

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.53

УДК 616.124.3-007.6-002.2 + 616-007.26-616.123-616.124 + 616-08-039.73

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПІД ВПЛИВОМ S (-) АМЛОДИПІНУ ТА НЕБІВОЛОЛУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

В.Н. Середюк¹, І.П. Вакалюк¹, Н.М. Середюк¹, Р.В. Деніна¹, Я.Л. Ванджура¹,
М.А. Пачків², О.І. Бабенко³

Івано-Франківський національний медичний університет,

¹кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства,

²кафедра медичної інформатики, медичної та біологічної фізики,

³кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка,
м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0001-7830-2779, Scopus ID: 57192924961, e-mail: vsredyuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-4430-6816, Scopus ID: 57192924961, e-mail: ivakalyuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-3616-2445, Scopus ID: 7003753658, e-mail: n.sredyuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-8196-7130, Scopus ID: 57192932576, e-mail: roksolanadoc@ukr.net

ORCID ID: 0000-0003-2525-371X, Scopus ID: 57222161770, e-mail: yavandzhura@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-4040-3934, Scopus ID: 59132903200, e-mail: mshufnarovich@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-9924-5870, Scopus ID: 59132903200, e-mail: obabenko@ifnmu.edu.ua

Резюме. Коморбідна патологія, зокрема артеріальна гіпертензія (АГ) з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) є актуальною проблемою сучасної внутрішньої медицини. ЕндоТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ є не лише патогенетичною детермінантою розвитку, а й маркером важкості перебігу та несприятливого прогнозу серцево-судинних захворювань. Тому вивчення еНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, з метою подальшої розробки ефективних методів корекції, залишається важливим питанням, особливо за наявності коморбідної патології.

Проводили дослідження впливу фармакотерапевтичних комплексів на динаміку показників еНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ у хворих на АГ з ХОЗЛ, які включали блокатор кальцієвих каналів S (-) амлодипін та β-адреноблокатор небіволіл. Їх застосовували разом з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) еналаприлом.

Обстежено 95 хворих (64 чоловіки і 31 жінка) на АГ 1-3 ступеня з ХОЗЛ груп В і С у стадії ремісії, середній вік (54,7±9,5) років. Проводили тест із реактивною гіперемією (РГ) Celermajer D. S. et al. (1992) [5] за допомогою ультразвукового апарату "Logiq 500" (Німеччина). Досліджували еНДОТЕЛІАЛЬНУ (ЕЗВД) вазодилатацію плечової артерії (ПА). Реєстрували максимальну (V max, см/с) та мінімальну (V min, см/с) швидкість кровоплину в ПА. Курс лікування та спостереження – 6 місяців.

Встановлено, що поєднане застосування S(-) амлодипіну з еналаприлом після лікування призводило до зростання вихідної Vmax у ПА в середньому на 22,8 см/сек, а Vmax після РГ – на 41,7 см/сек, вихідної Vmin – на 19,6 см/сек, а Vmin після РГ – на 25,9 см/сек (p<0,05). ЕЗВД збільшилася на 5,2 % (p<0,05). Подібна динаміка спостерігалась і при застосуванні небіволілу з еналаприлом. У контрольній групі констатовано зростання початкової Vmax у ПА в середньому на 17,6 см/сек, Vmax після РГ – на 31,6 см/сек, початкової Vmin – на 14,3 см/сек, Vmin після РГ – на 20,2 см/сек, а ЕЗВД – на 3,4 % (p <0,05).

Висновки. Тривале застосування S (-) амлодипіну чи небіволілу у поєднанні з еналаприлом призводить до покращення показників еНДОТЕЛІАЛЬНОЇ вазодилатації у хворих на АГ з ХОЗЛ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, лікування, S (-) амлодипін, небіволіл.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є двома основними причинами смерті у світі [8]. Артеріальна гіпертензія (АГ) є важливим модифікованим фактором ризику ССЗ, що сприяє розвитку 54 % інсультів та 47 % ішемічної хвороби серця. Антигіпертензивне лікування допомагає знизити серцево-судинну захворюваність і смертність. Ефективний контроль артеріального тиску знижує ризик ішемічної хвороби серця на 25 %, інсульту – на 35 %, а серцевої недостатності – на 50 % [15]. За прогнозами експертів ВООЗ, ХОЗЛ стане третьою причиною смерті в усьому світі до 2030 року [6]. Пацієнти з ХОЗЛ мають більшу, ніж

у 2 рази вищу кількість госпіталізацій і смертність від серцево-судинних захворювань, порівняно з пацієнтами без ССЗ [2, 10].

Відомо, що еНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ є вагомим чинником розвитку АГ через зниження синтезу оксиду азоту і зростання продукції вазоконстриктора еНДОТЕЛІНУ-1 [3]. З іншого боку, пацієнти з ХОЗЛ мають порушену функцію еНДОТЕЛІЇ порівняно з контрольною групою без ХОЗЛ. Майбутні дослідження мають окреслити важливість еНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ для розвитку серцево-судинних захворювань при ХОЗЛ [13]. Тому розробка методів корекції еНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ у хворих на АГ з ХОЗЛ є актуальною

проблемою сучасної терапії.

Мета дослідження - вплив фармакотерапевтичних комплексів на динаміку показників ендотеліальної функції у хворих на АГ з ХОЗЛ, які включали блокатор кальцієвих каналів S (-) амлодипін та β -адреноблокатор небіволол, що застосовувались разом з інгібітором АПФ еналаприлом.

Об'єкт і методи дослідження. Верифікацію та формулювання діагнозу АГ проводили відповідно до міжнародного керівництва «2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension» [9]. Верифікацію та формулювання діагнозу ХОЗЛ проводили на підставі ознак та критеріїв міжнародного керівництва «Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023» [1]. З метою оцінки клінічної ефективності різних фармакотерапевтичних комплексів, які включали БКК S (-) амлодипін та β -адреноблокатор небіволол, що застосовувались разом із іАПФ еналаприлом, обстежено 95 хворих (64 чоловіків, 31 жінок) віком (54,7 \pm 9,5) років на компенсоване ХЛС унаслідок ХОЗЛ III стадії у фазі ремісії з АГ II стадії I–3 ступеня. Усі хворі були розподілені залежно від методу лікування. До 1-ої основної групи (ОГ1) включено 33 хворих, які одержували СТ та S (-) амлодипін (Азо-мекс, компанія “Actavis”, Ісландія) по 2,5–5 мг/добу в поєднанні з еналаприлом (Енап, фірми “KRKA”, Словенія) методом титрування від стартової дози 2,5 мг/добу до 10–20 мг/добу. До 2-ої основної групи (ОГ2) ввійшло 30 пацієнтів, які отримували небіволол (Небівал, ЗАТ “Київський вітамінний завод”, Україна) у дозі 5 мг/добу в поєднанні з СТ та іАПФ еналаприлом методом титрування від стартової дози 2,5 мг/добу до 10–20 мг/добу. Контрольну групу (Кг) склали 32 хворих, які отримували стандартну терапію ХЛС з еналаприлом методом титрування від стартової дози 2,5 мг/добу до цільової 20–40 мг/добу. Судинорухову функцію ендотелію та стан периферійного кровообігу в плечовій артерії (ПА) визначали на основі показників ендотеліязалежної (ЕЗВД) вазодилатації ПА в пробі з реактивною гіперемією (РГ) за методикою D.S. Celermajer, K.E. Sorensen et al. [4] на ультразвуковому апараті “Logiq 500” (Kranzbühler, Німеччина), користуючись лінійним датчиком 7,5 МГц.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2010 і пакетів статистичних програм Statistica v 12.0 (“Stat Soft”, США) та Clin Tools v4.1 (“Psytek Ltd”, Австралія). Визначали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (δ), середню помилку середньої арифметичної (m), число варіант (n), t – критерій Стьюдента для залежних і незалежних варіант (при нормальному розподілі), U – критерій Мана-Уїтні (при відмінностях у розподілі від нормального), коефіцієнт вірогідності (p), відмінність вважали вірогідною при $p < 0,05$. Проводили парний факторний та множинний кореляційний аналіз для незалежних варіант, багатофакторний регресійний аналіз (MANOVA), точний тест Фішера. Оцінювали відношення шансів позитивного/негативного результату лікування (Odds ratio – OR), 95 % довірчий інтервал (95 % CI), критерій відповідності Пірсона χ^2 , показники абсолютного (absolute risk reduction – ARR) і

відносного (relative risk reduction – RRR) ризику негативного результату лікування та числа хворих, яких необхідно пролікувати для запобігання одного негативного результату (number needed for treatment and harm – NNT).

Результати дослідження та їх обговорення.

При проведенні тесту з РГ з'ясувалося (табл. 1, рис. 1), що недостатня вазодилатація була у 18 хворих 1-ої основної групи (54,5 %), у 17 пацієнтів 2-ої основної групи (56,7 %) та в 19 хворих контрольної групи (59,4%). У решти пацієнтів після декомпресії плечової артерії відмічалася парадоксальна постоклюзійна вазоконстрикція ПА, зокрема, у 1-ій основній групі проявлялася в 15 випадках (45,5 %), у 2-ій основній групі – у 13 випадках (43,3 %), а в контрольній групі – у 13 випадках (40,6 %). Застосування S (-) амлодипіну і небівололу разом з еналаприлом на тлі СТ призвело до суттєвого покращення процесів вазодилатації. Так, після лікування у хворих з недостатньою вазодилатацією 1-ої основної групи показник ЕЗВД зріс із (5,34 \pm 1,96) % до (9,52 \pm 1,78) % ($p < 0,001$), 2-ої основної групи – із (4,87 \pm 1,65) % до (8,93 \pm 1,47) % ($p < 0,001$), а контрольної групи – із (5,51 \pm 1,84) % до (8,67 \pm 1,90) % ($p < 0,01$). Одночасно відбувалося збільшення показника ЕНЗВД у 1-ій основній групі із (12,58 \pm 1,72) % до (17,49 \pm 1,65) % ($p < 0,01$), у 2-ій основній групі – із (14,17 \pm 1,36) % до (18,39 \pm 1,21) % ($p < 0,01$) та тенденція до зростання у контрольній групі із (15,44 \pm 1,63) % до (16,85 \pm 1,58) % ($p > 0,05$).

Деяка інша динаміка спостерігалася у випадку парадоксальної постоклюзійної вазоконстрикції плечової артерії. Так, у хворих 1-ої основної групи, які отримували в комплексному лікуванні S (-) амлодипін, після лікування констатовано зростання ЕЗВД із (-4,39 \pm 1,73) % до (3,65 \pm 1,84) % ($p < 0,001$), а ЕНЗВД – із (10,47 \pm 2,05) % до (16,89 \pm 2,11) % ($p < 0,001$). Разом з тим, у хворих 2-ої основної групи, що отримували в складі фармакотерапевтичного комплексу небіволол, спостерігалася також вірогідне збільшення ЕЗВД із (4,79 \pm 1,51) % до (2,36 \pm 1,27) % ($p < 0,001$) та ЕНЗВД – із (11,65 \pm 1,93) % до (17,29 \pm 1,68) % ($p < 0,01$).

Разом з тим, у хворих 1-ої контрольної групи відмічалася зростання ЕЗВД із (-3,28 \pm 1,75) % до (2,14 \pm 1,59) % ($p < 0,05$) та лише тенденція до збільшення ЕНЗВД – із (12,68 \pm 1,35) % до (14,72 \pm 1,93) % ($p > 0,05$).

У таблиці 2 викладено результати дослідження відношення шансів позитивного/негативного результату лікування хворих на компенсоване ХЛС та АГ із використанням S (-) амлодипіну та небівололу за динамікою показника ЕЗВД. Із таблиці 2 випливає, що у випадку приєднання S (-) амлодипіну до СТ із еналаприлом на 62, 7% (RRR = 0,37; 95% CI = 0,15 – 0,93) зменшувався ризик негативного результату лікування таких хворих. При цьому вірогідною була редукція абсолютного ризику негативного результату лікування (ARR = -0,26; 95 % CI = -0,46 – -0,04). Загалом відмічалася позитивна динаміка ЕЗВД і відношення шансів OR за таких умов склало 0,26 (95 % CI = 0,08 – 0,85), а критерій Пірсона χ^2 – 5,26 ($p = 0,010$). Про кращий вплив на показник ЕЗВД лікувального комплексу із включенням S (-) амлодипіну свідчило й значення показника NNT (NNT = 3,92; 95 % CI = 2,15 – 22,14). У

разі долучення небівололу до СТ з еналаприлом позитивні зміни ЕЗВД були дещо менш вираженими (OR = 0,43; 95 % CI = 0,14 – 1,39; $\chi^2 = 2,00$; $p = 0,078$), ARR (ARR = -0,17; 95 % CI = -0,41 – 0,05) та RRR (RRR = 0,56; RRR, % = -43,2 %; 95 % CI = 0,25 – 1,29), NNT (NNT = 5,69; 95 % CI = 2,43 – -16,82).

Отже, за динамікою показника ЕЗВД відношення шансів позитивного результату лікування було кращим при долученні S (-) амлодипіну до СТ із еналаприлом, ніж фармакотерапія з небівололом. Проте обидва вищевказані лікувальні комплекси були значно ефективнішими, ніж СТ лише з еналаприлом.

Проаналізовано вплив S (-) амлодипіну і небівололу, які застосовувалися в поєднанні з еналаприлом, на динаміку показників швидкості кровоплину під час проби з РГ [4] у хворих на компенсоване ХЛС з АГ (табл. 3). До лікування в усіх хворих відмічалось зниження відносно референтної норми максимальної швидкості кровоплину в ПА та її приросту під час РГ ($p < 0,05$), а також швидкість кровоплину до і після прийому нітрогліцерину ($p < 0,05$). При аналізі ефективності лікування встановлено, що долучення S (-) амлодипіну до лікувального комплексу з СТ і еналаприлу в Ог1 призвело до зростання початкової максимальної швидкості кровоплину в ПА на 53,6 % ($p < 0,001$), приєднання небівололу в Ог2 – на 52,4 % ($p < 0,001$), тоді як у випадку СТ лише з еналаприлом у Кг – на 39,9 % ($p < 0,01$).

Позитивна динаміка відзначалася й відносно приросту швидкості кровоплину в ПА під час тесту РГ, коли у 1-ій основній групі даний показник зріс на 56,9 % ($p < 0,001$), у 2-ій основній групі – на 41,9 % ($p < 0,001$), у контрольній групі – на 32,3 % ($p < 0,01$).

Водночас показники початкової максимальної швидкості кровоплину в ПА та її приросту під час РГ через 6 місяців лікування вірогідно відрізнялися між 1-ою і 2-ою основними та контрольною групами ($p < 0,05$), що вказує на кращий результат диференційованої терапії.

Менш вираженою була динаміка у випадку проведення другої частини тесту для оцінки ендотелієзалежної вазодилатації, зокрема після лікування констатовано прискорення швидкості початкового максимального кровоплину в ПА, зафіксованої після відпочинку до прийому нітрогліцерину, у 1-ій основній групі на 29,6 % ($p < 0,01$), у 2-ій основній групі – на 32,4 % ($p < 0,01$), тоді як у контрольній групі – лише на 18,1 % ($p < 0,05$).

Після прийому нітрогліцерину констатовано збільшення приросту швидкості кровоплину в ПА у хворих 1-ої основної групи на 21,2 % ($p < 0,01$), 2-ої основної групи – на 18,3 % ($p < 0,05$), а контрольної групи – на 15,5 % ($p < 0,05$). Характерно, що різниця між початковою швидкістю кровоплину в ПА та її приросту під час РГ між 1-ою і 2-ою основними та контрольною групою була вірогідною ($p < 0,05$).

Такий результат проби з реактивною гіперемією вказує на більш виражену ендотелієпротекторну

ефективність фармако-терапевтичних комплексів із включенням S (-) амлодипіну чи небівололу порівняно з варіантом лікування, який застосовує СТ лише з еналаприлом.

Виявлені порушення ендотеліальної вазорегуляції узгоджуються з результатами досліджень [3, 14], які виявили подібні порушення у хворих на АГ. Щодо ХОЗЛ, то одні дослідження підтверджують значення ендотеліальної дисфункції у формуванні і перебігу ХОЗЛ [13], а інші доводять, що ендотеліальна дисфункція не є предиктором клінічних наслідків ХОЗЛ [11, 12]. Щодо досліджень при коморбідній патології АГ з ХОЗЛ, то отримані результати є пріоритетними, оскільки досліджено особливості ендотеліальної вазорегуляції при такому поєднанні захворювань. Встановлено, що небіволол володіє ендотелієпротекторними властивостями, як і інші класи антигіпертензивних засобів, таких як олмесартан чи периндоприл [7], що узгоджується з отриманими в цьому дослідженні результатами. Позитивний вплив на функцію ендотелію S-амлодипіну був продемонстрований в експериментальних [16] та клінічних дослідженнях [11]. В огляді Dalal J. et al. [5] обговорюються клінічні докази загалом 42 досліджень (26 рандомізованих контрольованих досліджень, 14 обсерваційних досліджень і 2 мета-аналізи), які підтверджують понад 7400 пацієнтів, які отримували S-амлодипін. Авторами доведено ефективність і безпеку S-амлодипіну при АГ порівняно з рацемічним амлодипіном, що застосовувався як монотерапія, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами, а також плейотропні переваги S-амлодипіну. У даному дослідженні також констатовано позитивний вплив S-амлодипіну на ендотеліальну вазорегуляцію у хворих на АГ з ХОЗЛ.

Висновки. Хронічне легеневе серце залишається однією з найбільш актуальних проблем охорони здоров'я в медико-соціальному та економічному плані, оскільки є важким ускладненням хронічних обструктивних захворювань легень, які характеризуються неухильним ростом захворюваності, високою частотою інвалідизації, смертності хворих та значними витратами на лікування.

Тривале, упродовж 6 місяців, застосування S (-) амлодипіну і небівололу, які поєднуються з еналаприлом, призводить до зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та покращує показники швидкості кровоплину в ПА на 52,4 % ($p < 0,001$), ендотелієзалежної і ендотелієзалежної вазодилатації плечової артерії під час тесту реактивної гіперемії у хворих на АГ з ХОЗЛ.

Згідно з аналізом відношення шансів позитивного/негативного результату лікування за динамікою показника ендотелієзалежної вазорегуляції лікувальні комплекси із включенням S (-) амлодипіну чи небівололу були значно ефективнішими, ніж стандартна терапія лише з еналаприлом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Таблиця 1
Вплив S (-) амлодіпіну і небіволулу, які застосовувалися в поєднанні з еналаприлом, на динаміку показників ендотеліальної залежної та ендотеліальної незалежної вазодилатації під час проби з реактивною гіперемією у хворих на АГ з ХОЗЛ, (M±m)

Показники	Здорові (n=27)	1-а основна група (n=33)		2-а основна група (n=30)		контрольна група (n=32)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6	7	8
ЕЗВД (Drg, %) при недостатній вазодилатації	17,64±3,27	5,34±1,96* (n=18)	9,52±1,78*** (n=18)	4,87±1,65* (n=16)	8,93±1,47*** (n=16)	5,51±1,84* (n=19)	8,67±1,90** (n=19)
ЕЗВД (Drg, %) при постоклюзійній вазоконстрикції	17,64±3,27	-4,39±1,73* (n=15)	3,65±1,84*** (n=15)	-4,79±1,51* (n=10)	2,36±1,27*** (n=10)	-3,28±1,75* (n=13)	2,14±1,59** (n=13)
ЕНЗВД (Drg, %) при недостатній вазодилатації	26,48±2,95	12,58±1,72* (n=18)	17,49±1,65** (n=18)	14,17±1,36* (n=16)	18,39±1,21** (n=16)	15,44±1,63* (n=19)	16,85±1,58 (n=19)
ЕНЗВД (Drg, %) при постоклюзійній вазоконстрикції	26,48±2,95	10,47±2,05* (n=15)	16,89±2,11*** (n=15)	11,65±1,93* (n=10)	17,29±1,68** (n=10)	12,68±1,35* (n=13)	14,72±1,93 ^{нд} (n=13)

Примітки: 1. * – вірогідність відмінності показників до лікування між групами та референтною нормою ($p < 0,05$).
2. * – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,05$).
3. ** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,01$).
4. *** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,001$).

Таблиця 2
Вплив S (-) амлодіпіну і небіволулу, які застосовувалися в поєднанні з еналаприлом, на показники відношення шансів позитивного/негативного результату лікування (Odds Ratio) за динамікою ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії під час проби з реактивною гіперемією у хворих на АГ з ХОЗЛ

Підгрупи хворих	OR	95 % CI	χ^2	P	ARR	95 % CI	RRR	RRR, %	95 % CI	NNT	95 % CI
Компенсоване ХЛС з АГ, Oг ₂ (n=33) vs Kг ₂ (n=32)	0,26	0,08 – 0,85	5,26	0,010	-0,26	-0,46 – -0,04	0,37	-62,7	0,15 – 0,93	3,92	2,15 – 22,14
Компенсоване ХЛС з АГ, Oг ₃ (n=30) vs Kг ₂ (n=32)	0,43	0,14 – 1,39	2,00	0,078	-0,17	-0,41 – 0,05	0,56	-43,2	0,25 – 1,29	5,69	2,43 – -16,82

Примітки: 1. OR – відношення шансів позитивного/негативного результату лікування.
2. 95 % CI – 95% довірчий інтервал. 3. χ^2 – критерій відповідності Пірсона. 4. p – коефіцієнт вірогідності.
5. ARR – редукція абсолютного ризику негативного результату лікування. 6. RRR – редукція відносного ризику негативного результату лікування.
7. NNT – число хворих, яких необхідно пролікувати для запобігання одного негативного результату лікування.

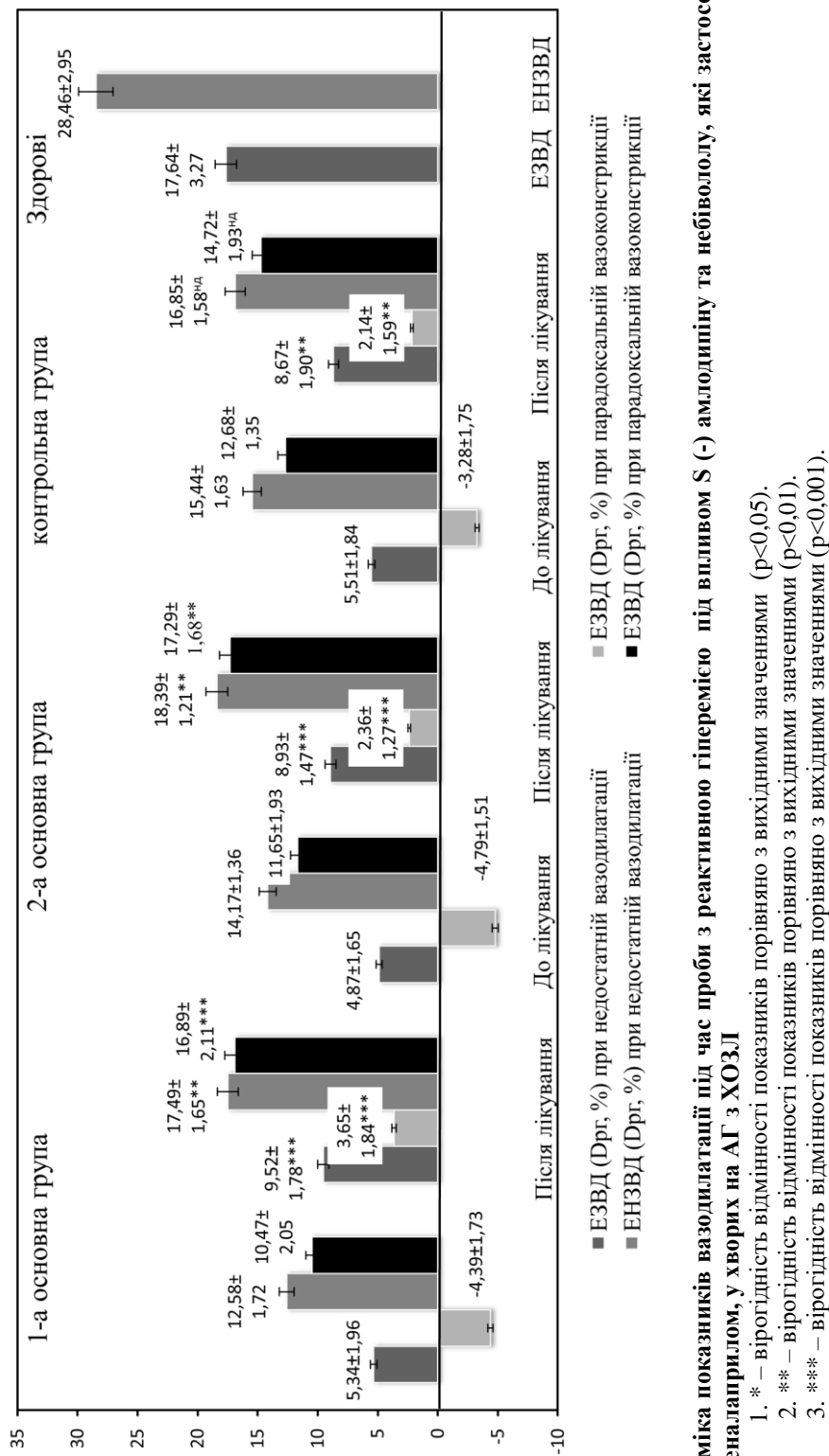


Рис. 1. Динаміка показників вазодилатації під час проби з реактивною гіперемією під впливом S (-) амлодіпіну та небівололу, які застосовувалися в послідовності з еналаприлом, у хворих на АГ з ХОЗЛ

Примітки:

1. * – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,05).
2. ** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,01).
3. *** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,001).

Таблиця 3

Вплив S (-) амлодипіну і небівололу, які застосовувалися в поєднанні з еналаприлом, на динаміку показників швидкості кровоплину в плечовій артерії під час проби з реактивною гіперемією у хворих на АГ з ХОЗЛ, (M±m)

Показники	Здорові (n=27)	1-а основна група (n=33)		2-а основна група (n=30)		контрольна група (n=32)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6	7	8
Vmax в ПА, м/с; Δ%	78,46±2,83	42,57±5,73•	65,37±6,48*** Δ+53,6	39,56±5,73•	60,28±6,04*** Δ+52,4	44,12±4,64•	61,72±4,25** Δ+39,9
Vmax в ПА під час РГ, см/с; Δ% приросту Vmax під час РГ	127,38±6,59	73,20±7,35•	114,94±9,67*** Δ+56,9	75,68±6,91•	107,37±8,49*** Δ+41,9	79,53±6,21•	105,19±8,42** Δ+32,3
Vmax до прийому 0,5 мг нітро-гліце- рину, см/с; Δ%	82,74±3,26	45,72±4,93•	59,26±3,98** Δ+29,6	43,65±3,52•	57,80±3,26** Δ+32,4	46,91±4,29•	55,42±3,17* Δ+18,1
Vmax через 5 хв пі- сля прийому 0,5 мг нітро-гліцерину, см/с; Δ%	131,25±7,64	77,34±5,89•	93,85±7,56 ** Δ+21,2	74,72±4,38•	88,34±3,21* Δ+18,3	73,58±4,35•	84,96±5,11* Δ+15,5

Примітки: 1. V max в ПА – початкова максимальна швидкість кровоплину в плечовій артерії.

2. V max в ПА під час РГ – максимальна швидкість кровоплину в плечовій артерії через 90с після припинення компресії у фазу реактивної гіперемії (РГ).

3. • – вірогідність відмінності показників до лікування між групами та референтною нормою (p<0,05).

4. * – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,05).

5. ** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,01).

6. *** – вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,001).

References:

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martinez FJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023; 61(4):230-239. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
2. Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K, Watz H. Prevalence of cardiac comorbidities, and the iron deredetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019; 14:2163-2172. Available from: <https://doi.org/10.2147/COPD.S209343>
3. Ambrosino P, Bachetti T, D'Anna SE, Galloway B, Bianco A, D'Agnano V, Papa A, Motta A, Perrotta F, Maniscalco M. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9(5):136. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050136>
4. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*. 1992; 340:1111-5. Available from: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-F)
5. Dalal J, Mohan JC, Iyengar SS, Hiremath J, Sathyamurthy I, Bansal S, Kahali D, Dasbiswas A. S-Amlodipine: An Isomer with Difference-Time to Shift from Racemic Amlodipine. *Int J Hypertens*. 2018 May 20; 2018:8681792. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/8681792>
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023; 61(4):2300239. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
7. Li B, Zhang Q, Zhang H, Wang C, Xiu R. Effects of nebivolol versus other antihypertensive drugs on the endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Biosci Rep*. 2020; 40(5):BSR20200436. <https://doi.org/10.1042/BSR20200436>
8. Liang X, Chou OHI, Cheung BMY. The association between systemic arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018: a cross-sectional study. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2023; 10(2):190-198. Available from: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2022.0306>
9. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 December; 41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
10. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1-16. Available from: <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>
11. Scherr A, Schumann DM, Karakioulaki M, Franchetti L, Strobel W, Zellweger M, Tamm M, Stolz D. Endothelial dysfunction is not a predictor of outcome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2020; 21(1):90. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01345-9>
12. Sirenko Y, Rekovets O, Svischenko E, Ena L, Torbas E, Kushnir S, Gulkevych O, Mudruk I. Open clinical study of antihypertensive efficacy of generic drug telmisartan (hypotel) or a combination with S-amlodipine (Semlopin) or hydrochlorothiazide in the therapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (ah) (results of the hipster. *Hypertension*. 2022; 1.51:11-23. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.51.2017.96247>
13. Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Bakaloudi DR, Pitsiou G, Stanopoulos I, Kontakiotis T, Boutou AK. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods. *ERJ Open Res*. 2021; 7(2):00983-2020. Available from: <https://doi.org/10.1183/23120541.00983-2020>
14. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, et al. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75(6):1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6):1269-1324. Available from: <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
16. Yang J, Si D, Zhao Y, He C, Yang P. S-amlodipine improves endothelial dysfunction via the RANK/RANKL/OPG system by regulating microRNA-155 in hypertension. *Biomed Pharmacother*. 2019; 114:108799. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108799>

UDC 616.124.3-007.6-002.2 + 616-007.26-616.123-616.124 + 616-08-039.73

DYNAMICS OF INDICATORS OF ENDOTHELIAL FUNCTION UNDER THE INFLUENCE OF S (-) AMLODIPINE AND NEBIVOLOL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE

V.N. Seredyuk¹, I.P. Vakalyuk¹, N.M. Seredyuk¹, R.V. Denina¹, Y.L. Vanjura¹, M.A. Pachkiv², O.I. Babenko³

Ivano-Frankivsk National Medical University,

¹*Department of Internal Medicine No.2 and Nursing,*

²*Department of Medical Informatics, Medical and Biological Physics,*

³*Department of Internal Medicine No.1, Clinical*

Immunology and Allergology named after Academician E.M. Neyko, Ivano-Frankivsk, Ukraine

ORCID ID: 0000-0001-7830-2779,
Scopus ID: 57192924961,
e-mail: vsredyuk@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0002-4430-6816,
Scopus ID: 57192924961,
e-mail: ivakalyuk@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0002-3616-2445,
Scopus ID: 7003753658, e-mail:
n.seredyuk@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0001-8196-7130,
Scopus ID: 57192932576,
e-mail: roksolanadoc@ukr.net
ORCID ID: 0000-0003-2525-371X, e-mail: yavan-
dzhura@ifnmu.edu.ua
Scopus–Author ID: 57222161770
ORCID ID: 0000-0002-4040-3934,
Scopus ID: 59132903200,
e-mail: mshufnarovich@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0002-9924-5870,
Scopus ID: 59132903200,
e-mail: obabenko@ifnmu.edu.ua

Abstract. Comorbid pathology, namely arterial hypertension (AH) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an urgent problem of modern internal medicine. Endothelial dysfunction is not only a pathogenetic determinant of development, but also a marker of the severity of the course and unfavorable prognosis of cardiovascular diseases. Therefore, the study of endothelial dysfunction in order to further develop effective methods of correction remains an important issue, especially in the presence of comorbid pathology.

Study of the influence of pharmacotherapeutic complexes, which included the calcium channel blocker S (-) amlodipine and the β -adrenergic blocker nebivolol, used together with the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril, on the dynamics of endothelial function indicators in patients with hypertension with COPD.

95 patients (64 men, 31 women) with hypertension of the 1st-3rd degree with COPD of groups B and C in the remission stage were examined, the average age was (54.7±9.5) years. A reactive hyperemia (RH) test was conducted by Celermajer D. S. et al. (1992) using the "Logiq 500" ultrasonic device (Germany). Endothelial-dependent vasodilatation of the brachial artery (BA) was

studied. The maximum (V max, cm/s) and minimum (V min, cm/s) were registered. speed of blood flow in BA. The course of treatment and observation is 6 months.

It was found that the combined use of S(-) amlodipine with enalapril after treatment led to an increase in initial Vmax in PA by an average of 22.8 cm/sec, and Vmax after RG – by 41.7 cm/sec, initial Vmin – by 19, 6 cm/sec, and Vmin after RH – by 25.9 cm/sec (p<0.05)). Endothelial-dependent vasodilatation increased by 5.2 % (p<0.05). A similar effect was observed when nebivolol was used with enalapril. In the control group, initial Vmax in BA increased by an average of 17.6 cm/sec, Vmax after RH – by 31.6 cm/sec, initial Vmin – by 14.3 cm/sec, Vmin after RH – by 20.2 cm/sec). Endothelial-dependent vasodilatation - by 3.4% (p <0.05). In terms of the dynamics of the EZVD index, the odds ratio of a positive treatment outcome was better when adding S (-) amlodipine to the basic therapy with enalapril than pharmacotherapy with nebivolol. However, both of the above treatment complexes were significantly more effective than the basic therapy with enalapril alone.

Conclusions. Chronic cor pulmonale remains one of the most pressing health problems in medical, social and economic terms, as it is a severe complication of chronic obstructive pulmonary diseases, which are characterized by a steady increase in morbidity, high incidence of disability, mortality of patients and significant treatment costs. Long-term use of S(-) amlodipine and nebivolol, combined with enalapril, for 6 months, leads to a decrease in the manifestations of endothelial dysfunction and improves the blood flow rate in PA by 52.4 % (p<0.001), endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation of the brachial artery during the reactive hyperemia test in patients with hypertension with COPD.

According to the analysis of the ratio of the chances of a positive / negative outcome of treatment according to the dynamics of the indicator of endothelium-dependent vasoregulation, therapeutic complexes with the inclusion of S (-) amlodipine or nebivolol were significantly more effective than standard therapy with enalapril alone.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, treatment, S (-) amlodipine, nebivolol.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 14.04.2025 р.

Стаття прийнята до друку 21.06.2025 р.