

Е. О. Крахмалова, Е. А. Гетман, Д. Н. Калашник

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОЗЛ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»

ДИНАМІКА КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ ЛЕГЕНЕВОЇ ГИПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХОЗЛ ТА СУПУТНЬОЮ ІХС НА ТЛІ ТЕРАПІЇ СТАТИНАМИ

О. О. Крахмалова, Е. А. Гетман, Д. М. Калашник

Резюме

Розвиток легеневої гіпертензії внаслідок гіпоксії є серйозне та неухильно прогресуюче ускладнення у деяких пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ІХС.

Мета роботи: вивчити динаміку клінічних проявів легеневої гіпертензії у пацієнтів із ХОЗЛ та супутньою ІХС на тлі терапії статинами.

Матеріал і методи. Обстежено 42 пацієнта (27 чоловіків і 15 жінок, середній вік — $(62,1 \pm 6,6)$ років) з діагнозом ХОЗЛ і ІХС, ускладнених синдромом гіпоксичної легеневої гіпертензії. Алгоритм обстеження пацієнтів включав фізикальний огляд, рентгенографію органів грудної клітини, ЕКГ в 12 стандартних відведеннях, оцінку функції зовнішнього дихання методом спірографії за загальноприйнятою методикою, проведення тесту із 6-хвилинною ходьбою, визначення сатурації крові методом пульсоксиметрії (до і після навантажувального тесту), ехокардіографічне обстеження. Крім того, у всіх пацієнтів тяжкість стану оцінювалась за результатами опитувальника Борга та шкали задишки mMRC. Визначали кількість загострень ХОЗЛ за рік за виписками із амбулаторних карт та історій хвороби пацієнтів.

Результати дослідження. Доведено, що тривале (не менше 6 місяців) застосування аторвастатину в комплексному лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ та супутньою ІХС, ускладнених синдромом легеневої гіпертензії, дозволяє вірогідно уповільнити прогресування гіпертензії малого кола кровообігу.

Більш доцільним є застосування аторвастатину в добовій дозі 20 мг, що дозволяє досягти вірогідного покращання клінічних показників (переносимість фізичних навантажень, ступеня проявів задишки, гіпоксії на фоні фізичних навантажень) у даній категорії хворих.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, легенева гіпертензія, аторвастатин.

Укр. пульмонолог. журнал. 2014, № 1, С.39–44.

Крахмалова Елена Олеговна

ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины»

Заведующая отделом кардиопульмонологии

Доктор медицинских наук

2-А, пр. Постышева, 61039; Харьков

Тел./факс: 380573739017, womanl@bigmir.net

CHANGES IN CLINICAL PRESENTATION OF PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH COPD AND CONCOMITANT CORONARY ARTERY DISEASE, TREATED WITH STATINS

E. O. Krahmalova, E. A. Getman, D. M. Kalashnik

Abstract

Pulmonary hypertension, induced by hypoxia is a serious and progressive complication in a number of patients with COPD and concomitant coronary artery disease (CAD).

The aim of the study was to evaluate the changes of clinical manifestations of pulmonary hypertension in patients with COPD and CAD, treated with statins.

Materials and methods. 42 patients with COPD and CAD, complicated by hypoxia-induced pulmonary hypertension, were examined (27 males and 15 females, mean age — $(62,1 \pm 6,6)$ years). A physical examination, chest radiography, 12-lead ECG, generally accepted spirometry, 6-minute walking test, oxygen saturation (pulseoxymetry before and post walking), EchoCG were done. Besides, in each patient the severity of disease was measured using Borg questionnaire and mMRC scale. The annual number of COPD exacerbations was calculated using medical history reports.

Results. It was proved that long-term (at least 6 months) use of atorvastatin in combination with maintenance therapy in patients with COPD and CAD, significantly decreases the rate of progression of pulmonary hypertension.

The administration of atorvastatin in daily dose 20 mg was more preferred, because it caused significant improvement of clinical indices, such as exercise tolerance, dyspnea and exercise-induced hypoxia.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, pulmonary hypertension, atorvastatin.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 1: 39–44.

Olena O. Krahmalova

Institute of Therapy named after L.T. Malaya

of National Academy of Medical Science of Ukraine

Head of Cardiopulmonology department

MD, Professor

2-A, Postysheva Av., Kharkiv, 61039, Ukraine

Tel./fax: 380573739017, womanl@bigmir.net

Следствием сердечно-легочных заболеваний, в частности, ХОЗЛ, является гипоксия. Хроническая гипоксия вызывает устойчивую легочную гипертензию, которая характеризуется повышенным давлением в легочной артерии, развитием гипертрофии правого желудочка, полицитемии и гипертрофии мышечного слоя легочных артериол. Средства эффективной профилактики и терапии легочной гипертензии ограничены, что является важной проблемой современной медицины.

Доказано, что в возникновении и прогрессировании гипоксической легочной гипертензии, которая развивается, в частности, у больных ХОЗЛ, важную роль играет дисфункция эндотелия, причинами которой являются дисбаланс между образованием в эндотелии вазорелаксирующих и вазоконстрикторных веществ, и, прежде всего, оксида азота (NO) и эндотелинов-1, 3, 4.

Статины, ингибиторы 3-гидроксил-3-метилглутарил-кофермента А (КоА) (3-гидрокси-3-метилглутарил ГАМГ-КоА) редуктазы, были разработаны в качестве

препаратов, корректирующих липидный спектр крови, однако недавние эксперименты и клинические испытания показали, что статинам присущи вазопротекторные эффекты независимо от эффекта снижения уровня холестерина. Хотя механизмы, лежащие в основе плейотропных эффектов статинов полностью не выяснены, ряд исследований показали, что статины могут улучшать функцию эндотелия через NO-зависимые пути [1, 2]. В других работах получены данные о том, что статины могут использоваться для коррекции гипоксической легочной гипертензии [3, 4], однако подробные механизмы данного благотворного влияния до сих пор до конца не выяснены.

В эксперименте на животных было установлено, что пероральная терапия флувастатином (1 мг/кг в сутки) предотвращала появление и прогрессирование легочной гипертензии, наличие и уровень которой определяли путем измерения давления в правом желудочке, степени гипертрофии правого желудочка и мускуляризации легочных артериол. Было выявлено, что прием флувастатина предотвращал гипоксию, вызванную снижением продукции ЦГМФ в легких крыс и восстанавливал эндотелий-зависимую релаксацию в легочной артерии (предположительно, путем защиты связи “эндотелиальная синтетаза оксида азота–оксид азота” от повреждения при хронической гипоксии). Хотя исследование было посвящено изучению флувастатина, авторы полагают, что и другие водорастворимые и жирорастворимые статины могут эффективно влиять на формирование легочной гипертензии [5].

В настоящее время в литературе можно отыскать немногочисленную информацию о применении статинов у больных легочной гипертензией, что, прежде всего, связано с необходимостью использования инвазивных методов мониторинга состояния легочного артериального русла, а полученные на сегодняшний момент данные противоречивы.

Так, например, использование правастатина у пациентов-курильщиков с гипоксической ЛГ, продемонстрировало его положительное влияние как на биомаркеры легочной гипертензии, так и на физиологию легких. В то время как симвастатин, применяемый в комплексе с ингибиторами ФДЭ-5 и антагонистами эндотелина-1 для лечения идиопатической легочной гипертензии в течение 1 года показал кратковременное улучшение биомаркеров, без динамики физиологических показателей. Аналогичные результаты получены для розувастатина [6].

По результатам крупного когортного исследования F. J. Frost и соавт. (2007) показали, что прием статинов (≥ 4 мг/дн) снижает риск развития летальности больных ХОЗЛ. Прием статинов в комбинации с ингаляционными ГКС оказывает лучшее влияние на прогноз летальности у больных на 30 %, по сравнению с приемом только статинов или только ГКС [7].

Результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений демонстрируют снижение прогрессирования ХОЗЛ и смертности от сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения статинов,

возможность применения этих препаратов при лечении больных с ХОЗЛ и необходимость проведения исследований для определения показаний к назначению статинов, их оптимальных доз, длительности применения и мер профилактики побочных эффектов.

Таким образом, изучение влияния статинов в комплексной терапии пациентов с сочетанной кардиоваскулярной патологией, осложненной синдромом гипоксической легочной гипертензии, является актуальной проблемой медицины.

Цель исследования: изучить динамику клинических проявлений легочной гипертензии у пациентов с ХОЗЛ в сочетании с ИБС на фоне терапии статинами.

Объект и методы исследования

Обследовано 42 пациента (27 мужчин и 15 женщин, средний возраст — $(62,1 \pm 6,6)$ лет) с диагнозом ХОЗЛ и ИБС, осложненных синдромом гипоксической легочной гипертензии. Диагноз ХОЗЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD-2013. Диагноз ИБС верифицирован нагрузочными ЭКГ-тестами, результатами коронароангиографии либо фактом инфаркта миокарда в анамнезе. Легочная гипертензия, прекапиллярная, диагностирована по данным эхокардиографии на основании измерения систолического/среднего давления в легочной артерии и давления заклинивания в легочных капиллярах.

В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе туберкулеза, онкологических заболеваний, инсулин-зависимого сахарного диабета, бронхиальной астмы, интерстициальных заболеваний легких, а также с клиническими проявлениями нестабильной стенокардии, острым инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA, наличием тяжелой печеночной и почечной патологии.

Алгоритм обследования пациентов включал: физикальный осмотр, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, оценку функции внешнего дыхания методом спирометрии по общепринятой методике, проведение теста с 6-минутной ходьбой, определение сатурации крови методом пульсоксиметрии (до и после нагрузочного теста), эхокардиографическое исследование. Кроме того, у всех пациентов тяжесть состояния оценивалась по результатам опросника Борга и шкале одышки mMRC. Определяли число обострений ХОЗЛ за год по выпискам из амбулаторных карт и историй болезни пациентов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 6.0 for Windows Microsoft. Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от типа их распределения, определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение (σ), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна–Уитни. Для изучения взаимосвязи переменных применяли методы регрессионного и корреляционного анализа. Если не удавалось установить нормальный тип

распределения хотя бы одного из сравниваемых показателей, то использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. В группу 1 вошли 22 пациента с ХОЗЛ и ИБС (14 мужчин и 8 женщин, средний возраст — $(64, 5 \pm 4,6)$ года), которым в комплексной терапии ИБС применяли аторвастатин в суточной дозе 20 мг, в группу 2 вошли 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин, средний возраст — $(66,2 \pm 5,1)$ года), которым был назначен аторвастатин в суточной дозе 10 мг.

Длительность терапии аторвастатином в обеих группах составила $(9,3 \pm 1,5)$ мес и $(10,0 \pm 1,1)$ мес соответственно ($p > 0,05$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности ХОЗЛ, ИБС ($p > 0,05$), стажу курения и особенностям течения ХОЗЛ, определяемому по количеству обострений за год ($p > 0,05$).

Тяжесть клинических проявлений ЛГ в группах сравнения оценивали по следующим параметрам: дистанция, пройденная за 6 минут (тест с 6-минутной ходьбой, 6MWT, м), показатель оксигенации крови в состоянии покоя и после выполнения нагрузочного теста (сатурация кислорода, %), оценка результатов опросника Борга, позволяющего с высокой степенью точности оценить, насколько тяжелой воспринимается нагрузка по собственным ощущениям пациента и шкалы объективной оценки степени выраженности одышки mMRC.

Основные клинко-гемодинамические показатели, определяющие тяжесть синдрома ЛГ у пациентов с ХОЗЛ и ИБС до и после проводимой терапии, представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблицы 1, группы сравнения исходно достоверно не различались ни по одному из параметров. Тяжесть состояния пациентов соответствовала

ХОЗЛ среднетяжелой и тяжелой степени, симптоматика легочной гипертензии соответствовала функциональному классу по NYHA $2,3 \pm 0,7$ в группе 1 и $2,1 \pm 0,6$ в группе 2 соответственно, $p > 0,05$.

При сравнении данных, приведенных в таблицах 1 и 2, была установлена отчетливая положительная динамика клинических параметров, определяющих тяжесть ХОЗЛ и степень выраженности легочной гипертензии, на фоне длительной регулярной терапии аторвастатином. Вместе с тем, сравнивая между собой показатели (таблица 2), отражающие данные после 11-месячной терапии аторвастатином в различных дозировках (20 мг в сутки в группе 1 и 10 мг в сутки в группе 2), обращает на себя внимание более выраженное улучшение таких параметров, как толерантность к физическим нагрузкам (6 MWT), выраженность гипоксии, вызванной физической нагрузкой (показатель сатурации кислорода, % после 6MWT).

Известно, что объективная оценка толерантности к физической нагрузке у больных с ЛАГ является важным способом установления тяжести болезни и эффективности лечения. Наиболее часто при ЛГ используются такие нагрузочные тесты, как тест с 6-минутной ходьбой (6MWT) и кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) с оценкой параметров газообмена.

Тест с 6-минутной ходьбой (6MWT), являясь технически простым методом, с высокой точностью прогнозирует выживаемость при ЛГ и отрицательно коррелирует с оценкой функционального статуса по NYHA. При проведении 6MWT обычно используют шкалу Борга, которая определяет субъективную степень тяжести одышки на фоне физической нагрузки. Снижение сатурации артериальной крови $> 10\%$ во время 6MWT в 2,9 раз увеличивает риск летального исхода в течение 26 мес в среднем. 6MWT является традиционным «первичным» конечным показателем в большинстве клинических контролируемых исследований у больных с ЛАГ.

Таблица 1

Исходные клинко-гемодинамические параметры в группах сравнения

Параметры	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 33)	P (1–2)
Пол (м/ж)	14/8	13/7	$> 0,05$
Возраст	$64,5 \pm 4,6$	$66,2 \pm 5,1$	$> 0,05$
Длительность ХОЗЛ, лет	$7,2 \pm 4,3$	$8,3 \pm 3,8$	$> 0,05$
Длительность ИБС, лет	$6,8 \pm 1,2$	$7,5 \pm 2,4$	$> 0,05$
Стаж курения, лет	$20,6 \pm 5,7$	$22,2 \pm 7,3$	$> 0,05$
Количество обострений ХОЗЛ за год	$2,7 \pm 1,1$	$2,6 \pm 0,8$	$> 0,05$
ЛГ, ф. кл NYHA	$2,3 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,6$	$> 0,05$
ОФВ ₁ , %	$48,8 \pm 14,5$	$49,1 \pm 11,8$	$> 0,05$
ДЛАСр в покое, мм. рт. ст	$31,8 \pm 7,6$	$36,6 \pm 9,4$	$> 0,05$
6MWT, м	$345,8 \pm 55,2$	$334,4 \pm 44,3$	$> 0,05$
Сатурация кислорода, % до 6MWT	$94,7 \pm 2,5$	$94,0 \pm 2,8$	$> 0,05$
Сатурация кислорода, % после 6MWT	$89,8 \pm 1,9$	$90,1 \pm 2,3$	$> 0,05$
Шкала Борга до 6MWT, баллы	$3,9 \pm 1,1$	$3,6 \pm 1,8$	$> 0,05$
Шкала Борга после 6MWT, баллы	$5,03 \pm 1,1$	$5,09 \pm 1,1$	$> 0,05$
Шкала mMRC	$2,17 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,9$	$> 0,05$

Таблиця 2

Клинико-гемодинамические параметры в группах сравнения на фоне различных схем терапии аторвастатином

Параметры	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 33)	P
Пол (м/ж)	14/8	13/7	>0,05
Возраст	64,5 ± 4,6	66,2 ± 5,1	>0,05
Длительность ХОЗЛ, лет	7,2 ± 4,3	8,3 ± 3,8	>0,05
Длительность ИБС, лет	6,8 ± 1,2	7,5 ± 2,4	>0,05
Стаж курения, лет	20,6 ± 5,7	22,2 ± 7,3	>0,05
Кол-во обострений ХОЗЛ за год	1,9 ± 0,4	2,1 ± 0,8	>0,05
ЛГ, ф. кл. NYHA	1,8 ± 0,2	2,0 ± 0,2	>0,05
ОФВ ₁ , %	54,7 ± 3,9	49,7 ± 3,2	>0,05
ДЛАСр в покое, мм. рт. ст.	28,8 ± 3,7	31,4 ± 4,0	>0,05
6MWT, м	467,2 ± 50,2	399,9 ± 25,6	>0,05
Сатурация кислорода, % до 6MWT	94,6 ± 2,4	94,1 ± 2,1	>0,05
Сатурация кислорода, % после 6MWT	92,8 ± 1,5	90,0 ± 2,3	>0,05
Шкала Борга до 6MWT, баллы	3,2 ± 1,2	3,5 ± 1,5	>0,05
Шкала Борга после 6MWT, баллы	4,23 ± 0,8	4,89 ± 1,0	>0,05
Шкала mMRC	1,89 ± 0,1	1,98 ± 0,2	>0,05

В ряде исследований было показано, что большое прогностическое значение при ЛГ имеет 6MWT. Miyamoto и соавторы продемонстрировали, что больные, проходившие менее 332 м, имели значительно более низкую выживаемость по сравнению с теми, кто проходил большее расстояние. В другом исследовании рассчитано, что у больных с ЛГ при увеличении пройденного расстояния на 50 м риск летального исхода уменьшался на 18 %. Предварительные данные показали, что десатурация артериальной крови > 10 % во время 6MWT повышала риск летального исхода в течение среднего периода наблюдения в 26 мес в 2,9 раза. У больных с III или IV функциональным классом по NYHA, проходивших < 250 м до начала лечения патогенетического лечения или < 380 м через 3 мес лечения, прогноз был хуже, чем у больных, проходивших большее расстояние. Абсолютное изменение в расстоянии, пройденном за 6 мин, на фоне лечения, не имело прогностического значения.

В нашем исследовании было установлено, что в группе пациентов, получавших 20 мг аторвастатина (группа 1), результаты 6MWT по прошествии 11 месяцев лечения оказались несколько лучшими по сравнению с группой 2: 467,2 ± 50,2 м против 399,9 ± 25,6 м соответственно. Вместе с тем, улучшение переносимости физической нагрузки по сравнению с исходными показателями, зафиксировано как в группе 1 (345,8 ± 55,2 м до лечения и 467,2 ± 50,2 м после лечения), так и в группе 2 (334,4 ± 44,3 м до лечения и 399,9 ± 25,6 м).

Аналогичные данные получены и по другим показателям, отражающим тяжесть ХОЗЛ и тяжесть ЛГ: ОФВ₁, результаты опросников Борга и mMRC.

Так, в группе 1 и 2, на фоне адекватной терапии ХОЗЛ и ИБС отмечалось замедление падения показателя ОФВ₁, отражающего степень бронхиальной обструкции, и, следовательно, тяжести ХОЗЛ. Известно, что в норме данный показатель снижается приблизительно на 30 мл в год (у здорового человека), что в среднем составляет 0,8–1 % от

исходной ОФВ₁. Мы обнаружили, что у пациентов из первой группы, получавших 20 мг аторвастатина в сутки, данный показатель снизился в среднем на 1,8 %, тогда как в группе 2 (прием 10 мг аторвастатина) ОФВ₁ уменьшился на 2,2 % (p < 0,05).

Результаты анализа опросника Борга, отражающего степень выраженности одышки при патологии легких, продемонстрировал улучшение показателя в группе 1 (3,9 ± 1,1 баллов до лечения против 3,2 ± 1,2 после лечения) и отсутствие отрицательной динамики в группе 2 (3,6 ± 1,8 баллов исходно против 3,5 ± 1,5 баллов на фоне терапии, p > 0,05). Аналогичными были изменения результатов опросника mMRC: 2,17 ± 0,7 баллов исходно против 1,89 ± 0,1 баллов на фоне лечения аторвастатином в дозе 20 мг (гр. 1); 2,4 ± 0,9 баллов против 1,98 ± 0,2 баллов на фоне лечения аторвастатином в дозе 10 мг (гр. 2).

Выявлено улучшение показателей шкалы Борга у пациентов из группы 1 (20 мг аторвастатина), определяемых после проведения 6MWT: 5,03 ± 1,1 баллов до лечения и 4,23 ± 0,8 после лечения).

Известно, что прогнозировать течение ЛГ можно по нескольким показателям, оцененным исходно и после целенаправленного лечения. Комплекс прогностических параметров различается для каждого из видов ЛГ и зависит во многом от качества лечения основного заболевания, которое и явилось причиной формирования данного синдрома. Руководством по легочной гипертензии рекомендовано оценивать прогноз ЛГ по следующим показателям:

- клинические показатели (функциональный класс по NYHA, толерантность к физической нагрузке по расстоянию, пройденному в 6MWT);
- эхокардиографические показатели (наличие перикардального выпота, размер правого предсердия, индекс эксцентричности левого желудочка, доплеровский индекс правого желудочка (индекс Tei).

Среди клинических показателей у больных с ЛГ, четкое прогностическое значение имеет исходный функциональный класс ЛГ по NYHA. Классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), предложенная в г. Эвиане, адаптировала классификацию NYHA для больных ЛАГ (функциональная классификация NYHA/ВОЗ), и многие клиницисты используют обе классификации, которые почти идентичны.

Классификация функционального статуса больных с ЛГ по NYHA/ВОЗ:

I ф. кл. —> Больные с ЛГ без ограничений обычной физической активности; обычная физическая активность не вызывает усиления одышки, утомляемости, болей в грудной клетке или предобморочных состояний.

II ф. кл. —> Больные с ЛГ, имеющие легкое ограничение физической активности. Они не ощущают дискомфорта в покое, но нормальная физическая активность вызывает усиление одышки, утомляемость, боли в грудной клетке или предобморочные состояния.

III ф. кл. —> Больные с ЛГ с выраженным ограничением физической активности. В покое дискомфорта нет, но при нагрузках меньше обычных усиливается одышка, появляются утомляемость, боли в грудной клетке или предобморочные состояния.

IV ф. кл. —> Больные с ЛГ, которые не могут переносить никакую физическую нагрузку и у которых в покое могут быть признаки правожелудочковой недостаточности. Одышка и/или утомляемость также могут присутствовать в покое, и симптомы усиливаются почти при любой физической активности.

В проведенном нами исследовании было установлено, что регулярный прием аторвастатина способствовал замедлению прогрессирования синдрома гипоксической ЛГ у пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей ИБС. Так, средний функциональный класс ЛГ в группе 1 составил $2,3 \pm 0,7$ до лечения и $1,8 \pm 0,2$ после лечения. В группе 2 данный показатель составил $2,1 \pm 0,6$ исходно и $2,0 \pm 0,2$ после лечения, ($p > 0,05$).

Примечательно, что все пациенты, включенные в исследование, стабильно получали в полном объеме базовую терапию ХОЗЛ, согласно рекомендациям GOLD-2013 и приказа МОЗ Украины №128. Всем пациентам в качестве скоромошной терапии назначались SABA (сальбутамол, вентолин, беротек) или фиксированная комбинация SABA/SAMA (беродуал). В качестве базисной терапии пациенты с ХОЗЛ 2 ст. получали: β_2 -агонисты длительного действия (LABA): зафирон (формотерол 12 мкг) по 1 капсуле 2 раза в день, серевент (сальметерол 25 мкг) по 2 дозы 2 раза в сутки, онбрез (индакатерол по 150 и 300 мкг) по 1 капсуле в сутки. М-холинолитик длительного действия (LAMA): спирива (тиотропия бромид 18 мкг) по 1 капсуле в сутки.

Пациентам с ХОЗЛ 3 и 4 ст. тяжести в качестве базисной терапии назначали: фиксированную комбинацию LABA с ингаляционными кортикостероидами (ICS): серетид 50/500 (сальметерол 50 мкг, флутиказон 500 мкг) по

1 дозе 2 раза в день, симбикорт 4,5/160 (формотерол 4,5 мкг, будесонид 160 мкг) по 2 дозы 2 раза в день. LABA — зафирон (формотерол 12 мкг) по 1 капсуле 2 раза в день, серевент (сальметерол 25 мкг) по 2 дозы 2 раза в день, онбрез (индакатерол 150 или 300 мкг) по 1 капсуле в сутки. ICS (беклазон, беклофорт (беклометазон-250 мкг) по 2 дозы 2 раза в день, фликсотид (флутиказон-250) по 2 дозы 2 раза в день, пульмикорт (будесонид 200 мкг) по 2 дозы 2 раза в день). В комплексную терапию также включали LAMA-(спирива (тиотропия бромид 18 мкг) по 1 капсуле в сутки), а также комбинацию LABA/ICS и LAMA. При наличии бронхитического варианта течения ХОЗЛ пациентам с 3 и 4 степенями тяжести назначали ингибитор фосфодиэстеразы-4 — даксас (рофлумиласт 500 мг) по 1 таблетке в сутки в дополнение к терапии LABA/ICS, LAMA.

Данные факты свидетельствуют о том, что скорость прогрессирования ЛГ у пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей ИБС во многом зависит от того, насколько компенсированным будет состояние пациента по ХОЗЛ и насколько правильной и оптимальной будет коррекция его дыхательной функции (лечение ХОЗЛ). На практике, к сожалению, не всегда можно добиться хорошей приверженности больного ХОЗЛ к назначенной терапии — как правило, пациенты склонны самостоятельно уменьшать или даже полностью отменять назначаемые им препараты при улучшении самочувствия; немаловажным фактором является также стоимость терапии и отсутствие постоянного врачебного контроля за состоянием пациента.

Результаты, полученные нами, показали, что последний фактор играет важную роль в достижении хорошей комплаентности больного с гипоксической ЛГ, стабилизации клинических параметров ЛГ и замедлении ее прогрессирования.

Выводы

1. Регулярное длительное (не менее 6 месяцев) применение аторвастатина в комплексном лечении пациентов ХОЗЛ и сопутствующей ИБС, осложненных синдромом легочной гипертензии, позволяет достоверно замедлить прогрессирование гипертензии малого круга кровообращения.
2. Более предпочтительным является использование аторвастатина в суточной дозе 20 мг, что позволяет добиться достоверного улучшения клинических показателей (переносимости физических нагрузок, выраженности одышки, гипоксии на фоне физических нагрузок) у данной категории больных.
3. Возможность полной адекватной коррекции обструктивного синдрома, профилактика и своевременное лечение обострений ХОЗЛ, систематический врачебный контроль за проводимой терапией и состоянием пациента играют важнейшую роль в достижении хорошей комплаентности больного с гипоксической ЛГ, стабилизации ее клинических проявлений и замедлении прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lefer, A. M. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts [Text] / A. M. Lefer, B. Campbell, Y. K. Shin et al. // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — P. 178–184.
2. Werner, N. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors [Text] / N. Werner, G. Nickenig, U. Laufs // *Basic Res. Cardiol.* — 2012. — Vol. 97. — P. 105–116.
3. Girgis, R. E. Attenuation of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin [Text] / R. E. Girgis, D. Li, X. Zhan et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2013. — Vol. 285. — H938–H945.
4. Nishimura, T. Simvastatin attenuates smooth muscle neointimal proliferation and pulmonary hypertension in rats [Text] / T. Nishimura, J. L. Faul, G. J. Berry et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 1403–1408.
5. Murata, T. Statin Protects Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension [Text] / T. Murata, K. Kinoshita, M. Hori et al. // *Vascular Biology Curr. Opin. Cardiol.* — 2011. — Vol. 26(4). — P. 322.
6. Pulmonary arterial hypertension and statins: an update [Эл. ресурс] / N. Katsiki et al. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478744#maincontent>
7. Провоторов, В. М. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности [Текст] / В. М. Провоторов, Т. В. Коточигова // *Молодой ученый*. — 2011. — Т. 2, № 6. — С. 187–189.

REFERENCES

1. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, et al. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation*. 1999;100:178–184.
2. Werner N, Nickenig G, Laufs U. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Basic Res. Cardiol.* 2012;97:105–116.
3. Girgis RE, Li D, Zhan X, et al. Attenuation of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2013;285:H938–H945.
4. Nishimura T, Faul JL, Berry GJ, et al. Simvastatin attenuates smooth muscle neointimal proliferation and pulmonary hypertension in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:1403–1408.
5. Murata T, Kinoshita K, Hori M, et al. Statin Protects Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Vascular Biology Curr. Opin. Cardiol.* 2011;26(4):322.
6. Katsiki N, et al. Pulmonary arterial hypertension and statins: an update. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478744#maincontent>
7. Provotorov VM, Kotochigova TV. *Farmakoterapiya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti* (Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure). *Molodoy uchenyy*. 2011;No 2(6):187–189.