

Г.М. Абдрахманова, Р.Х. Зулкарнеев, Ш.З. Загидуллин
**АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
 ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ
 ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Целью исследования является сравнительный анализ лекарственной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при наличии или отсутствии сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС).

Проведено ретроспективное исследование 502 медицинских карт больных ХОБЛ, получавших стационарное лечение по поводу обострения ХОБЛ. ИБС была установлена у 29,3% больных с ХОБЛ. Сопутствующая ИБС ограничивала назначение бронхолитической терапии. Больным ХОБЛ+ИБС наиболее часто назначался комбинированный бронхолитик β_2 -агонист+м-холинолитик (беродуал), реже – препараты теофиллина ($p < 0,001$) и в 29,7% случаев бронхолитические препараты не назначались.

Наличие ИБС у больного ХОБЛ существенно ограничивает назначение бронхолитической терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, бронхолитическая терапия.

G.M. Abdrakhmanova, R.H. Zulkarneev, Sh.Z. Zagidullin
**THE ANALYSIS OF MEDICATION FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
 DISEASE AGGRAVATION WITH CONCOMITANT CORONARY HEART DISEASE**

The purpose of this study is to compare results of medication for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) aggravation in the presence or absence of coronary heart disease (CHD). We have undertaken a retrospective study of 502 case reports of COPD patients hospitalized because of COPD aggravation. CHD was diagnosed in 29,3% of patients with COPD. Concomitant CHD limited the administration of bronchodilators. The most common medication given to COPD patients with concomitant CHD was combined bronchodilator β_2 -agonist+m-cholinoblocker (berodual). Theophyllin was less common ($p < 0,001$). Bronchodilators were not administered in 29,7% of cases. The presence of CHD significantly limits the administration of bronchodilators to COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, bronchodilators.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является ведущей причиной смертности во всем мире, ежегодно унося жизни около 3 миллионов человек. Прогнозируется увеличение смертности от ХОБЛ более чем на 50% в ближайшие 15 лет [11]. Прогноз заболевания наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что наличие ХОБЛ у больного повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза, независимо от других факторов риска (курение, гиподинамия, стресс, гиперхолестеринемия и др.) [1]. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти в развитых и развивающихся странах [9]. Лечение пациентов с ХОБЛ в сочетании с ИБС представляет серьезную проблему, так как лекарственные препараты для лечения ХОБЛ могут оказывать неблагоприятное влияние на течение ИБС и, наоборот, препараты, назначаемые при ИБС способны отрицательно влиять на течение ХОБЛ [14,15].

Целью данного исследования является сравнительный анализ лекарственной терапии при обострении ХОБЛ при наличии или отсутствии сопутствующей ИБС в реальной клинической практике.

Материал и методы

Проведено сплошное обследование 502 медицинских карт больных, получавших стационарное лечение по поводу обострения ХОБЛ в 2006-2008 гг. Критерии включения: пациенты, прошедшие полный курс стационарного лечения с клинически установленным диагнозом ХОБЛ I-IV стадий и выписанные из стационара. Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет, анемия тяжелой степени) и госпитализация в отделение интенсивной терапии.

Для описания демографических и функциональных данных использовалась параметрическая статистика (средняя арифметическая и стандартное отклонение). Непараметрическая статистика (медиана, 25-75% интерквартильный размах) применялась для описания продолжительности курса лечения.

Для определения межгрупповых различий использовалось угловое преобразование Фишера для процентных величин, достоверными считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$. Использовалась программа MedCalc 8.0 Trial Version.

Результаты и обсуждение

Демографические и функциональные данные пациентов обеих групп приведены в табл. 1.

Таблица 1
Демографические и функциональные
данные больных ХОБЛ и ХОБЛ+ИБС

Показатели	ХОБЛ, %	ХОБЛ+ИБС, %
Пол: мужчины	82,3	89,1*
женщины	17,7%	10,9*
Возраст, лет	63,2±11,4	68,4±8,7
ОФВ ₁ , должн., %	36,1±15,3	36,7±15,1
ЧСС, норма 60-80 уд./мин	29,9	23,1
ЧСС, ускоренный ритм 80-100 уд./мин	49%	42,2
ЧСС, тахикардия >100 уд./мин	21,1	34,7
Продолжительность госпитализации, койко-дни	14±3,4	14±2,9
Порядок госпитализации:		
экстренная	43,1	63,9%**
плановая	56,9	36,1%**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Все пациенты были разделены на две группы: ХОБЛ без ИБС (ХОБЛ) и ХОБЛ с сопутствующей ИБС (ХОБЛ+ИБС).

По данным Н.М. Коломоеца и соавт., ИБС регистрируется у больных ХОБЛ в 18,7-62,8% случаев [6]. ХОБЛ является независимым предиктором смерти у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [12]. Н.А. Кароли и А.П. Ребров в течение 4-х лет изучали роль ИБС в смертности пациентов с ХОБЛ. Обнаружено, что среди умерших от ХОБЛ пациентов ИМ регистрировался в 3,3 раза чаще, сердечные аритмии – в 2 раза чаще [5].

В данном исследовании распространенность ИБС среди пациентов с ХОБЛ составила 29,3% (147 больных). ИБС встречалась одинаково часто, примерно в 1/3 случаев, при всех стадиях ХОБЛ.

В структуре ИБС у больных на всех стадиях ХОБЛ преобладал постинфарктный кардиосклероз (рис. 1) и встречался у каждого второго пациента с ХОБЛ и ИБС.

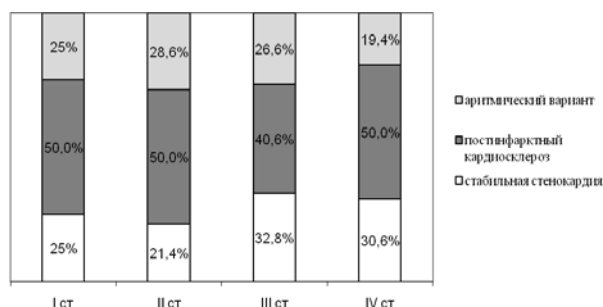


Рис. 1. Структура ИБС в зависимости от тяжести течения ХОБЛ. По оси «Х» указаны степени тяжести ХОБЛ – I-IV степени. По оси «Y» количество пациентов ХОБЛ с ИБС, %
В легенде отражены формы ИБС, встречающиеся у больных ХОБЛ.

Хроническое легочное сердце осложняло течение ХОБЛ одинаково часто в обеих группах больных: в 41,4% случаев при ХОБЛ+ИБС и в 36,7% случаев при ХОБЛ без ИБС ($p = 0,329$).

Среди других сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы гипертоническая болезнь (ГБ) чаще встречалась в группе ХОБЛ+ИБС – в 54,4% случаев, чем в группе ХОБЛ – в 42,6% случаев ($p = 0,013$).

В рекомендациях GOLD [3] выделены следующие группы лекарственных препаратов, эффективных при лечении обострения ХОБЛ:

- 1) ингаляционные бронхолитики (особенно ингаляционные β_2 -агонисты и антихолинергические препараты);
- 2) препараты теофиллина;
- 3) системные глюкокортикостероиды (ГКС), предпочтительно таблетированные формы.

Анализ назначений бронхолитических средств показал, что 29,3% больным при ХОБЛ+ИБС бронхолитическая терапия фактически не назначалась. В то же время доля пациентов из группы ХОБЛ, не получивших бронхолитическую терапию, была значительно ниже и не превышала 7%. Сопутствующая ИБС ограничивала назначение бронхолитической терапии. В группе больных ХОБЛ+ИБС с нарушением сердечного ритма бронхолитическая терапия назначалась в 50% случаев, в то время как у больных ХОБЛ со стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом она проводилась существенно чаще – в 79,6% случаев ($p < 0,001$).

Ингаляционные бронхолитики в стационаре применяли одинаково часто как в группе ХОБЛ – в 41,3% случаев, так и в группе ХОБЛ+ИБС – в 39,9% случаев ($p = 0,764$). Медиана продолжительности ингаляционной терапии составила 10 дней, интерквартильный размах 25-75% – от 8 до 10 дней, общий размах от 2 до 15 дней.

Монотерапия ингаляционными бронхолитиками была более распространена у пациентов ХОБЛ+ИБС – в 17% случаев, чем у больных ХОБЛ – в 3,4% случаев ($p < 0,001$). В группе ХОБЛ ингаляционные бронхолитики в 26,5% случаев сочетались с энтеральным или парэнтеральным приемом теофиллинов. Наиболее часто использовался комбинированный препарат фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал) – у больных ХОБЛ в 81,6% случаев и ХОБЛ+ИБС – в 82,2% ($p = 0,624$). Реже, в 12% случаев, применялся холинолитик ипратропия бромид. Наиболее редко (5,8% случаев) и только в группе ХОБЛ назначались β_2 -агонисты короткого действия. Возможно, это связано с тем, что они способны повышать частоту сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 9 ударов в минуту после ингаляции одной дозы препарата [14]. Данный эффект

может неблагоприятно влиять на течение ИБС, повышая потребность миокарда в кислороде. Хотя β_2 -агонисты обладают низкой системной абсорбцией, имеются данные о повышении их уровня в крови [8].

Вероятно, по той же причине препараты теофиллина в группе ХОБЛ+ИБС назначались значительно реже – в 57,2% случаев, чем в группе ХОБЛ, – в 89,6% случаев ($p<0,001$). В группе ХОБЛ+ИБС с нарушением сердечного ритма препараты теофиллина назначались не более чем в 36,4% случаев, в то время как у больных ХОБЛ со стабильной стенокардией и ПИКС они назначались значительно чаще – в 66% случаев ($p<0,001$). Следует отметить, что в исследовании Lee T.A. et al. [13], было выявлено: пациенты, получающие лечение теофиллином, имели повышенный риск смертности, обострений ХОБЛ и госпитализаций по поводу ХОБЛ в сравнении с пациентами, получавшими то же лечение, но без теофиллина.

В большинстве случаев парентерального введения зуфиллин назначался один раз в сутки, средняя длительность терапии в обеих группах составила 5 дней. Медиана продолжительности лечения таблетированными ксантинами составила 12 дней, интерквартильный размах 25-75% - от 9 до 15 дней при общем размахе от 1 до 18 дней.

ГКС назначались одинаково часто как в группе ХОБЛ – в 91,3% случаев, так и в группе ХОБЛ+ИБС – в 86,4% случаев ($p=0,075$). Следует отметить, что в структуре назначений системных ГКС преобладал парентеральный способ введения. В 36,1% случаев назначался преднизолон, в 62,3% - дексаметазон. Препарат в большинстве случаев вводили один раз в сутки, средняя длительность терапии составила 5 дней.

«Ступенчатая» терапия кортикостероидами – назначение парентеральных форм с последующим переходом на таблетированные проводилась одинаково часто как в группе ХОБЛ, так и в группе ХОБЛ+ИБС ($p=0,150$). Таблетированные ГКС получали около 25% больных как в группе ХОБЛ, так и в группе ХОБЛ+ИБС. Медиана продолжительности лечения таблетированными ГКС у больных ХОБЛ составила 10 дней, интерквартильный размах 25-75% – от 7 до 13 дней при общем размахе от 3 до 20 дней, у ХОБЛ+ИБС – медиана 10 дней, интерквартильный размах 25-75% - от 8 до 13 дней и общем размахе от 4 до 16 дней.

Муколитики назначали одинаково часто в группе ХОБЛ в 86,2% случаев и ХОБЛ+ИБС в 86,4% ($p=0,953$). Значительную долю зани-

мал препарат бромгексин, его получали 84% больных ХОБЛ и 89,7% – ХОБЛ+ИБС, остальные пациенты получали амброксола гидрохлорид.

Показания к назначению антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ определялись наличием всех трех признаков обострения заболевания (усиление одышки, мокрота гнойного характера и увеличение ее количества), или наличием двух основных симптомов обострения, если одним из них является увеличение гнойности мокроты. Антибактериальная терапия назначалась одинаково часто как больным ХОБЛ – в 99,2% случаев, так и больным ХОБЛ+ИБС – в 97,5% случаев ($p=0,137$). Большую часть назначаемых антибактериальных препаратов составили парентеральные формы β -лактамов антибиотиков (аминопенициллины, цефалоспорины II-III поколений), в группе ХОБЛ – 77,1% и в группе ХОБЛ+ИБС – 83,1% назначений ($p=0,113$).

Из 39 (24,7%) пациентов ХОБЛ+ИБС, не получавших бронхолитическую терапию, 66,7% получали системные ГКС, антибиотики, муколитики и оставшиеся 43,3% пациентов получали только антибиотики и муколитики.

Гепарин назначался в 72,2% случаев пациентам с ХОБЛ и достоверно чаще пациентам с ХОБЛ+ИБС – в 80,4% случаев.

В группе больных ХОБЛ+ИБС чаще назначалась гипотензивная терапия и антиангинальная терапия, а также диуретики (табл.2).

Таблица 2
Структура назначения антиангинальной, гипотензивной терапии и препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности больным ХОБЛ и ХОБЛ+ИБС

Группы препаратов	ХОБЛ, %	ХОБЛ+ИБС, %
Антагонисты кальция (верапамил)	57,9	58,0
Нитраты (нитросорбид)	2,4	17,7*
Ингибиторы АПФ (эналаприл)	13,5	22,8*
Препараты калия и магния	55,0	86*
β -блокаторы (метопролол, бисопролол)	0	1,3
Диуретики	15,6	46,7*
Сердечные гликозиды	15,3	31*

* $p<0,05$.

Всего 2 пациента принимали β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол). Возможно, это связано с опасением врачей в назначении β -блокаторов при ХОБЛ, так как они могут усиливать бронхиальную обструкцию и вызывать ухудшение состояния здоровья у больных с кардиореспираторной патологией [15]. Действительно, неселективные β -блокаторы обладают выраженным бронхоконстрикторным эффектом, поэтому противопоказаны больным с обструктивными заболеваниями легких [7]. Однако все больше ис-

следований подтверждают эффективность и безопасность кардиоселективных β_1 -блокаторов. Н.Ю. Григорьева и соавт. [4], изучала влияние кардиоселективного β_1 -блокатора бисопролола на функцию внешнего дыхания у больных стенокардией напряжения (СН) в сочетании с ХОБЛ. Выявлено, что бисопролол является эффективным и безопасным препаратом в лечении СН с сопутствующей ХОБЛ.

Тахикардия является маркером не только симпатической стимуляции, но и сильным независимым фактором риска для развития ИБС, а также фатального ИМ, внезапной смерти, сердечно-сосудистой и общей смертности [14]. В настоящем исследовании было выявлено, что тахикардия развивалась у 21,1% пациентов с ХОБЛ и существенно чаще у пациентов ХОБЛ+ИБС – 34,7%.

Для больных с сочетанной патологией ХОБЛ+ИБС важно, чтобы лекарственное средство, снижающее частоту сердечных сокращений (ЧСС), не оказывало отрицательного влияния на функцию внешнего дыхания. Имеются данные о том, что неселективные β -блокаторы и высокие дозы кардиоселективных β -блокаторов могут нивелировать бронходилатационный ответ на β_2 -агонисты у пациентов с ХОБЛ [10].

Выявлено, что с целью коррекции тахикардии и лечения артериальной гипертензии более чем в 50% случаев назначался антагонист кальция верапамил, при этом одинаково часто как больным ХОБЛ+ИБС, так и больным ХОБЛ ($p=0,847$). Верапамил оказывает отрицательное хронотропное действие и может применяться как альтернатива β -блокаторам для коррекции ритма, предотвращения внезапной смерти у больных с ХОБЛ+ИБС. Однако, для верапамила характерно отрицательное инотропное влияние на

сердце, что ограничивает его применение при наличии недостаточности кровообращения III–IV ФК по NYHA [2].

Достойной альтернативой β -блокаторам и антагонистам кальция в лечении тахикардии у больных ХОБЛ+ИБС является лекарственный препарат ивабрадин. Он эффективно снижает ЧСС у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС и не влияет на функцию внешнего дыхания [6].

Выводы

1. Наличие ИБС у пациента с ХОБЛ существенно ограничивает назначение бронхолитической терапии. 29,3% больным ХОБЛ с сопутствующей ИБС в основном с нарушением сердечного ритма бронхолитическая терапия не проводилась.

2. Больным ХОБЛ+ИБС реже назначаются парентеральные формы теофиллина и не назначается монотерапия β_2 -агонистами короткого действия. Предпочтение отдается комбинированному ингаляционному препарату фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал).

3. Сердечно-сосудистые препараты закономерно чаще назначаются пациентам ХОБЛ+ИБС. Однако пациентам с ХОБЛ также часто, как и с ХОБЛ+ИБС, назначаются антагонисты кальция и несколько реже – ингибиторы АПФ, нитраты, диуретики, сердечные гликозиды и препараты калия и магния.

4. Пути оптимизации фармакотерапии при обострении ХОБЛ – это назначение бронхолитических средств одновременно с теми антиангинальными препаратами, которые способны нивелировать побочное действие бронхолитиков на сердечно-сосудистую систему. Перспективными препаратами в этом направлении являются кардиоселективные β_2 -блокаторы и селективный ингибитор I_f -каналов клеток синусового узла ивабрадин.

Сведения об авторах статьи

Абдрахманова Гузель Мажитовна, очный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии БГМУ, e-mail: guzella_07@mail.ru.

Зулкарнеев Рустэм Халитович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии БГМУ, раб. тел.: (347) 237-71-14, e-mail: zrustem@ufanet.ru

Загидуллин Шамиль Зарифович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии БГМУ, раб. тел.: (347) 237-71-14.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н.Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
2. Бова, А.А., Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью сердца / А.А. Бова, Д.В. Лапицкий // Медицинские новости. – 2007. – № 9. – С. 7–14.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Издательство «Атмосфера», 2003. – С. 85–90.

4. Григорьева, Н.Ю. Влияние β_1 -адреноблокатора бисопролола на эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ / Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабрин, А.К. Кузнецов и др. // Тер. арх. – 2009. – Т. 81. – №3. – С. 28–31.
5. Кароли, Н.А. Смертность от хронической обструктивной болезни легких: роль сопутствующей патологии / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клини. мед. – 2008. – № 3. – С. 18–21.
6. Коломоец, Н.М. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией / Н.М. Коломоец, Б.И. Бакшиев, Е.Г. Зарубина и др. // Кардиология. – 2008. – № 3. – С. 13–19.
7. Buldak, L. Usage of beta-adrenolytic agents in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. Buldak, A. Dulawa, R. Krysiak et al. // Pol. merkur. lekarski. – 2008. – Vol. 24. – № 140. – P. 121-124.
8. de Vries, F., Use of β_2 -agonists and risk of acute myocardial infarction in patients with hypertension / F. de Vries, S. Powwels, M. Bracke et al. // Br. J. clin. pharmacol. – 2008. – Vol. 65. – № 4. – P. 580-586.
9. Gaziano, T.A. Growing epidemic of coronary heart disease in high – and middle – income countries / T.A. Gaziano, A. Bitton, S. Anand et al. // Curr. probl. cardiol. – 2010. – Vol. 35. – № 2. – P. 72-115.
10. Chang, C.L. Cardiorespective and non-selective beta-blockers in COPD / C.L. Chang, G.D. Mills, J.D. McLachlan et al. // Intern. med J. – 2010. – Vol. 40. – № 3. – P. 72-115.
11. Gurgun, A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular system / A. Gurgun, C. Gurgun // Tuberk. toraks. – 2008. – Vol. 56. – № 4. – P. 464-471.
12. Hawkins, N.M. Chronic obstructive pulmonary disease in an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) / N.M. Hawkins, Z. Huang, K.S. Pieper et al. // Eur. J. heart fail. – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P. 292-298.
13. Lee, T.A. Mortality risk in patients receiving drug regimens with theophyllin for chronic obstructive pulmonary disease / T.A. Lee, G.T. Schumock, B. Bartle et al. // Pharmacotherapy. – 2009. – Vol. 29. – №9. – P. 1039-1053.
14. Salpeter, S.R. Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD / S.R. Salpeter, T.M. Ormiston, E.E. Salpeter // Chest. – 2004. – Vol. 125. – № 6. – P. 2309-2321.
15. Van Gestel, Y.R. Beta-blockers and health-related quality of life in patients with peripheral arterial disease and COPD / Y.R. Van Gestel, S.E. Hoeks, D.D. Sin et al. // Int. J. chron. obstruct. pulmon. dis. – 2009. – № 4. – P. 177-183.

УДК 616.37-002-036.11-07-085.37:576.8.077.3
© Р.М. Гарипов, З.Р. Гайсина, 2010

Р.М. Гарипов^{1,2}, З.Р. Гайсина² **ОСТРЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ПАНКРЕАТИТ:**

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

¹ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

²Клиники Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа

Целью исследования явилось изучение состояния иммунной системы у 62 больных при различных формах течения острого деструктивного панкреатита, которым наряду с комплексным и оперативным лечением проводилась иммунотерапия препаратом «Галавит». Проводилась балльная оценка состояния иммунитета в ранней стадии заболевания, что позволило прогнозировать возникновение гнойно-септических осложнений. Применение иммуномоделирующего препарата «Галавит» способствовало уменьшению тяжести системной воспалительной реакции на ранней стадии у больных с острым деструктивным панкреатитом.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, комплексное лечение, иммунотерапия, «Галавит», анализ.