

УДК 616.24-002.2

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЛТИАЗЕМА ЛАННАХЕР У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О. Н. Бурнашкина, Н. М. Селезнева, А. А. Котляров

В статье приводится оценка эффективности и безопасности терапии дилтиаземом ланнахер пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Рассматриваются переносимость физической нагрузки и вероятность выживаемости пациентов с ХОБЛ на фоне лечения данным препаратом. Установлено, что его включение в схему лечения снижает риск развития желудочковых нарушений ритма сердца, уменьшает количество наджелудочковых экстрасистол и нормализует среднее давление в легочной артерии.

Введение. В современном обществе, по словам А. Г. Чучалина [10, с. 5], хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наряду с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, входит в ведущую группу хронических заболеваний; на их долю приходится более 30 % патологий человека среди всех других форм. По прогнозу до 2020 г., составленному экспертами ВОЗ, ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных форм патологии человека, но и войдет в число лидирующих причин смертельных исходов. Увеличение смертности А. Г. Чучалин связывает с нарастанием эпидемии курения и изменением демографических показателей — ростом в популяции числа пожилых и старых людей. В то же время ожидается снижение уровня летальности от инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, туберкулеза. Помимо широкого распространения, чрезвычайно важной характеристикой ХОБЛ является ее неуклонно прогрессирующее и инвалидизирующее течение, что приносит социально-экономический ущерб, и не только самим больным, членам их семей, но и обществу в целом.

По литературным данным, сочетание ХОБЛ и АГ в среднем встречается в 35 %

случаев [3, с. 795]. Ранее считалось, что эти заболевания являются отдельными независимыми нозологическими формами, сопутствующими друг другу, и каждая патология, развивающаяся под действием различных факторов риска, является прерогативой различных областей медицинской практики. Однако на протяжении более 40 последних лет дискутируется вопрос о выделении симптоматической «пульмогенной» АГ у пациентов с ХОБЛ [4, с. 672]. Впервые связь АГ с бронхообструктивным синдромом была отмечена Н. М. Мухарлямовым, который описывал подъемы АД после нарастания явлений бронхообструкции и наблюдал снижение цифр АД без применения гипотензивных препаратов на фоне купирования бронхоспазма и уменьшения явлений гипоксемии. Также в пользу «пульмогенных» механизмов АГ у больных ХОБЛ свидетельствует развитие артериальной гипертензии через несколько лет после манифестации заболевания [4, с. 672].

Для терапии АГ в клинической группе пациентов с ХОБЛ препаратами выбора, безусловно, служат антагонисты кальция (АК), так как они являются не только вазо-, но и бронходилататорами [3, с. 795]. Бронходилатирующие свойства доказаны у фенилал-

© Бурнашкина О. Н., Селезнева Н. М., Котляров А. А., 2013

киламинов — верапамила и дигидропиридинов, в меньшей степени это свойство присуще бензодиазепинам [8]. Являясь периферическими вазодилататорами, они более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции [2; 7]. Перспективным оказалось применение АК в коррекции нарушений легочной гемодинамики у больных ХОБЛ с учетом вазодилатирующего воздействия, оказываемого ими на сосуды малого круга кровообращения. Особенно они эффективны при обострении легочного процесса, когда степень гипоксемии наиболее выражена [2]. Сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, высвобождение биологически активных веществ — все это кальцийзависимые процессы. АК могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперсекреция слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов [1, с. 39; 6, с. 1445]. Преимущество АК при лечении артериальной гипертензии у больных ХОБЛ заключается не только в благоприятном воздействии на легочную гемодинамику с уменьшением легочной гипертензии и дисфункции правых отделов сердца, но и в наличии мембраностабилизирующих эффектов с релаксацией гладкой мускулатуры бронхов [1, с. 39].

Современными исследованиями показано, что легочная гипертензия уменьшается при использовании антагонистов кальция — дилтиазема в дозе 120–360 мг в сутки [9, с. 83], а также амлодипина малеата в дозе 10 мг в сутки [11, с. 173].

С целью достижения пульсурежающего эффекта при необходимости могут назначаться препараты группы верапамила (изоптин SR, феноптин) и дилтиазема. Верапамил не рекомендуется назначать из-за отрицательного инотропного эффекта. Выбор между нифедипином и дилтиаземом основывается на ЧСС в покое: дилтиазем рекомендуется назначать при ЧСС более 80 в минуту. Следует иметь в виду, что у пациентов с дисфункцией левого желудочка дилтиазем и нифедипин могут вызвать развитие недостаточности кровообращения и повысить смертность [5, с. 8].

Сочетание АГ и ХОБЛ накладывает известные ограничения как на выбор и комбинирование антигипертензивных средств, так и на тактику лечения бронхообструктивного синдрома. АК считаются препаратами выбора при лечении АГ на фоне ХОБЛ, поскольку, наряду со способностью расширять артерии большого круга, обладают свойствами

бронходилататоров, улучшая тем самым вентиляцию легких.

Основной **целью** настоящего **исследования** явилось изучение влияния дилтиазема ланнахер на эффективность и безопасность терапии у пациентов хронической обструктивной болезнью легких.

Задачи для выполнения поставленной цели:

1) исследовать влияние терапии дилтиаземом ланнахер на функцию сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких;

2) изучить переносимость физической нагрузки и вероятность выживаемости пациентов с ХОБЛ на фоне лечения дилтиаземом ланнахер.

Материал и методы исследования. Материалом для наших исследований послужили 46 больных ХОБЛ в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении в 16-м отделении РКБ № 4 г. Саранска в 2010–2012 гг. Все пациенты были мужского пола. Это в очередной раз доказывает, что ХОБЛ является «привилегией» мужчин. Критериями отбора для исследования явились:

- наличие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка);
- ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 % от должного;
- усиление одышки;
- увеличение количества мокроты и усиление ее «гнойности»;
- согласие больного на участие в исследовании.

Таким образом, все пациенты отвечали критериям среднетяжелого течения ХОБЛ (2-я стадия) (GOLD, 2007).

В исследование не включались пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, принимающие глюкокортикостероиды (ГКС) *per os*, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострениями других хронических заболеваний.

Пациенты были разделены на 2 группы.

Пациенты I группы ($n = 34$) — группа контроля получали лечение согласно рекомендациям международных согласительных документов (GOLD, 2007): ГКС (дексаметазон в дозе 8 мг внутривенно № 10), метилксантины (теопек 0,3 г 2 раза в день), отхаркивающие средства (бромгексин 16 мг 3 раза в день *per os*), беродуал в дозе 2 мл (1 мг фенотерола и 500 мкг ипратропия бромид) через небулайзер PARI MASTER 4 раза в день. Для купирования симптомов заболевания по потребности применялся β_2 -агонист короткого действия сальбутамол или комби-

нированный препарат беродуал. С антибактериальной целью все пациенты получали амикацин по 500 мг 3 раза в день внутримышечно 7 дней.

Пациентам II группы ($n = 12$) — группа исследования дополнительно назначали дилтиазем ланнахер (производитель «Ланнахер Хайльмитель ГмбХ», Австрия) в дозе 180—360 мг/сут per os в течение 14 дней.

Информированное согласие пациентов при проведении исследования было обязательным.

Результаты и обсуждение. В I группе наблюдались 34 пациента мужского пола, средний возраст составил 56 ± 3 года. Индекс курящего человека составил в этой группе 55 ± 9 пачек/лет. Профессиональные вредности в анамнезе (работали сварщиками, стекольщиками, кочегарами в течение 5—15 лет) имели 15 % наблюдавшихся пациентов. Средняя длительность заболевания в исследуемой группе составила 10 ± 4 года.

Во II группу были выделены 12 мужчин со средним возрастом 65 ± 5 лет. Индекс курильщика в этой группе составил 42 ± 9 пачек/лет. Указание на профессиональные вредности в анамнезе имели 17 % больных. Средняя длительность заболевания в этой группе составила 12 ± 3 года.

Нашими исследованиями установлено, что у пациентов как I, так и II группы, несмотря на усиление одышки в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ), постнагрузочный показатель ее уровня по Боргу после лечения был достоверно ниже, чем аналогичный показатель до лечения ($p < 0,05$). К 14-му дню терапии отмечалась положительная динамика объема форсированного выдоха (ОФВ₁) и теста Тиффно (ТТ) у пациентов как I ($36,0 \pm 3,31$ и $60,66 \pm 5,37$ %), так и II группы ($39,3 \pm 7,2$ и $61,6 \pm 6,9$ %).

Большую предсказательную точность, чем ОФВ₁ и ТТ, имеет индекс BODE. На основании показателя данного индекса можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ. Индекс BODE у пациентов I группы на фоне традиционной 14-дневной терапии уменьшился, но статистически недостоверно и составил $5,67 \pm 0,53$ балла, вероятность 4-летней выживаемости увеличилась до $53,33 \pm 6,85$ % ($p > 0,05$). У пациентов II группы на фоне проводимой терапии наблюдали достоверное снижение индекса BODE с $7,8 \pm 0,36$ до $5,14 \pm 0,7$ балла ($p < 0,05$) и увеличение 4-летней выживаемости на 38,6 % ($p < 0,05$).

Динамика пройденной дистанции в ТШХ у пациентов в I и II группах представлена в табл. 1.

Таблица 1

Пройденная дистанция в ТШХ на фоне лечения

Показатель	I группа		II группа	
	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней
Пройденное расстояние, % от должного	43 ± 2	49 ± 5	43 ± 3	$57 \pm 1^*$

Примечание. * — достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

При сравнении расстояния, пройденного в течение 6 мин с должным показателем, выявили, что больные I группы прошли до лечения 43 ± 2 % от должной дистанции, а на фоне лечения — 49 ± 5 %; пациенты II группы — соответственно 43 ± 3 и 57 ± 1 %.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, у пациентов I группы на момент поступления были выявлены следующие нарушения ритма сердца (НРС): у 18 (53 %) пациентов наджелудочковая экстрасистола (НЖЭ), у 9 (26 %) — НЖЭ и желудочковая экстрасистола (ЖЭ), у 7 (21 %) — ЖЭ; наряду с вышеперечисленными НРС у

10 больных (29 %) наблюдались эпизоды наджелудочковой тахикардии (НЖТ). К 14-му дню лечения у пациентов данной группы сохранялись все НРС, выявленные на момент поступления. Проводимая терапия достоверно не повлияла на их количество. Циркадный индекс на фоне терапии снизился на 4 % ($p > 0,05$), но оставался в пределах нормы.

Во II группе на момент поступления у 11 (92 %) больных наблюдались НРС по типу НЖЭ, у 1 (8 %) — ЖЭ. К 14-му дню лечения отмечали снижение максимальной ЧСС на 24 % ($p > 0,05$), минимальной — на 6 %

($p > 0,05$) и средней — на 7 % ($p > 0,05$). На фоне дополнительной терапии дилтиаземом ланнахер (180–360 мг/сут) выявлено достоверное уменьшение количества НЖЭ на 92 %, ЖЭ — на 97 %. У 3 пациентов (25 %) НРС по типу НЖЭ выявлены не были. Циркадный индекс до лечения был снижен и составлял $1,15 \pm 0,03$, а на фоне терапии он уменьшался на 9 % ($p > 0,05$).

По данным Эхо-КГ, у пациентов I группы через 14 дней лечения показатели внутрисердечной гемодинамики не изменились. У пациентов II группы конечно-систолический размер левого желудочка (ЛЖ) увеличился на 16 % ($p > 0,05$), конечно-диастолический размер ЛЖ уменьшился на 0,5 % ($p > 0,05$), фракция выброса ЛЖ уменьшилась на 5 % ($p > 0,05$). Размеры правого желудочка и толщина его передней стенки уменьшились на 2 % ($p > 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение $P_{ра}$ как в абсолютном, так и в относительном значениях — с $34,3 \pm 2,58$ до $27,6 \pm 2,07$ мм рт. ст. (на 20 %).

При проведении пульсоксиметрии у пациентов наблюдали увеличение сатурации кислорода к 14-му дню проводимой терапии: в I группе — с $89,8 \pm 0,7$ до $90,33 \pm 0,56$ %

($p > 0,05$), во II группе — с $91,9 \pm 0,7$ до $94,3 \pm 0,5$ % ($p < 0,05$).

Одним из важных параметров течения ХОБЛ является потребность в β_2 -агонистах короткого действия в дневное и ночное время. Пациенты обеих групп на фоне лечения отмечали достоверное уменьшение потребности в β_2 -агонистах короткого действия как средствах скорой помощи в дневное и ночное время. Пациенты I группы реже пользовались сальбутамолом днем на 24 % ($p < 0,005$), ночью — на 31 % ($p < 0,05$), больные II группы — на 28 ($p < 0,005$) и 41 % ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Использование дилтиазема ланнахер в комплексной терапии пациентов с ХОБЛ сопровождается достоверным повышением сатурации крови кислородом, уменьшением выраженности одышки по Боргу и увеличением пройденной дистанции в ТШХ, снижением потребности в β_2 -агонистах короткого действия в дневное и ночное время как средствах скорой помощи. Дилтиазем ланнахер повышает толерантность к физической нагрузке, тем самым улучшая качество жизни пациентов с ХОБЛ, и увеличивает вероятность 4-летней выживаемости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Адашева Т. В.** Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция / Т. В. Адашева, И. В. Федорова, В. С. Задионченко // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. — 2008. — № 5. — С. 39–45.
2. Антагонисты кальция — доказанные эффекты и клинические преимущества / Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, О. Ю. Демичева [и др.] // Remedium. — 2009. — № 12. — С. 39–45.
3. Артериальная гипертензия и ХОБЛ-рациональный выбор терапии / Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, М. В. Мацневич [и др.] // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 10. — С. 795–800.
4. **Дворецкий Л. И.** Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ / Л. И. Дворецкий // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 10. — С. 672–675.
5. **Кароли Н. А.** Легочная гипертензия и легочное сердце в клинической практике / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клинист. — 2007. — № 4. — С. 8.
6. **Карпов Ю. А.** Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение / Ю. А. Карпов // Рус. мед. журн. — 2008. — № 16 (21). — С. 1445–1457.
7. **Крыжановский В. Л.** Современные аспекты лечения легочной гипертензии и легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / В. Л. Крыжановский // Мед. новости. — 2005. — № 11. — С. 73–76.
8. **Чазова И. Е.** Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких / И. Е. Чазова // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 59–65.
9. **Чазова И. Е.** Современные подходы к лечению хронического легочного сердца / И. Е. Чазова // Рус. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 83–86.
10. **Чучалин А. Г.** Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2008. — № 2. — С. 5–14.
11. Эффективность и безопасность амлодипина малеата у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией / Н. А. Кароли, А. П. Ребров, А. А. Рощина [и др.] // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. — 2010. — № 6(2). — С. 173–178.

Поступила 07.12.2012.