

ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Н. Григорьева¹, доктор медицинских наук, профессор,
М. Капустина¹,
А. Кузнецов¹, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Королева²

¹Нижегородская государственная медицинская академия

²Городская клиническая больница №5, Нижний Новгород

E-mail: grigoreva28@mail.ru

Представлены результаты лечения индакатеролом 20 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: пульмонология, кардиология, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, экстрасистолия, частота сердечных сокращений.

В связи с неуклонным ростом заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в мире к 2020 г. это заболевание, по прогнозам, займет 5-е место среди 12 наиболее распространенных болезней, а также 3-е место (сейчас – 6-е) – среди причин смерти [1, 2]. Согласно последним статистическим данным, ведущей причиной смерти больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность (ДН), а ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3]. Крупные эпидемиологические исследования показали, что риск сердечно-сосудистой смерти у больных ХОБЛ повышен в 2–3 раза и составляет около 50% от всех смертельных исходов [4, 5].

ИБС сочетается с ХОБЛ в 18,7–58,3% случаев [6]. Сообщается, что в период обострения ХОБЛ стабильная стенокардия наблюдается у 63% больных, прогрессирующая – у 57% [7]. Высокая распространенность коморбидной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии диктует необходимость изучения влияния лекарственных средств на сопутствующую патологию.

При лечении больных ХОБЛ и ИБС нужно учитывать негативное влияние бронхолитических препаратов на сердечно-сосудистую систему. Бесспорными лидерами по отсутствию воздействия на сердце среди базисных лекарственных средств лечения ХОБЛ являются М-холинолитики. Так, применение тиотропия бромид у больных ИБС и ХОБЛ не сопровождается возникновением аритмий, нарушений гемодинамики и изменением вегетативного статуса [6]. Однако не столь быстрое, как при использовании β_2 -агонистов, наступление лечебного эффекта нередко заставляет отказываться от использования этого класса лекарственных препаратов, особенно у пациентов с нетяжелыми формами ХОБЛ. В то же время доказано, что применение метилксантинов и короткодействующих агонистов адренергических рецепторов с целью коррекции бронхообструкции и уменьшения вентиляционной гипоксии при сочетании ИБС и ХОБЛ приводит к увеличению потреб-

ности миокарда в кислороде, усилению проявлений безболе- вой ишемии миокарда, сердечным аритмиям [8]. Тем не менее возможность их применения не исключается при сочетании кардиальной и легочной патологии при условии тщательного контроля гемодинамических и биохимических показателей [9]. Ряд авторов подтверждают безопасность длительного использования в таких случаях комбинированного препарата беродуал [10].

С появлением на отечественном рынке β_2 -агониста длительного действия индакатерола открываются новые возможности в лечении больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Показано отсутствие влияния этого препарата на показатели гемодинамики при ХОБЛ и хронической ИБС [11, 12].

Представляет практический интерес изучение эффективности и безопасности индакатерола при дестабилизации обоих заболеваний у пациентов с умеренным обострением ХОБЛ и декомпенсацией сердечной деятельности, заключающейся в нестабильности гемодинамических показателей, нарастании хронической сердечной недостаточности (ХСН), наличии у больного различного рода аритмий. Такие состояния нередко приводят к госпитализации и требуют быстрого эффекта от лечения. В противном случае возникает опасность развития острого коронарного синдрома, жизнеугрожающих аритмий с одной стороны, и нарастания дыхательной недостаточности — с другой.

В настоящее время лечение пациента с ИБС и ХСН трудно представить без β -адреноблокаторов (БАБ). Конечно, при выборе антиангинальных препаратов у больных ХОБЛ нужно учитывать их влияние на бронхиальную проходимость и легочную гемодинамику. Долгое время препаратами 1-го ряда при ИБС с сочетанной бронхолегочной патологией считались антагонисты кальция. Проведенные исследования показали, что, кроме антиангинального, антиишемического и антигипертензивного эффектов, эти препараты обладают рядом других положительных свойств (антиоксидантным, антиагрегантным, бронхолитическим эффектом, снижают давление в легочной артерии, улучшают функцию эндотелия) [13]. Однако многочисленными исследованиями (DAVIT, MDPII, ACTION и др.) подтверждено, что антагонисты кальция у больных ИБС и ХСН, давая хороший антиангинальный эффект, увеличивают сердечно-сосудистую летальность и, таким образом, ухудшают прогноз. Несомненно, в такой ситуации предпочтительны БАБ — препараты так называемой стартовой линии; они оказывают антиангинальное, противоишемическое, антигипертензивное, антиаритмическое действие при острых и хронических формах ИБС, уменьшают риск и частоту осложнений и смерти, а также улучшают продолжительность и качество жизни (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13, 14]. У пациентов с ИБС и сопутствующей ХОБЛ применение БАБ традиционно рассматривается как нежелательное из-за возможного появления или усиления бронхиальной обструкции и ухудшения течения легочного заболевания. Проведенное в 1998 г. в США исследование The Cooperative Cardiovascular Project показало, что риск смерти у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2 лет без терапии БАБ составляет соответственно 27,8 и 19,7%, а при их применении — 16,8 и 11,9%. Таким образом, у данной категории больных применение БАБ суммарно снижает риск смерти на 40%. Данные ряда зарубежных систематических обзоров свидетельствуют, что селективные БАБ небиволол и бисопролол не вызывают статистически значимого снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и ухудшения клинического тече-

ния бронхообструктивных заболеваний. Следовательно, исходя из современных представлений, ХОБЛ не является противопоказанием к использованию высокоселективных БАБ.

В условиях реальной клинической практики перед врачом стоит задача назначить своевременное лечение, обеспечивающее быстрое наступление клинического эффекта и положительно влияющее на прогноз жизни пациента. У пациентов с ХОБЛ и ИБС нередко возникают ситуации, когда использование β_2 -агониста, с одной стороны, и β -адреноблокатора — с другой просто необходимо. Выбор эффективных и безопасных лекарственных препаратов среди представителей этих групп является очень важным и должен быть обоснованным.

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности и безопасности β_2 -агониста длительного действия индакатерола на фоне декомпенсации сердечной деятельности у больных ХОБЛ I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения, имеющих сопутствующую хроническую ИБС.

Диагноз ХОБЛ определяли в соответствии с признаками, изложенными в международной программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2009) [2]. Использована классификация ИБС по ВОЗ (1979) с поправками ВКНЦ АМН СССР (1984). Диагноз стабильной стенокардии устанавливали на основании общепринятых критериев [13, 14]. Сердечную недостаточность оценивали по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964). Критериями включения были: ХОБЛ I–II степени в стадии умеренного обострения, сопутствующая стабильная стенокардия не выше III функционального класса (ФК) с недостижимыми целевыми показателями гемодинамики и наличием различного рода аритмий, выявленных при суточном ЭКГ-мониторировании (СМЭКГ), а также ХСН II–III ФК. В исследование не включали пациентов с дыхательной недостаточностью (ДН) более II степени, другими легочными заболеваниями, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в последние 5 мес, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью выше III ФК.

Обследованы 20 больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС: 10 женщин и 10 мужчин в возрасте от 46 до 66 лет (средний возраст — $57,2 \pm 7,9$ года). Стабильная стенокардия II ФК была у 5 (25%), III ФК — у 15 (75%) обследованных. У всех больных имелась артериальная гипертензия I–II степени, у 5 (25%) пациентов в анамнезе — пароксизмы фибрилляции предсердий, у 3 — пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, у 2 — пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. С целью лечения сердечно-сосудистой патологии больным были назначены антиагреганты, статины, антиаритмические препараты, диуретики, сартаны с постепенной титрацией дозы до поддерживающей. В качестве антиангинального и ритмурежающего (у всех пациентов была синусовая тахикардия) препарата был выбран высокоселективный БАБ бисопролол как доказавший по результатам 2-летнего наблюдения [15] свою эффективность и безопасность у больных ИБС и ХОБЛ по сравнению с антагонистом кальция верапамилом. У всех больных была ХОБЛ не выше средней степени тяжести в стадии умеренного обострения, не требующего назначения антибактериальных препаратов, но, согласно рекомендациям по ведению больных ХОБЛ, требующего курсового (при обострении ХОБЛ I стадии) или постоянного (начиная со II стадии ХОБЛ) приема бронхолитиков [2]. Всем пациентам с целью лечения ХОБЛ был назначен β_2 -агонист индакатерол в дозе 150 мкг/сут.

Больным проводили полное клинико-инструментальное обследование. Эффективность лечения ХОБЛ оценивали сами

пациенты (субъективная оценка выраженности симптомов, прежде всего – кашля) и врач путем заполнения специально разработанного протокола исследования. Кашель оценивали в баллах (табл. 1) с учетом тяжести его проявлений. Офисное измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили ежедневно, СМЭКГ (Brendwood 8800, Россия), исследование функции внешнего дыхания – ФВД (Spirosift 3000, Япония) и тест с 6-минутной ходьбой – в динамике до начала терапии и на 4-й неделе лечения.

Статистическая обработка выполнена с помощью лицензионной программы Statistica 8.0. Результаты представлены

Таблица 1

Балльная шкала оценки интенсивности кашля

Степень тяжести кашля, баллы	Выраженность признака
0	Кашель отсутствует
1	Кашель в течение 1 короткого периода
2	Кашель >2 периодов
3	Частый кашель, не мешающий повседневной активности
4	Частый кашель, мешающий повседневной активности
5	Изматывающий кашель

Таблица 2

Показатели СМЭКГ до лечения и через 4 нед

Показатель	До лечения	Через 4 нед
Средняя ЧСС, в минуту за 1 сут:		
дневная	78,14±7,44	64,15±6,29
ночная	81,09±11,97	70,18±10,19
Число больных (n) с эпизодами:		
синусовой брадикардии	0	1
синусовой тахикардии	15	9
синусовой аритмии	17	10
Число больных (n) с пароксизмами:		
фибрилляции предсердий	5	0
суправентрикулярной тахикардии	3	0
неустойчивой желудочковой тахикардии	2	0
Количество НЖЭ:		
единичных	120,41±18,37	78,56±3,42
парных	20,41±0,59	12,23±0,91
групповых	8,32±4,29	5,93±1,91
• по типу бигеминии	4,34±0,56	0,71±1,07
• по типу тригеминии	2,05±0,52	0,71±0,42
всего	154,26±17,22	95,21±14,92
Количество ЖЭ:		
единичных	212,23±23,03	72,31±16,21
парных	8,25±3,12	3,31±1,13
групповых	5,06±0,11	0,91±0,31
• по типу бигеминии	0,38±2,37	0,19±2,25
• по типу тригеминии	0,25±1,38	0,51±1,45
• по типу R/T	0,13±1,25	0,18±1,85
всего	225,24±8,06	75,32±5,13
Количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за 1 сут	8,02±0,18	1,11±1,34

Примечание. n – число больных, НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы; ЖЭ – желудочковые экстрасистолы.

в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение; SD – среднеквадратичное отклонение. Распределение вариант изучаемых параметров было нормальным или близким к таковому, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80% шанс обнаружения достоверной разности средних всех изучаемых параметров при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

До начала терапии индакатеролом интенсивность кашля была $3,6 \pm 0,5$ балла. После 1-й недели лечения отмечалось достоверное снижение этого показателя до $2,2 \pm 0,6$ балла ($p < 0,05$), к 4-й неделе – до $0,5 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$ по сравнению с исходным), причем у 15 (75%) пациентов кашель полностью исчез.

Основной показатель ФВД, характеризующий степень бронхиальной обструкции – $ОФV_1$ – в динамике через 4 нед лечения увеличился на 6% от исходного.

Ранее отмечалось, что применение агонистов адренергических рецепторов с целью коррекции бронхообструкции при сочетании ИБС и ХОБЛ может способствовать развитию сердечных аритмий и усугубить ишемию миокарда [8]. Селективный β_2 -агонист длительного действия индакатерол оказывает выраженное быстрое бронхолитическое действие с одновременной стимуляцией секреции слизи и активности реснитчатого эпителия, причем концентрация препарата в крови остается постоянной при однократном приеме. Однако одновременная стимуляция β -адренорецепторов сердца может привести к аритмиям, увеличению ЧСС, а также ослабить действие БАБ. В связи с этим нами оценены показатели сердечной деятельности, полученные в ходе СМЭКГ, исходно и через 4 нед лечения. Предположить неизменность этих показателей не представляется возможным, так как дизайн исследования предусматривал активное лечение сердечно-сосудистой патологии у пациентов. Нашей задачей было выявление побочных эффектов индакатерола у больных ХОБЛ при активном лечении ИБС, в том числе титрации дозы БАБ.

По данным СМЭКГ, через 4 нед наблюдения зарегистрирована достоверная положительная динамика в виде уменьшения ЧСС, а также различного рода аритмий, что прежде всего связано с влиянием назначенного БАБ биспролола (табл. 2). Ни у одного пациента не произошло усугубления ишемии миокарда. Обращало на себя внимание то, что ни у одного из включенных в исследование пациентов с пароксизмами фибрилляции предсердий в анамнезе ($n=5$), пароксизмами суправентрикулярной тахикардии ($n=3$) и пароксизмами неустойчивой желудочковой тахикардии ($n=2$) не произошло возобновления этих видов аритмий, что подтверждено результатами СМЭКГ.

К 4-й неделе лечения все пациенты отмечали выраженное клиническое улучшение, причем регресс касался симптомов как ХОБЛ, так и ИБС. Простым и надежным способом оценки толерантности больных к нагрузкам является тест с 6-минутной ходьбой, результаты которого свидетельствовали об увеличении переносимости физических нагрузок (исходно – $345,4 \pm 59,2$ м, после лечения – $412,8 \pm 11,1$ м). Достоверно определить, за счет какого компонента (сердечного или легочного) пациенты стали лучше справляться с нагрузками, не представлялось возможным, поскольку в том и другом случае основной клинический симптом – одышка, а она при коморбидной патологии имеет смешанный характер, так как может быть проявлением ДН, ХСН и даже эквивалентом стенокардии. У больных, включенных в исследование, безусловно, происходило улучшение как показателей сердечной деятельности (что подтверждают резуль-

таты СМЭКГ), так и симптомов ХОБЛ. Совместное лечение сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии привело к значимым положительным результатам.

Индакатерол в дозе 150 мкг/сут у больных ХОБЛ является эффективным бронхолитическим средством. Сочетание индакатерола и антиаритмических препаратов (в том числе селективных БАБ), с одной стороны, не приводит к ухудшению бронхиальной проходимости, а с другой — не усугубляет течение аритмии и ишемию миокарда. Это позволяет рекомендовать индакатерол больным ХОБЛ с аритмиями в анамнезе и по жизненным показаниям сочетать его с антиаритмическими средствами.

Литература

1. Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. — 2000; 343 (4): 269–80.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2009. www.goldcopd.org
3. Casanova C. et al. Inspiratory-to-Total Lung Capacity Ratio Predicts Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2005; 171: 591–7.
4. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмонологические взаимоотношения // Сердце. — 2007; 6 (6): 305–9.
5. Sin D., Man S. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation. — 2003; 107: 1514–9.
6. Краснова Ю.Н., Петухова Е.А., Дзизинский А.А. Безопасность титропиум бромида у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Пульмонология. — 2006; 1: 94–6.
7. Бова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению ИБС у больных ХОБЛ // Мед. новости. — 2007; 9: 7–14.
8. Свиридов А.А., Манцурова А.В., Гринева З.О. Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и возможности лечения // Рос. кардиол. журн. — 2000; 1: 68–72.
9. Явелов И.С. О безопасности длительно действующих β_2 -агонистов. Взгляд кардиолога // Пульмонология. — 2007; 1: 112–6.
10. Цветкова О.А., Белов А.А., Буянова О.Е. Эффективность и безопасность терапии атривентом и беродуалом у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // Пульмонология. — 2002; 3: 100–6.
11. Авдеев С.Н. Онбрез Бризхалер: актуальные вопросы // Consilium Medicum. — 2012; 14 (3): 79–86.
12. Fox K., Garcia M., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable angina pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2006; 27 (11): 1341–81.
13. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации (2-й пересм.) / Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2008 (прил. 4): 7 (6).
14. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Некрасов А.А. и др. Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности β -адреноблокатора биспролола и антагониста кальция верапамила у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (результаты двухлетнего наблюдения) // Системные гипертензии. — 2011; 1: 22–5.

TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CON-COMITANT CARDIOVASCULAR DISEASE

Professor **N. Grigoryeva**¹, MD; **M. Kapustina**¹; Professor **A. Kuznetsov**¹, MD; **T. Koroleva**²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy

²City Clinical Hospital Five, Nizhny Novgorod

The paper gives the results of indacaterol treatment in 20 patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant coronary heart disease.

Key words: pulmonology, cardiology, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, premature beats, heart rate.



XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ Мать и дитя

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

27–30
СЕНТЯБРЯ
2016



Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



В РАМКАХ ФОРУМА:

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

Всероссийский научно-образовательный конгресс

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ

VI Научно-практическая конференция

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА — 2016

XVIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии

+ ПРЕКУРСЫ (Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru)

Заявки на доклады принимаются до 1 июля