖ за SGRQ достовірно покращилася, ОФВ₁ зріс на $4,1 \pm 1,3$ % належної величини. Рівні систолічного та діастолічного АТ при офісних вимірюваннях у обох підгрупах залишалися в межах цільових значень (<140/90 мм рт. ст., $p > 0,05$). За даними ДМАТ патологічних відхилень середньодобових показників АТ не виявлено, хоча в обох підгрупах зафіксовано підвищення індексу часу систолічного АТ на $3,0$ - $3,4$ % ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ. Призначення БАТД хворим на ХОЗЛ зі стабільною ГХ потребує моніторингу клінічного стану й АТ у перші дні для своєчасного скасування при небажаних явищах; відсутність підвищення АТ у цей період свідчить про ймовірну подальшу стабільність стану. Додавання БАТД до схем лікування хворих на ХОЗЛ із II-III ступенем бронхообструкції та супутньою стабільною ГХ II стадії є ефективним методом лікування й має загалом високу кардіологічну безпечність.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічне обструктивне захворювання легень, бронхообструкція, гіпертонічна хвороба, артеріальний тиск, добовий моніторинг артеріального тиску, інгаляційна терапія, β_2 -агоніст тривалої дії (БАТД).

Efficacy and cardiological safety of long-acting β_2 -agonist use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension

L.I. Konopkina, A.A. Babets

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is often combined with arterial hypertension (AH), complicating the course and choice of optimal therapy. The use of long-acting β_2 -agonists (LABA) is a key component of current COPD treatment guidelines; however, their potential cardiovascular effects require careful evaluation, especially in patients with comorbid AH.

OBJECTIVE. To assess the efficacy and cardiovascular safety of LABA, particularly their impact on blood pressure (BP), in COPD patients receiving long-acting muscarinic antagonist monotherapy and having concomitant AH.

MATERIALS AND METHODS. The study was conducted in 2018-2021 in two stages. At the first stage, 126 COPD patients were examined. At the second stage, according to the selection criteria, 63 patients with GOLD stage II-III airflow limitation and stable stage II AH were included. After ambulatory BP monitoring (ABPM), 24 patients (18 men (75.0 %), 6 women (25.0 %), mean age 60 (56; 62) years) with target BP levels both during the day and night were selected. Patients were divided into two subgroups: 1st subgroup – 14 patients with stage II airflow limitation; 2nd subgroup – 10 patients with stage III airflow limitation. All patients received a fixed-dose combination bronchodilator (tiotropium bromide 2.5 µg / olodaterol 2.5 µg), 2 inhalations once daily, for 3 months.

RESULTS AND DISCUSSION. In the first treatment week, 3 patients experienced a sharp increase in systolic BP (>180 mmHg) with headache and palpitations, leading to drug withdrawal and exclusion from further analysis. Thus, the final analysis included 21 patients: 11 in subgroup 1 and 10 in subgroup 2. After 1 month, subgroup 1 showed a significant decrease in dyspnea (mMRC: -0.5 ± 0.3 points, $p < 0.05$) and COPD symptoms (CAT: -2.2 ± 0.7 points, $p < 0.05$). Quality of life (QoL) improved in the “symptoms” domain of the SGRQ by 8.2 ± 6.4 points ($p < 0.05$). In subgroup 2, after 1 month CAT scores decreased (-4.1 ± 1.4 points, $p < 0.05$), and improvements were noted in the “symptoms” and “activity” domains of the SGRQ ($p < 0.05$). After 3 months, subgroup 1 showed a total CAT reduction of -5.0 ± 0.9 points ($p < 0.05$), improved QoL in the “symptoms,” “activity,” and “total” SGRQ domains ($p < 0.05$), and a forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) increase of 3.4 ± 1.2 % predicted. In subgroup 2, dyspnea decreased by -0.6 ± 0.3 points (mMRC, $p < 0.05$), CAT score dropped by -6.8 ± 2.1 points ($p < 0.05$), QoL significantly improved, and FEV₁ increased by 4.1 ± 1.3 % predicted. Office BP measurements in both subgroups remained within target levels ($< 140/90$ mmHg, $p > 0.05$). According to ABPM, no pathological deviations in mean daily BP values were detected, though both subgroups showed an increase in systolic BP time index by 3.0-3.4 % ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS. LABA administration in COPD patients with stable AH requires close monitoring of clinical status and BP in the first days to ensure timely discontinuation in case of adverse events. Absence of BP elevation during this period predicts likely subsequent stability. Adding LABA to treatment regimens in patients with GOLD stage II-III airflow limitation and concomitant stage II AH is effective and demonstrates overall high cardiovascular safety.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease, airflow limitation, arterial hypertension, blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, inhalation therapy, long-acting β_2 -agonist (LABA).

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) належить до хвороб, які є значним тягарем для системи охорони здоров'я. Рання втрата працездатності, підвищення рівнів інвалідизації та смертності визначають проблему ефективного лікування хворих на ХОЗЛ як одну з найпріоритетніших у респіраторній медицині [1, 2].

У сучасних міжнародних рекомендаціях підкреслюється провідна роль бронходилататорів тривалої дії в терапії ХОЗЛ. Подвійна бронходилатація з використанням комбінованих препаратів, до складу яких входить холінолітик тривалої дії (ХЛТД) та β_2 -агоніст тривалої дії (БАТД), зарекомендувала себе як ефективний метод контролю симптомів, покращення переносимості фізичних навантажень і підвищення якості життя (ЯЖ) хворих [3-5]. Водночас значна частина пацієнтів має супутню патологію, насамперед серцево-судинні захворювання, серед яких гіпертонічна хвороба (ГХ) є найпоширенішою коморбідністю, що істотно ускладнює перебіг ХОЗЛ і потребує особливої уваги при виборі терапевтичної стратегії [6, 7].

Використання БАТД хворими на ХОЗЛ потребує врахування їхнього потенційного впливу на серцево-судинну систему, що зумовлює активацію симпатичної нервової системи при стимуляції β_2 -адренорецепторів і чинить вплив на M_3 -мускаринові рецептори [3].

Результати клінічних досліджень щодо кардіологічної безпечності подвійної бронходилатації в зазначеній когорти хворих усе ще залишаються суперечливими.

За даними широкомасштабних клінічних досліджень і підгрупових / post hoc-аналізів (зокрема, субдосліджень серії TONADO®) не було виявлено підвищення частоти так званих великих серцево-судинних подій у пацієнтів, що отримували комбінацію тіотропію/олодатеолу, навіть у підгрупах із серцевою коморбідністю [8, 9]. Водночас у метааналізі М. Yang і співавторів повідомляється: особи з високим серцево-судинним ризиком мають ризик розвитку насамперед інфаркту міокарда й інсульту, що впливає на високі рівні серцево-судинної смертності [10]. Крім того, у критичних оглядах фармакологічних даних указується на необхідність контролю артеріального тиску (АТ) та спостереження за серцевим ритмом хворих у разі призначення бронходилататорів, адже фармакодинамічні ефекти БАТД і ХЛТД можуть по-різному проявлятися в пацієнтів із численними коморбідностями [11].

Усе вищезазначене зумовлює необхідність проведення клінічних досліджень, спрямованих на оцінювання не лише ефективності, а й кардіологічної безпечності подвійної бронходилатаційної терапії у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ. Результати таких досліджень матимуть вагомий вплив на формування персоналізованих схем лікування задля покращення прогнозу в пацієнтів [3, 5, 8, 10].

Тому метою нашого дослідження було оцінити ефективність і кардіологічну безпечність БАТД, зокрема щодо впливу на АТ, у хворих на ХОЗЛ, які перебувають на монотерапії ХЛТД та мають супутню ГХ.

Матеріали та методи

Дослідження було проведене у 2018-2021 роках і виконувалося у два етапи. На першому етапі було проведено скринінг 126 хворих на ХОЗЛ, що звернулися по медичну допомогу до консультативно-діагностичного кабінету кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету. Було зібрано скарги хворих, проаналізовано дані анамнезу стосовно як ХОЗЛ, так і ГХ; оцінено обсяг інгаляційної терапії ХОЗЛ, її ефективність за клінічною симптоматикою та спірометричними показниками; оцінено обсяг медикаментозної терапії ГХ; проаналізовано дані загальноклінічних методів дослідження.

На другому етапі проводився відбір пацієнтів для реалізації поставленої в роботі мети.

Критеріями залучення хворих до другого етапу дослідження були:

- 1) вік понад 40 років;
- 2) верифікований діагноз ХОЗЛ;
- 3) наявність II або III ступеня обструктивних вентиляційних порушень за GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) на момент залучення в дослідження;
- 4) монотерапія ХЛТД протягом щонайменше останніх 6 місяців;
- 5) верифікований діагноз ГХ II стадії;
- 6) планове приймання антигіпертензивних препаратів протягом останніх щонайменше 6 місяців;
- 7) підписана інформована згода на участь у дослідженні й обробку персональних даних.

Критеріями вилучення хворих із другого етапу дослідження були:

- 1) декомпенсація будь-якої супутньої патології;
- 2) інфекційне загострення ХОЗЛ на момент обстеження та протягом останніх 6 місяців;
- 3) приймання БАТД протягом останніх щонайменше 6 місяців;
- 4) приймання β_2 -агоністів короткої дії більш як 2 інгаляційні дози щотижня протягом останніх щонайменше 6 місяців;
- 5) наявність інших хронічних захворювань дихальної системи в анамнезі (бронхіальна астма, ідіопатичний легеневий фіброз, муковісцидоз тощо);
- 6) гіпертонічні кризи протягом щонайменше останніх 6 місяців;
- 7) наявність тяжкої супутньої патології серцево-судинної системи, яка могла б маскувати чи спотворювати симптоматику ХОЗЛ;
- 8) онкологічне захворювання.

Відповідно до критеріїв залучення й вилучення до другого етапу дослідження увійшли 63 хворих на ХОЗЛ із II-III ступенем вентиляційних порушень за GOLD, що перебували на монотерапії ХЛТД (тіотропію бромід 18 мкг на добу) протягом щонайменше останніх 6 місяців, і коморбідною ГХ II стадії, з приводу якої хворі приймали комбіновану антигіпертензивну терапію (периндоприл/індапамід, аб лозартан/гідрохлортіазид, або валсартан/гідрохлортіазид) протягом щонайменше останніх 6 місяців.

Клінічний діагноз ХОЗЛ формували згідно з національними [12] та міжнародними рекомендаціями [1],

а клінічний діагноз ГХ – згідно з чинним національним протоколом [13].

Обстеження пацієнтів охоплювали загальноклінічні методи (збір скарг, даних анамнезу та фізикального обстеження), оцінювання вентиляційної функції легень за допомогою комп'ютерної спірометрії з реєстрацією петлі «потік/об'єм» на апараті Master Screen Body/Diff (Jaeger, Німеччина) натще вранці після 30-хвилинного відпочинку. Оцінювали такі показники: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), а також співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ після проби з 400 мкг салбутамолу. Результати спірографічного обстеження аналізували згідно з вимогами міжнародних [1, 14] і національних [12] стандартів.

Зважаючи на те що БАТД можуть впливати на регуляцію АТ, призводячи до підвищення його рівня [7], ми поставили завдання дослідити кардіологічну безпечність цієї групи лікарських засобів лише в тих хворих на ХОЗЛ і ГХ, які або зовсім раніше не приймали БАТД, або приймали їх лише періодично й виключно короткими курсами (до 1 тижня), але протягом останніх 6 місяців їх не приймають і при цьому мають абсолютно стабільний перебіг ГХ (у пацієнтів відсутні епізоди підвищеного АТ як удень, так і вночі). Для цього всім 63 хворим, що увійшли до другого етапу дослідження, було проведено ДМАТ, який згідно з міжнародними та національними настановами є золотим стандартом щодо контролю АТ у хворих на ГХ.

ДМАТ виявило: попри те що 39 осіб клінічно були стабільними (не мали скарг, характерних для ГХ, змін об'єктивного статусу), а за результатами домашнього моніторингу АТ в денні години мали досягнуті цільові рівні АТ (<135/85 мм рт. ст.) [13], у них спостерігалися епізоди підвищення АТ в нічні години. Результати обстеження цієї когорти хворих ми оприлюднили в попередніх публікаціях. До подальшого ж етапу дослідження було залучено другу частину обстежених – 24 хворих на ХОЗЛ із II-III ступенем бронхообструктивних порушень за класифікацію GOLD і коморбідною ГХ II стадії (чоловіків – 18 (75,0 %), жінок – 6 (25,0 %), середній вік – 60 (56; 62) років). Ці хворі згідно з результатами ДМАТ не мали підвищених рівнів АТ ані в денні, ані в нічні години; саме вони й становили основну групу спостереження.

Основну групу хворих розподіляли на підгрупи з огляду на ступінь бронхообструктивних порушень: до підгрупи 1 увійшли 14 осіб (чоловіків – 11 (78,6 %), жінок – 3 (21,4 %), середній вік – 58 (55; 61) років) із II ступенем бронхообструкції за GOLD (50 % належної величини < ОФВ₁ < 80 % належної величини) [1, 12]; до підгрупи 2 увійшли 10 осіб (чоловіків – 7 (70,0 %), жінок – 3 (30,0 %), середній вік – 61 (56; 65) рік) із III ступенем бронхообструкції за GOLD (30 % належної величини < ОФВ₁ < 50 % належної величини) [1, 12]. Підгрупи обстежених хворих були зіставними за віком і статтю ($p > 0,05$).

Згідно з рекомендаціями GOLD на етапі дослідження всі хворі, незважаючи на монотерапію ХЛТД, потребували подвійної бронхолітичної терапії, а саме додаткового призначення БАТД до ХЛТД. У зв'язку з цим пацієнти були переведені на комбінований бронходилататор, до складу якого

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

входив тіотропію бромід моногідрат (2,5 мкг) і олодатеролу гідрохлорид (2,5 мкг); препарат призначався в доставковому пристрої Респімат® по 2 інгаляційні дози 1 раз на добу протягом усього періоду спостереження (3 місяці).

Ефективність інгаляційної комбінованої терапії оцінювали через 1 і 3 місяці лікування з повторним оцінюванням симптомів ХОЗЛ за модифікованою шкалою задишки Медичної дослідницької ради (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC) і тестом оцінювання ХОЗЛ (TOX), а також ЯЖ – за респіраторним опитувальником лікарні Святого Георгія (St. George Respiratory Questionnaire – SGRQ) і вентиляційної функції легень за даними спірометрії [1, 12, 15].

Для оцінювання кардіологічної безпечності БАТД, а саме впливу його на загальний стан і рівень АТ, моніторували динаміку скарг пацієнтів, використовуючи засоби телекомунікації, щотижня протягом усього періоду спостереження. Також проводили офісне вимірювання АТ (через 1 і 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором) і ДМАТ (через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором).

Офісне вимірювання АТ проводили з використанням механічного тонометра з плечовою манжетою. ДМАТ проводили з використанням осцилометричного методу на апараті АВРрго (ТОВ «ІМЕСК», Україна); тривалість моніторингу становила 24-27 годин. Для вимірювання АТ використовували стандартну манжету для дорослих зі швидкістю зниження тиску 5 мм рт. ст. на секунду. Інтервал між вимірюваннями становив 15 хвилин в активний період доби (із 07:00 до 23:00) і 30 хвилин – у період нічного відпочинку (з 23:00 до 07:00) [16].

Основними параметрами, які вивчалися за ДМАТ [16], були:

- середні величини систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) у денний і нічний періоди, що дає змогу оцінити базовий рівень гемодинаміки та ступінь контролю АТ;
- індекси часу (ІЧ), що характеризують сумарну кількість епізодів перевищення референтних значень АТ у денний і нічний періоди.

Права пацієнтів було дотримано згідно з Гельсінською декларацією (в редакції від жовтня 2013 року, прийняті на 64-й Генеральній асамблеї, м. Форталеза, Бразилія).

Отримані результати обробляли стандартними методами оцінювання варіаційних рядів, включно з розрахунком медіани (Me), середньої (M) з верхніми та нижніми квантилями (25 %; 75 %) або стандартним відхиленням (SD). Для порівняння кількісних ознак у пов'язаних вибірках застосовували критерій Вілкоксона. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$. Обчислення виконували за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 10.6.0 (пробна версія) [17].

Результати та їх обговорення

Моніторинг скарг хворих протягом першого тижня після додавання до терапії БАТД показав, що в 3 осіб уже після інгалювання 2-3 доз препарату спостерігалось різке погіршення клінічного стану: з'явилися виразний головний біль у потиличній ділянці, серцебиття, підвищився САТ

(>180 мм рт. ст.), що призвело до скасування препарату з подальшим переведенням хворих на попередньо призначене лікування – монотерапію ХЛТД. Після скасування БАТД уже через 1 добу стан усіх 3 хворих повністю стабілізувався. Ці пацієнти з подальшого дослідження були вилучені.

Отже, до остаточно сформованих підгруп спостереження увійшли 11 хворих з 1-ї підгрупи та 10 хворих із 2-ї підгрупи.

Дослідження, спрямовані на оцінювання ефективності комбінованої бронходилатаційної терапії (ХЛТД + БАТД) порівняно з монотерапією ХЛТД, показали, що через 1 місяць усі хворі підгрупи 1 почувалися клінічно стабільно. При цьому як виразність задишки за опитувальником mMRC, так і виразність симптоматики за TOX у них статистично достовірно зменшилися (на $0,5 \pm 0,3$ та $2,2 \pm 0,7$ бала відповідно) (табл. 1). ЯЖ за доменом «симптоми» також покращилася (на $8,2 \pm 6,4$ бала, $p < 0,05$), хоча за іншими доменами («активність», «вплив» і «сума») істотно не змінилася. Спірометричні показники залишалися на вихідному рівні (див. табл. 1).

Через 3 місяці приймання комбінованого бронходилататора у хворих підгрупи 1 виразність задишки залишалася такою ж, як і через 1 місяць терапії ($p > 0,05$), тоді як симптоматика ХОЗЛ за TOX іще більше покращилася (порівняно з вихідним рівнем показник знизився загалом на $5,0 \pm 0,9$ бала, $p < 0,05$). ЯЖ за доменами «симптоми», «активність» і «сума», а також рівень $ОФВ_1$ статистично достовірно покращилися порівняно як з вихідними даними, так і з даними, отриманими через 1 місяць лікування. Рівень ФЖЄЛ і співвідношення ФЖЄЛ/ $ОФВ_1$ не змінилися (див. табл. 1).

У підгрупі 2 через 1 місяць терапії комбінованим бронходилататором виразність задишки за mMRC істотно не змінилася, хоча симптоматика за TOX, а також ЯЖ за доменами «симптоми», «активність» і «сума» статистично достовірно покращилися. Показники вентиляційної функції легень залишалися без змін (див. табл. 1).

Через 3 місяці приймання комбінованого бронходилататора у хворих підгрупи 2 виразність задишки зменшилася порівняно з вихідними даними на $0,6 \pm 0,3$ бала ($p < 0,05$); виразність симптомів ХОЗЛ за TOX іще додатково зменшилася порівняно з показником, отриманим через 1 місяць лікування ($p < 0,05$). ЯЖ за доменами «симптоми», «активність» і «сума» статистично достовірно покращилася порівняно як з вихідними даними, так і з результатами, отриманими після 1 місяця лікування. Рівень $ОФВ_1$ статистично достовірно покращився порівняно з вихідними даними, а рівень ФЖЄЛ і показник ФЖЄЛ/ $ОФВ_1$ не змінилися (див. табл. 1).

Отже, використання комбінованого бронходилататора хворими на ХОЗЛ із II-III ступенем виразності бронхообструкції забезпечило кращий клінічний ефект, аніж монотерапія ХЛТД, що підтверджувалося покращенням клінічної симптоматики: зменшенням задишки та покращенням ЯЖ (найбільш значуща динаміка стосувалася доменів «симптоми» й «активність» за SGRQ). Зменшення виразності задишки за mMRC у підгрупі 1 наставало швидше (вже через 1 місяць лікування), тоді як у підгрупі 2 цей ефект формувався поступово та ставав статистично значущим лише через 3 місяці лікування. Спірометричні зрушення мали помірний характер і стосувалися

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

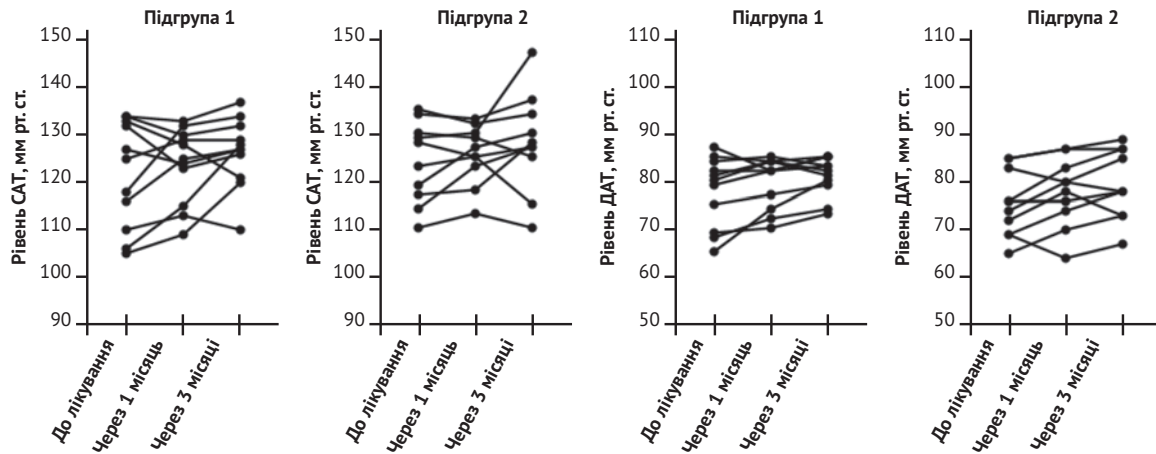


Рис. Динаміка САТ і ДАТ у обстежених хворих перед додаванням до терапії БАТД, а також через 1 і 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором

приросту $ОФВ_1$, що підтвердило перевагу клінічного ефекту терапії над функціональними змінами в короткостроковій перспективі.

Стосовно АТ усі хворі підгрупи 1 як до призначення комбінованого бронходилататора, так і під час його

використання мали цільові рівні САТ при офісному вимірюванні (<140 мм рт. ст.): до застосування – $121,8 \pm 11,3$ мм рт. ст., через 1 місяць – $123,7 \pm 8,1$ мм рт. ст., через 3 місяці – $126,5 \pm 7,4$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) (рис.). Рівень ДАТ при офісному його вимірюванні не перевищував 90 мм рт. ст.: до використання

Таблиця 1. Динаміка клінічних і спірометричних показників у хворих на ХОЗЛ через 1 і 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором

Показники	Підгрупа 1 (n=11)			p	Підгрупа 2 (n=10)			p
	до призначення БАТД	через 1 місяць лікування комбінованим бронходилататором	через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором		до призначення БАТД	через 1 місяць лікування комбінованим бронходилататором	через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором	
Виразність задишки за mMRC, бали	2,1±0,5	1,6±0,3	1,5±0,4	$p_{1-2}=0,035$ $p_{1-3}=0,032$ $p_{2-3}=0,713$	2,4±0,4	2,1±0,6	1,8±0,3	$p_{1-2}=0,267$ $p_{1-3}=0,041$ $p_{2-3}=0,087$
Виразність симптомів за TOX, бали	14,3±2,7	12,1±1,3	9,3±2,1	$p_{1-2}=0,046$ $p_{1-3}=0,021$ $p_{2-3}=0,039$	17,5±4,9	13,4±3,5	10,7±2,3	$p_{1-2}=0,041$ $p_{1-3}=0,019$ $p_{2-3}=0,087$
ЯЖ за SGRQ, домен «симптоми», бали	44,3±9,2	36,1±5,3	27,6±8,5	$p_{1-2}=0,037$ $p_{1-3}=0,018$ $p_{2-3}=0,020$	66,8±10,4	52,1±7,9	42,7±8,1	$p_{1-2}=0,041$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,031$
ЯЖ за SGRQ, домен «активність», бали	30,9±7,7	27,8±5,6	22,8±3,9	$p_{1-2}=0,238$ $p_{1-3}=0,012$ $p_{2-3}=0,047$	57,4±10,7	43,8±8,3	32,1±8,9	$p_{1-2}=0,021$ $p_{1-3}=0,018$ $p_{2-3}=0,029$
ЯЖ за SGRQ, домен «вплив», бали	28,8±5,9	25,4±4,8	22,1±4,1	$p_{1-2}=0,747$ $p_{1-3}=0,048$ $p_{2-3}=0,489$	37,5±8,6	33,4±9,1	31,7±7,8	$p_{1-2}=0,456$ $p_{1-3}=0,089$ $p_{2-3}=0,249$
ЯЖ за SGRQ, домен «сума», бали	34,6±8,8	30,1±7,3	24,2±5,3	$p_{1-2}=0,539$ $p_{1-3}=0,037$ $p_{2-3}=0,046$	54,8±9,0	44,5±8,4	37,5±8,3	$p_{1-2}=0,044$ $p_{1-3}=0,028$ $p_{2-3}=0,032$
ФЖЄЛ, % належн.	84,7±4,9	84,9±5,1	84,5±5,9	$p_{1-2}=0,784$ $p_{1-3}=0,846$ $p_{2-3}=0,894$	85,4±3,8	85,9±4,2	86,8±3,9	$p_{1-2}=0,984$ $p_{1-3}=0,769$ $p_{2-3}=0,867$
ОФВ ₁ , % належн.	57,4±4,9	58,9±5,3	60,8±3,3	$p_{1-2}=0,539$ $p_{1-3}=0,048$ $p_{2-3}=0,731$	43,1±5,2	45,8±4,0	47,2±3,9	$p_{1-2}=0,085$ $p_{1-3}=0,041$ $p_{2-3}=0,123$
Співвідношення ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	0,46±0,09	0,46±0,10	0,48±0,10	$p_{1-2}=0,925$ $p_{1-3}=0,845$ $p_{2-3}=0,896$	0,37±0,07	0,37±0,08	0,40±0,08	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=0,945$ $p_{2-3}=0,971$

Таблиця 2. Динаміка показників ДМАТ у хворих на ХОЗЛ через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором

Показники	Референтні значення	Підгрупа 1 (n=11)		р	Підгрупа 2 (n=10)		р
		до призна-чення БАТД	через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором		до призна-чення БАТД	через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором	
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	≤130	123,8±5,5	121,8±7,9	0,789	120,7±6,9	123,8±5,5	0,894
Середня величина САТ (удень), мм рт. ст.	≤135	128,9±6,7	129,9±4,3	0,896	125,4±8,1	127,7±6,7	0,714
Середня величина САТ (уночі), мм рт. ст.	≤120	114,3±5,2	111,4±7,3	0,876	110,8±6,2	112,7±8,8	0,815
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	≤80	70,9±8,7	72,7±6,6	0,789	72,5±5,4	74,9±4,0	0,619
Середня величина ДАТ (удень), мм рт. ст.	≤85	75,1±7,8	77,9±5,3	0,793	76,4±6,0	78,9±4,9	0,479
Середня величина ДАТ (уночі), мм рт. ст.	≤70	64,3±3,9	62,9±3,4	0,899	65,7±3,9	66,2±3,7	0,947
ІЧ САТ (удень), %	<25	14,9±2,5	17,9±1,4	0,041	15,9±3,9	19,1±2,3	0,038
ІЧ САТ (уночі), %	<25	17,4±4,9	16,8±3,9	0,345	16,0±5,3	17,8±3,0	0,127
ІЧ ДАТ (удень), %	<15	9,3±2,5	10,5±2,7	0,587	10,4±3,7	12,4±3,0	0,274
ІЧ ДАТ (уночі), %	<15	7,5±4,1	6,9±3,9	0,894	8,9±3,0	8,0±2,5	0,846

комбінації ХЛТД + БАТД він становив 77,7±7,4 мм рт. ст., через 1 місяць лікування – 79,6±5,4 мм рт. ст., через 3 місяці лікування – 80,9±4,2 мм рт. ст. ($p>0,05$) (див. рис.).

У підгрупі 2 рівні САТ при офісному його вимірюванні також мали досягнуті цільові значення (<140 мм рт. ст.): до приймання комбінованого бронходилататора показник становив 123,9±8,6 мм рт. ст., через 1 місяць – 125,5±6,3 мм рт. ст., через 3 місяці – 128,0±10,5 мм рт. ст. ($p>0,05$) (див. рис.). Рівень ДАТ при офісному його вимірюванні не перевищував 90 мм рт. ст.: до використання ХЛТД + БАТД він становив 75,4±7,0 мм рт. ст., через 1 місяць лікування – 77,9±7,3 мм рт. ст., через 3 місяці лікування – 79,5±7,3 мм рт. ст. ($p>0,05$) (див. рис.).

За даними ДМАТ хворі як з підгрупи 1, так і з підгрупи 2 не мали патологічних відхилень САТ і ДАТ від референтних значень ані перед початком приймання комбінованого бронходилататора, ані на етапах його застосування (через 1 і 3 місяці) (табл. 2). Різниці між середніми рівнями САТ і ДАТ у підгрупах хворих виявлено не було ($p>0,05$). Утім, в обох підгрупах було зафіксовано достовірне підвищення ІЧ САТ (у підгрупі 1 – на 3,0±1,7 мм рт. ст., у підгрупі 2 – на 3,4±2,2 мм рт. ст.) ($p<0,05$) (див. табл. 2).

Як показав індивідуальний аналіз, в 1 хворого з підгрупи 2 через 3 місяці використання комбінованого бронходилататора за даними офісного вимірювання САТ було зареєстровано епізод підвищення його рівня (147 мм рт. ст.) (див. рис.), а за даними ДМАТ – підвищення середньої величини САТ (удень) до 143 мм рт. ст. й ІЧ САТ до 27 %.

Висновки

1. Призначення БАТД хворим на ХОЗЛ і стабільну ГХ, які раніше не приймали його, потребує обов'язкового моніторингу клінічного стану й офісного рівня АТ протягом щонайменше перших днів задля вчасного скасування препарату при появі небажаних явищ.
2. Якщо у хворого на ХОЗЛ і стабільну ГХ за вперше призначеного БАТД не виникло підвищення рівня АТ протягом перших днів, найімовірніше, стан хворого й надалі буде стабільним.
3. Додавання БАТД до схем лікування хворих на ХОЗЛ із II-III ступенем бронхообструкції та супутньою стабільною ГХ II стадії є ефективним методом лікування й має загалом високу кардіологічну безпечність.

Література/References

- Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (1): 15-16. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00461-7.
- Santos N.C.D., Miravittles M., Camelier A.A., et al. Prevalence and impact of comorbidities in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* 2022; 85 (3): 205-220. DOI: 10.4046/trd.2021.0179.
- Cazzola M., Page C., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Dual bronchodilation for the treatment of COPD: from bench to bedside. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2022 Aug; 88 (8): 3657-3673. DOI: 10.1111/bcp.15390.
- Lai Y.T., Tsai Y.H., Hsieh M.J., Chen N.H., Cheng S.L., et al. Benefit of dual bronchodilator therapy on exacerbations in former and current smokers with chronic obstructive pulmonary disease in real-world clinical practice: a multicenter validation study (TOReTO). *Respir. Res.* 2024 Oct 17; 25 (1): 377. DOI: 10.1186/s12931-024-02971-3.
- Wang M.T., Lai J.H., Huang Y.L., et al. Comparative effectiveness and safety of different types of inhaled long-acting β_2 -agonist plus inhaled long-acting muscarinic antagonist vs inhaled long-acting β_2 -agonist plus inhaled corticosteroid fixed-dose combinations in COPD a propensity score-inverse probability of treatment weighting cohort study. *Chest.* 2021 Oct; 160 (4): 1255-1270. DOI: 10.1016/j.chest.2021.05.025.
- Ji J., Zhao Q., Yuan J., Yuan Z., Gao N. Causal associations between chronic obstructive pulmonary disease and common comorbidities: evidence from comprehensive genetic methods. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2025; 20: 601-610. DOI: 10.2147/COPD.S498513.
- Finks S.W., Rumbak M.J., Self T.H. Treating hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (4): 353-363. DOI: 10.1056/NEJMr1805377.
- Andreas S., McGarvey L., Bothner U., et al. Absence of adverse effects of tiotropium/olodaterol compared with the monocomponents on long-term heart rate and blood pressure in patients with moderate-to-very-severe COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020 Aug 10; 15: 1935-1944. DOI: 10.2147/COPD.S246348.
- Buhl R., Singh D., de la Hoz A., Xue W., Ferguson G.T. Benefits of tiotropium/olodaterol compared with tiotropium in patients with COPD receiving only LAMA at baseline: pooled analysis of the TONADO[®] and OTEMTO[®] studies. *Adv. Ther.* 2020 Aug; 37 (8): 3485-3499. DOI: 10.1007/s12325-020-01373-3.
- Yang M., Li Y., Jiang Y., et al. Combination therapy with long-acting bronchodilators and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2023 Feb 9; 61 (2): 2200302. DOI: 10.1183/13993003.00302-2022.
- Cazzola M., Rogliani P., Stolz D., Matera M.G. Pharmacological treatment and current controversies in COPD. *F1000Res.* 2019 Aug 29; 8: F1000 Faculty Rev-1533. DOI: 10.12688/f1000research.19811.1.
- Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen: unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, spetsializovanoi ta ekstrenoi medychnoi dopomohy [Chronic obstructive pulmonary disease: unified clinical protocol of primary, specialized and emergency medical care]. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1610 dated September 20, 2024. Kyiv, 2024. 72 p.
- Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi ta spetsializovanoi medychnoi dopomohy. Hipertonichna khvoroza (arterialna hipertenziiia) [Unified clinical protocol of primary and specialized medical care. Hypertensive disease (arterial hypertension)]. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1581 dated September 12, 2024. Kyiv, 2024. 58 p.
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., et al. Standardization of spirometry 2019 update: an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70-e88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P.A. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321-1327. DOI: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
- Mostovoi Yu.M., Konstantynovych T.V., Moroz L.V., et al. Suchasni instrumentalni metody doslidzhennia v diagnostytsi orhaniv dykhannia: navchalnyi posibnyk [Modern instrumental diagnostic methods for respiratory organs: a textbook]. Lviv: Vydavets Marchenko T.V., 2022. 308 p.
- Sullivan L.M. Biostatistics for population health: a primer. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2021. 432 p.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Конопкіна Людмила Іванівна

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49440, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-2238-6501

Бабець Аліна Анатоліївна

Аспірантка кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49440, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0009-0009-2577-3302

Konopkina Lyudmila Ivanivna

Head of the Department of Internal Medicine 1, Dnipro State Medical University. MD, Professor.

9, V. Vernadskoho st., Dnipro, 49044, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-2238-6501

Babets Alina Anatoliivna

PhD Student of the Department of Internal Medicine 1, Dnipro State Medical University.

9, V. Vernadskoho st., Dnipro, 49044, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0009-0009-2577-3302

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Конопкіна Людмила Іванівна

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49440, Україна.

Тел.: +380 (67) 289-59-77.

E-mail: lkonopkina07@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-3-37-43