

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ НЕБИВОЛОЛ

П.А. Федотов¹, М.Ю. Ситникова¹, Н.В. Сафьянова², Н.Л. Шапорова²

¹ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО Первый СПбГБУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Контакты: Наталья Викторовна Сафьянова nsafyanova@yandex.ru

Цель исследования – выявление особенностей течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и изучение воздействия кардиоселективного β_1 -адреноблокатора (β_1 -АБ) небиволаола на течение ХОБЛ и показатели бронхолегочной системы в ходе лечения пациентов с ХСН ишемического генеза.

Материалы и методы. В исследование вошли 63 больных в возрасте 40–70 лет: 43 пациента, страдающие ХСН II–IV функционального класса (ФК) с фракцией выброса левого желудочка по Simpson $\leq 45\%$ в сочетании с ХОБЛ (основная группа), а также 20 больных ХСН, не имеющие бронхолегочной патологии (контрольная группа). Пациенты основной группы были рандомизированы на 2 подгруппы: в 1-й больные ($n = 23$) в дополнение к фоновой терапии получали небиволол; во второй ($n = 20$) терапия включала применение β_1 -АБ. Пациенты контрольной группы были переведены на терапию небиволаолом. В течение 6 мес наблюдения проводили оценку клинического состояния; регистрацию частоты, длительности и тяжести обострений ХОБЛ; тест 6-минутной ходьбы (ТШХ); также использовали модифицированную шкалу оценки клинического состояния R. Cody, шкалу одышки «0–10, категория-отношение» (шкала Борга) и Medical Research Council Dyspnoea Scale (шкала MRC). Кроме того, оценивали качество жизни пациентов с помощью специфического опросника Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Всем пациентам выполняли эхокардиографию; исследование функции внешнего дыхания с бронходилатационным тестом; пикфлоуметрию; количественное определение мозгового натрийуретического пептида в крови. Эти исследования были проведены исходно и через 1 и 6 мес терапии.

Результаты. В ходе исследования у больных ХСН с сопутствующей ХОБЛ отмечались большая частота гипертонической болезни, перенесенных инфарктов миокарда, фибрилляции предсердий и более высокий ФК стенокардии напряжения. Также у этих больных наблюдалось замедленное достижение оптимального результата в ходе комбинированной терапии ХСН, включающей β_1 -АБ. В группе больных без сопутствующей ХОБЛ снижение ФК ХСН и значимое уменьшение одышки при нагрузке (шкала Борга) наблюдались уже через 1 мес лечения, тогда как в основной группе – только через 6 мес. Наличие небиволаола (средняя доза 5 мг) в схеме лечения у пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ не оказывало значимого воздействия на показатели спирометрии и пикфлоуметрии при отчетливом положительном влиянии на такие показатели статуса больных ХСН, как ФК заболевания, частота сердечных сокращений, дистанция в ТШХ, выраженность одышки и качество жизни.

Заключение. Комбинированная кардиопульмональная терапия, включающая β_1 -АБ, приводит к более эффективному контролю симптомов сочетанной патологии и улучшению функционального статуса пациента.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, терапия β -адреноблокаторами, небиволол

CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: POSSIBILITIES OF COMBINATION THERAPY INCLUDING NEBIVOLOL

P.A. Fedotov¹, M.Yu. Sitnikova¹, N.V. Safyanova², N.L. Shapорова²

¹V.A. Almazov Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

Objective: to reveal the features of chronic heart failure (CHF) of ischemic genesis concurrent with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to investigate the effect of the cardioselective β_1 -adrenoblocker (β_1 -AB) nebivolol on the course of COPD and the parameters of the bronchopulmonary system in patients with CHF of ischemic genesis during treatment.

Subjects and methods. The investigation enrolled 63 patients aged 40–70 years, including 43 patients with functional class (FC) II–IV CHF with a Simpson left ventricular ejection fraction of $\leq 45\%$ concurrent with COPD (a study group) and 20 patients with CHF and no bronchopulmonary pathology (a control group). The study group patients were randomly divided into 2 subgroups: 1) 23 patients who re-

ceived nebivolol in addition to background therapy; 2) 20 patients in whom the therapy ruled out the use of β_1 -AB. The control patients were switched to nebivolol therapy. During 6-month follow-up, the authors made clinical examination, recorded the rate, duration, and severity of COPD exacerbations, performed a 6-minute walking test (6MWT), and used a clinical status scale modified by R. Cody, a dyspnea 0–10 category ratio (Borg scale), and a Medical Research Council Dyspnoea Scale (MRS scale). Besides, quality of life in patients was assessed using the specific Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. All the patients underwent echocardiography, bronchodilation-induced external respiratory function test, peak flowmetry, and blood brain natriuretic peptide quantification. These studies were conducted at baseline and at 1 and 6 months of therapy.

Results. During the investigation, the patients with CHF concurrent with COPD were found to have a high rate of hypertensive disease, prior myocardial infarctions, atrial fibrillations, and higher FC exertional angina. These patients also showed a delayed optimal result achievement during the combination therapy involving the use of β_1 -AB. The group of patients without concomitant COPD was observed to have lower FV CHF and significantly reduced dyspnea during exercise (Borg scale) immediately following 1-month therapy whereas these were seen only after 6 months. Nebivolol (mean dose 5 mg) included in the treatment regimen for patients with CHF concurrent with COPD failed to have a significant effect on spirometric and peak flowmetric readings, but had a clear-cut positive effect on the health indicators of CHF patients, such as FC of the disease, heart rate, 6MWT distance, degree of dyspnea degree, and quality of life. **Conclusion.** Combination cardiopulmonary therapy including β_1 -AB leads to more effective control of comorbidity symptoms and to improvement of patient functional status.

Key words: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, β -adrenoblocker therapy, nebivolol

Введение

В настоящее время кардиология успешно решает многие проблемы лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако международные рекомендации по ведению больных обычно посвящаются отдельно взятой проблеме, при этом оценка тяжести того или иного синдрома и тактика ведения больного вырабатываются на основании многотысячных исследований пациентов, отобранных по признаку «отсутствие значимой сопутствующей патологии». Это вызывает сложности применения клинических рекомендаций при лечении больных, имеющих значимую коморбидность. Примером является ведение пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обе патологии широко распространены и нередко сопутствуют друг другу. Так, по данным отечественных и зарубежных авторов [1–3], встречаемость ХОБЛ у пациентов с ХСН составляет 55–66 % при условии исследования функции внешнего дыхания (ФВД) в группе риска развития ХОБЛ. В кардиологической практике диагностика ХОБЛ, в том числе у больных ХСН, чрезвычайно трудна, поскольку одышка, снижение толерантности к нагрузке, сердцебиение, кашель и отеки могут быть проявлением как ХСН, так и ХОБЛ [3, 4]. Вместе с тем гиподиагностика сочетания сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии приводит к значительному ухудшению прогноза таких пациентов.

Известно, что многие кардиотропные препараты оказывают неблагоприятное влияние на функцию легких. Возможность назначения β -адреноблокаторов (β -АБ) больным ХОБЛ остается предметом дискуссий, однако к настоящему времени получены результаты

[5–17], заставляющие по-иному оценить обоснованность ограничения применения β -АБ в этой группе пациентов. Между тем исследования, посвященные пролонгированному контролю за бронхолегочной системой и течением адекватно леченной ХОБЛ на фоне терапии больных ХСН современными поколениями β -АБ, в настоящее время отсутствуют.

Цель исследования — выявление особенностей течения ХСН в сочетании с ХОБЛ и изучение воздействия кардиоселективного β_1 -АБ небивола на течение ХОБЛ и показатели бронхолегочной системы в ходе лечения пациентов с ХСН ишемического генеза.

Материалы и методы

Проведено проспективное открытое контролируемое исследование, одобренное этическим комитетом. Включение больных происходило после подписания информированного согласия. В исследование вошли 63 пациента (58 мужчин и 5 женщин) в возрасте 40–70 лет: 43 пациента, страдающие ХСН II–IV функционального класса (ФК) с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Simpson ≤ 45 % в сочетании с ХОБЛ (в анамнезе все были курящими), а также 20 больных ХСН, не имеющие бронхолегочной патологии. Диагнозы ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН и ХОБЛ были верифицированы на основании жалоб, анамнеза, оценки клинического состояния, данных суточного мониторирования электрокардиограммы, велоэргометрии, эхокардиографии (ЭхоКГ), спирографии, определения уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) в плазме крови. В течение 1 мес до рандомизации была оптимизирована терапия ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретики, а при наличии пока-

заний – верошпирон, дигоксин, нитросодержащие препараты) и ХОБЛ (бронходилататоры – тиотропиум бромид и ингаляционные глюкокортикостероиды). Критериями исключения являлись: непереносимость β-АБ или наличие абсолютных противопоказаний для их применения; период < 6 мес после острых сердечно-сосудистых событий; артериальная гипертензия свыше 140/90 мм рт. ст. на фоне терапии; декомпенсированные легочное сердце или сахарный диабет; уровень гемоглобина < 120 г/л; сопутствующая патология, которая могла бы повлиять на исследуемые показатели (качество жизни (КЖ), тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), спирография и др.).

Протокол включал оценку клинического состояния; регистрацию частоты, длительности и тяжести обострений ХОБЛ (шкала MISTRAL [18]); ТШХ; модифицированную шкалу оценки клинического состояния R. Cody (ШОКС) [19]; шкалу одышки «0–10 категория-отношение» (шкала Борга) и Medical Research Council Dyspnoea Scale (шкала MRC) [20]. Также оценивали КЖ больных ХСН с помощью специфического опросника Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) [21]. Всем пациентам выполняли ЭхоКГ (аппарат Vingmed, GE System Five); исследование ФВД с бронходилатационным тестом (GE System, Cardiosys); количественное определение МНП в крови (реагенты и оборудование Abbott, США). Эти исследования были проведены исходно и через 1 и 6 мес терапии. Помимо этого пациенты ежедневно проводили пикфлоуметрию, результаты которой вносили в дневник самоконтроля. ФВД исследовали в первой половине дня натощак в положении сидя методом спирографии с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, которые рассчитывали в процентах относительно должных величин. Бронходилатационный тест проводили с помощью ингаляции 80 мкг ипратропиума бромида с измерением ответа через 30–45 мин; результат определяли по формуле [22]:

$$DOФВ_{1\text{ должн.}} = [(ОФВ_{1\text{ дилат.}} - ОФВ_{1\text{ исх.}}) / ОФВ_{1\text{ должн.}}] \times 100 \%,$$

где DOФВ_{1 должн.} – обратимость ОФВ₁ в процентах к должному; ОФВ_{1 исх.} – исходный параметр; ОФВ_{1 дилат.} – показатель после бронходилатационной пробы; ОФВ_{1 должн.} – должный параметр.

Тест считался положительным при приросте ОФВ₁ > 12 %.

После исследования ФВД пациенты распределились на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ХОБЛ: основная группа (n = 43) – больные ХСН в сочетании с ХОБЛ, контрольная (n = 20) – больные ХСН без ХОБЛ. Пациентам основной группы в течение месяца проводили коррекцию бронхолитической терапии, после чего они были рандомизированы на 2 под-

группы: в 1-й (n = 23) больные в дополнение к фоновой терапии получали небиволол (Небилет, «Берлин Хеми АГ/Менарини Групп», Германия); во 2-й (n = 20) терапия исключала применение β-АБ. Пациенты контрольной группы после постепенной отмены текущей терапии β-АБ были переведены на терапию небивололом с последующей титрацией до максимально переносимой дозы препарата. Начальная доза небиволола составила 1,25 мг/сут; титрацию дозы проводили согласно схеме, принятой при лечении ХСН [2]. После завершения периода титрации терапия и наблюдение за больными всех групп продолжались 6 мес.

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета Statistica 6.0. Применяли следующие методы анализа: проверка на нормальность критерием Шапиро–Уилка; описательная статистика параметрических и непараметрических данных; сравнительный анализ с использованием t-критерия Стьюдента для параметрических и критерия Вилкоксона для непараметрических данных. Корреляционный анализ проводили методом Спирмена. Различия считали значимыми при p < 0,05.

Результаты

Особенности ХСН у больных с сопутствующей ХОБЛ. Исходно основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, ФК стенокардии и ХСН, частоте встречаемости сопутствующей стенокардии, фибрилляции предсердий и сахарного диабета (табл. 1). В основной группе больных ХОБЛ была представлена преимущественно среднетяжелой формой, что отражалось в уровне снижения показателей ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ. Индекс курения у больных с сопутствующей ХОБЛ был в 2 раза выше, чем у пациентов без этой патологии.

В группе больных ХСН и сопутствующей ХОБЛ выявлена большая частота гипертонической болезни и перенесенных инфарктов миокарда (ИМ), что является характерной чертой сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии.

Обращает на себя внимание то, что в основной группе отмечался более низкий уровень МНП (статистически незначимый), чем в группе контроля. При исследовании причин различия уровня МНП в исследованных группах было выявлено, что у 11 больных в группе с сопутствующей ХОБЛ уровень МНП не достигал диагностического уровня, характеризующего ХСН (100 пг/мл): у 8 из них была избыточная масса тела (25 < индекса массы тела (ИМТ) < 30 кг/м²) или ожирение I–III степени (30 < ИМТ < 45 кг/м²), у 2 пациентов ИМТ не превышал 25 кг/м², а у 1 пациента уровень МНП был равным 0 пг/мл. Таким образом, у этих пациентов ФК ХСН, который был определен по степени выраженности одышки, не соответствовал критерию постановки диагноза сердечной недостаточности по уровню МНП в крови. Фоно-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с ХСН

Параметры		Основная группа (n = 43)	Контрольная группа (n = 20)
Мужчины, n (%)		40 (93)	19 (95)
Возраст, годы (M ± s)		61,5 ± 7,1	54,8 ± 9,3
Индекс курения, число пачек/годы (M ± s)		36,7 ± 12,9*	15,3 ± 10,4
ХОБЛ	среднетяжелая, n (%)	35 (81)	—
	тяжелая, n (%)	8 (19)	—
ОФВ ₁ , % от должного (M ± s)		61,6 ± 12,1	95,4 ± 9,7**
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (M ± s)		66,9 ± 2,6	98,6 ± 7,1**
ФК ХСН [Me (LQ; UQ)]		3 (2; 4)	3 (2; 3)
Перенесенный ИМ, n (%)		38 (88)*	16 (80)
Стенокардия напряжения, n (%)		36 (84)	17 (84)
ФК стенокардии напряжения [Me (LQ; UQ)]		3 (2; 3)	2 (2; 3)
Фибрилляция предсердий, n (%)		12 (28)	5 (20)
Гипертоническая болезнь, n (%)		33 (77)**	7 (35)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)		5 (12)	3 (14)
ФВ ЛЖ, % (M ± s)		47,7 ± 9,4	44,3 ± 8,34
Уровень МНП, пг/мл [Me (LQ; UQ)]		210,4 (132,7; 695,2)	361,3 (125,6; 724,0)

Примечание. M ± s – среднее значение ± среднее квадратичное отклонение; Me (LQ; UQ) – медиана (нижний и верхний квартили); * – p < 0,05; ** – p < 0,001.

вая терапия ИБС и ХСН у пациентов обеих групп не различалась (табл. 2).

Результаты терапии небивололом больных ХСН в зависимости от наличия сопутствующей ХОБЛ.

Средняя доза небиволола, достигнутая в ходе титрации у больных ХСН как с наличием ХОБЛ, так и без нее, составила 5 (1,25–10) мг, что соответствует 50 % целевой дозы при ХСН. Дальнейшее повышение дозы препарата ограничивалось развитием симптомной гипотонии или брадикардии. В основной группе только у 1 пациента было зарегистрировано клинически значимое нарастание бронхоспазма на фоне приема небиволола (на дозовом уровне 1,25 мг), что потребовало отмены препарата. При дополнительном обследовании (компьютерная томография грудной клетки) была верифицирована бронхоэкта-

тическая болезнь, которая за счет постоянной активности воспалительного процесса могла усилить реактивность бронхов и способствовать нарастанию обструкции даже на фоне минимальной дозы высоко-селективного β₁-АБ. В контрольной группе (больные ХСН без ХОБЛ) каких-либо нежелательных событий, связанных с терапией небивололом, не отмечалось.

Динамика исследованных показателей в ходе лечения представлена в табл. 3. На фоне терапии, включающей небиволол, в обеих группах наблюдалось статистически значимое уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличение дистанции в ТШХ, уменьшение выраженности одышки при физической активности и снижение ФК ХСН.

Показатели ШОКС имели отчетливую тенденцию к улучшению в обеих группах (рис. 1).

Таблица 2. Характеристика фоновой терапии обследованных пациентов

Препараты	Основная группа (n = 43)	Контрольная группа (n = 20)
ИАПФ, n (%)	43 (100)	20 (100)
Ди- или мононитраты, n (%)	33 (77)	14 (69)
Верошпирон, n (%)	30 (70)	12 (70)
Диуретики, n (%)	40 (93)	19 (96)
Дигоксин, n (%)	11 (26)	5 (20)
Антиагреганты, n (%)	43 (100)	20 (100)
Бронходилататоры, n (%)	43 (100)	0

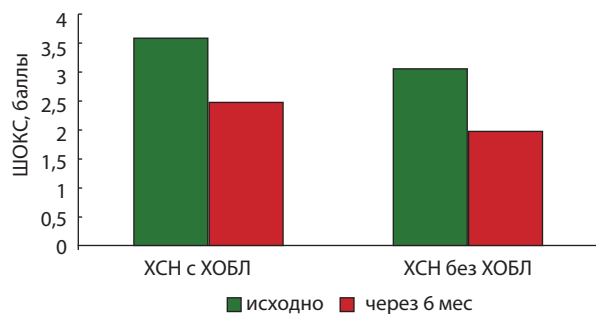


Рис. 1. Сумма баллов по ШОКС у больных ХСН на фоне терапии небивололом

Различием между группами было время наступления эффекта от терапии. Так, в контрольной группе (ХСН без сопутствующей ХОБЛ) снижение ФК ХСН наблюдалось уже через 1 мес лечения (см. табл. 3), тогда как в 1-й подгруппе основной группы – только через 6 мес (рис. 2).

Таким образом, пациенты с сочетанной кардиопульмональной патологией обладают замедленным ответом на терапию, включающую β -АБ.

Динамика состояния больных ХСН и сопутствующей ХОБЛ в зависимости от наличия небиволола в схеме лечения. Пациенты 1-й и 2-й подгрупп основной группы (сочетание ХСН и ХОБЛ) были исходно сопоставимы по демографическим, клиничко-инструментальным и анамнестическим показателям (см. табл. 3). В течение 6 мес наблюдения были зарегистрированы значимые различия результатов оценки ЧСС, ТШХ, выраженности одышки после ТШХ по шкале Борга, КЖ, динамики снижения ФК ХСН в зависимости от наличия или отсутствия β -АБ в схеме лечения. Так,

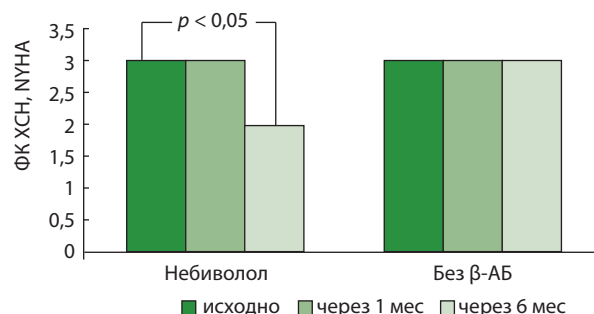


Рис. 2. Динамика ФК ХСН у больных с сопутствующей ХОБЛ в зависимости от наличия в схеме лечения небиволола

в 1-й подгруппе больных (получавших небиволол) снижение ЧСС и увеличение дистанции в ТШХ были достигнуты уже через 1 мес наблюдения. Эти изменения сохранялись и через 6 мес терапии. Помимо этого к завершению исследования отмечено достоверное уменьшение выраженности одышки по шкале Борга после ТШХ, а также тенденция к улучшению КЖ и снижению ФК ХСН (см. табл. 3). Снижения ФК ХСН во 2-й подгруппе (без β -АБ) зарегистрировано не было (см. рис. 2). Таким образом, добавление β -АБ небиволола в схему лечения пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ может обеспечить значимый клинический эффект и улучшить функциональный статус этой категории больных.

При оценке влияния терапии небивололом на течение ХОБЛ и показатели бронхиальной проходимости установлено, что в 1-й подгруппе, базисная терапия которой включала β -АБ, обострений ХОБЛ в течение первого месяца терапии не было. К 6 мес частота обострений ХОБЛ в 1-й и 2-й подгруппах

Таблица 3. Клинические показатели и результаты проводимых тестов в ходе 6-месячной терапии больных ХСН

Показатель	Контрольная группа (терапия небивололом, n = 20)			Основная группа, 1-я подгруппа (терапия небивололом, n = 23)			Основная группа, 2-я подгруппа (терапия без β -АБ, n = 20)		
	исходно	1 мес	6 мес	исходно	1 мес	6 мес	исходно	1 мес	6 мес
Обострения ХОБЛ	–	–	–	4,0 ± 2,2	0***	2,1 ± 1,4	4,0 ± 2,2	0,3 ± 0,2	2,1 ± 1,4
Длительность обострения ХОБЛ (дни)	–	–	–	4,2 ± 1,7	–	3,7 ± 1,0	4,5 ± 2,3	3,0 ± 1,0	5,6 ± 1,3
Тяжесть обострения ХОБЛ [Ме (LQ; UQ)]	–	–	–	2 (1; 3)	–	1 (1; 2)	2 (1; 3)	1 (1; 1)	2 (1; 3)
MRC (баллы)	–	–	–	3 (2; 4)	3 (2; 4)	2 (1; 4)**	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (1; 4)
Шкала Борга (баллы)	3,3 ± 1,1	2,4 ± 0,8*	2,6 ± 1,0*	3,2 ± 1,1	2,7 ± 0,9	2,5 ± 1,0**	3,2 ± 1,1	2,7 ± 0,9	3,6 ± 1,0
ФК ХСН [Ме (LQ; UQ)]	3 (2; 4)	2 (2; 4)*	2 (2; 3)*	3 (2; 4)	3 (2; 4)	2 (2; 3)**	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)
ЧСС (уд/мин)	76 ± 7	68 ± 5*	63 ± 6*†	82 ± 10	70 ± 7**	71 ± 6**	83 ± 7	86 ± 7	85 ± 9
ТШХ (м)	393 ± 65	420 ± 72*	471 ± 82*	397 ± 70	430 ± 71**	436 ± 62**	342 ± 98	349 ± 96	336 ± 86
ШОКС (баллы)	3,1 ± 1,2	–	2,0 ± 1,1	3,6 ± 1,4	–	2,5 ± 1,2	3,7 ± 1,6	–	3,1 ± 1,4
MLHFQ (баллы)	49,4 ± 11,3	–	37,5 ± 10,8	55,4 ± 12,3	–	39,5 ± 10,4	53,3 ± 8,4	–	47,2 ± 9,8

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – различия показателей в группе по сравнению с исходными; † $p < 0,05$ – различия между 1-й подгруппой (терапия небивололом) и контрольной группой; * $p < 0,05$ – различия между основной и контрольной группами.

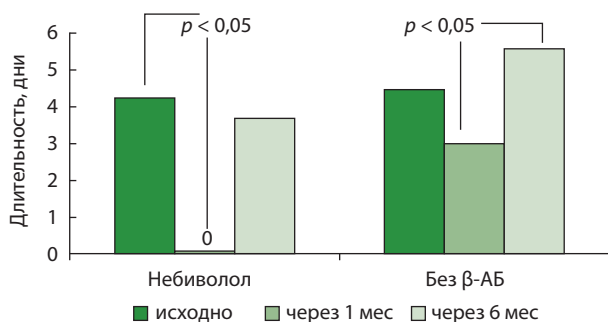


Рис. 3. Длительность обострений ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия в схеме лечения небиволола

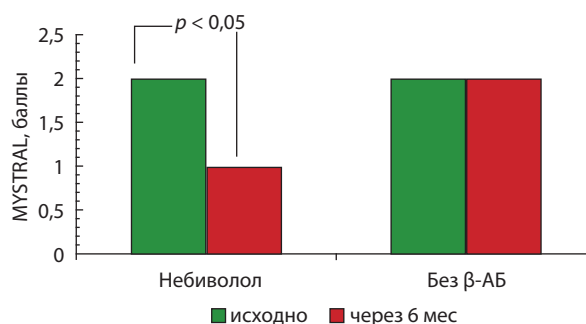


Рис. 4. Тяжесть обострений ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия в схеме лечения небиволола

не различалась. Вместе с тем отмечена тенденция к снижению тяжести и длительности обострений ХОБЛ в 1-й подгруппе (рис. 3, 4). Это сопровождалось значимым уменьшением выраженности одышки по шкале MRC в этой же подгруппе. Динамика показателей пикфлоуметрии в обеих подгруппах в течение 6 мес наблюдения была идентичной. По данным спирографии (табл. 4), статистически значимых изменений ФВД также не наблюдалось.

Обсуждение

Снижение ОФВ₁, изменение газового состава крови и повышенная нагрузка на сердечно-сосудистую систему (особенно в период обострений обструктивного бронхита) существенно повышают риск ухудшения течения ИБС и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23]. Ранее установлено, что редукция функции легких является самостоятельным фактором риска развития ИБС [5, 6], в том числе ИМ [7], а также нарушений сердечного ритма [8–10]. Гипоксемия, развивающаяся вследствие прогрессирования бронхообструкции, приводит к увеличению тонуса симпатической нервной системы и как следствие – к повышению ЧСС, артериального давления, сократимости миокарда и может явиться причиной гипертензии и стойкой тахикардии, трудно поддающихся медикаментозной коррекции. У пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией вклад ХОБЛ в одышку более значимый, чем это обычно представляется кардиологу [4]. Возможно, это способствует завышению ФК ХСН у таких пациентов.

Включение небиволола в схему лечения больных ХСН с сопутствующей ХОБЛ не оказывает значимого

влияния на показатели спирометрии и пикфлоуметрии при отчетливом положительном влиянии на такие показатели статуса пациентов, как ФК ХСН, ЧСС, дистанция в ТШХ, выраженность одышки и КЖ. Снижение степени тяжести и длительности обострений ХОБЛ у пациентов, получавших терапию β₁-АБ, вероятно, связано с уменьшением венозного полнокровия легких на фоне оптимизации терапии ХСН. Следствием последнего является уменьшение отека слизистой бронхов и улучшение ее репаративных качеств.

При сопоставлении результатов нашего исследования и данных литературы [5–10] можно сделать вывод, что сосуществование двух распространенных заболеваний – ХОБЛ и ХСН – приводит к их непосредственному взаимоотношению, включающему нейрогуморальную дисрегуляцию кардиопульмонального функционирования, направленного на обеспечение газового гомеостаза в целом и кислородного в частности. Комплексная терапия, включающая β₁-АБ небиволол, позволяет оптимизировать состояние сердечно-сосудистой системы при отсутствии отрицательного влияния на бронхолегочную систему в такой клинической ситуации.

Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов относительно возможностей использования небиволола при лечении эссенциальной гипертензии и ИБС [23] в сочетании с ХОБЛ легкой и умеренной степени тяжести. Отрицательные результаты, полученные в ходе 15-летнего наблюдения за пациентами с ИБС и ХОБЛ на фоне приема ИАПФ и β-АБ [24], не противоречат данным нашей работы, поскольку в цитируемом исследовании применялся

Таблица 4. Показатели ФВД у больных основной группы (ХСН в сочетании с ХОБЛ)

Показатели ФВД (в % от должных)	1-я подгруппа (терапия небивололом, n = 23)			2-я подгруппа (без β-АБ, n = 20)		
	исходно	1 мес лечения	6 мес лечения	исходно	1 мес лечения	6 мес лечения
ОФВ ₁	62,6 ± 14,1	66,4 ± 12,2	65,4 ± 8,5	60,6 ± 11,4	64,3 ± 9,4	64,7 ± 9,2
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	67,2 ± 2,4	69,4 ± 1,2	68,7 ± 1,7	66,3 ± 2,8	67,5 ± 1,6	66,9 ± 2,1
% обратимости ОФВ ₁	6,2 ± 4,4	2,7 ± 1,3	3,2 ± 1,4	6,9 ± 4,6	3,3 ± 1,7	3,7 ± 1,3

атенолол, который обладает недостаточной селективностью к β_1 -адренорецепторам. Так, в результате проведенного метаанализа [25] было установлено, что использование атенолола у пациентов с нарушенной бронхиальной проходимость приводит к снижению $ОФВ_1$ как при однократном приеме, так и при длительной терапии. Очевидно, что при терапии пациентов с сочетанием ХСН и ХОБЛ необходимо выбирать β -АБ, обладающий наибольшей селективностью к β_1 -адренорецепторам.

Таким образом, комбинированная кардиопульмональная терапия приводит к более эффективному контролю симптомов сочетанной патологии и улучшению функционального статуса пациента. Важно отметить, что наличие сопутствующей ХОБЛ у больных ХСН обуславливает более тяжелый их кардиальный статус и замедляет достижение оптимального результата в ходе комбинированной терапии ХСН, включающей β_1 -АБ.

Заключение

У больных ХСН наличие сопутствующей ХОБЛ повышает частоту гипертонической болезни, перенесенных ИМ, фибрилляции предсердий, ассоциируется с более высоким ФК стенокардии напряжения, увеличивает риск госпитализаций и способствует завышению уровня ФК ХСН вследствие недооценки вклада бронхолегочной патологии в одышку.

Комплексная терапия ХСН, включающая небиволол, значительно повышает эффективность лечения вне зависимости от наличия ХОБЛ. Особенности применения небиволола у больных ХСН с сопутствующей ХОБЛ являются менее выраженный ответ на терапию β -АБ и увеличенное время достижения эффекта лечения ХСН по сравнению с пациентами без ХОБЛ. Применение небиволола у больных с сочетанием ХСН и ХОБЛ на фоне базисной терапии ХОБЛ не ухудшает клинико-инструментальные показатели, характеризующие бронхиальную проходимость.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чичерина Е.Н., Шипицына В.В., Малых С.В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Пульмонология 2003;(6):97–102.
2. Оптимальное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-адреноблокаторов при лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Пособие для врачей. СПб., 2005.
3. Kjoller E., Køber L., Iversen K. et al. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Eur J Heart Fail 2004;6(1):71–7.
4. Шляхто Е.В., Ситникова М.Ю., Шапорова Н.Л. и др. Ведение пациентов с сочетанной патологией: хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких (принципы диагностики и лечения). Пособие для врачей. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2009.
5. Kannel W.B., Hubert H., Lew E.A. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham Study. Am Heart J 1983;105(2):311–5.
6. Persson C., Bengtsson C., Lapidus L. et al. Peak expiratory flow rate and risk of cardiovascular disease and death. A 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. Am J Epidemiol 1986;124(6):942–8.
7. Goldstein R.S., Gort E.H., Stubbing D. et al. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. Lancet 1994;344(8934):1394–7.
8. Barnes P.J. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley P., Pride N. (eds.) Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall, 1995;391–417.
9. Postma D.S. Epidemiology of COPD risk factors. In: COPD: Diagnosis and treatment. Amsterdam: Excerpta Medica, 1996;17.
10. Pride N.B., Vermeire P. Definition and differential diagnosis. In: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, European Respiratory Monographs. Vol. 3(7). Postma D.S., Siafakas N.M. (eds.) U.K.: ERS Journals Ltd, 1998.
11. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockers on mortality among high-risk and low-risk patient after myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339(8):489–97.
12. Dorow P., Bethge H., Tönnemann U. Effect of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol 1986;31(2):143–7.
13. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996;334(21):1349–55.
14. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Respir Med 2003;97(10):1094–101.
15. Ormiston T.M., Salpeter S.R. Beta-blocker use in patients with congestive heart failure and concomitant obstructive airway disease: moving from myth to evidence-based practice. Heart Fail Monit 2003;4(2):45–54.
16. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И., Моисеев В.С. Применение селективного β -адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2000;(9):42–4.
17. Цветкова О.А. Безопасность лечения селективным β -блокатором – метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиоваскул тер и профил 2003;(6):59–62.
18. Duser D., Bravo M.L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. Eur Respir J 2006;27(3):547–55.
19. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечный недостаток 2006;8(2):1–35.
20. Celli B.R., MacNee W.; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23(6):932–46.
21. Зимин Ю.В., Верещагина Л.В., Козлова Л.И. Функция внешнего дыхания при впервые возникшей стенокардии и при длительно текущей ишемической болезни сердца. Клинический журнал 1990;68(2):69–74.

22. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус мед журн 2001;9(1):9–33.

23. Козлова Л.И., Бузунов Р.В., Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью

сердца: 15-летнее наблюдение. Тер архив 2001;73(3):27–32.

24. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической

болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Бюл СО РАМН 2003;109(3):36–41.

25. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. Ann Intern Med 2002;137(9):715–25.