

# Комбинированное применение $\beta_2$ -агониста сверхдлительного действия индакатерола и ингибитора $if$ -каналов ивабрадина в лечении ХОБЛ с синдромом хронической сердечной недостаточности

**В.В. Гайнитдинова, Э.Х. Ахметзянова, Р.Я. Губайдуллина**

В исследовании оценивалось влияние комплексной терапии на состояние сердечно-сосудистой системы у больных с тяжелыми формами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследование включено 100 больных с тяжелыми формами ХОБЛ в фазе обострения. Пациенты были разделены на две группы (А, Б) по 50 человек. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию согласно рекомендациям GOLD 2011 г.: индакатерол, ингаляционные глюкокортикостероиды, муколитики, антибиотики. Пациентам группы Б в лечение включали ивабрадин в дозе 15 мг/сут (по 7,5 мг 2 раза в сутки). При комбинированном назначении индакатерола и ивабрадина у больных с тяжелыми формами ХОБЛ с ХСН отмечалось снижение сроков стабилизации состояния: уменьшения частоты сердечных сокращений до должных величин, увеличения толерантности к физической нагрузке.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, индакатерол, ивабрадин.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к разрешению [1]. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет примерно 4% в структуре общей летальности [2]. Сердечно-сосудистая патология является основной и, вероятно, самой серьезной болезнью, сопутствующей ХОБЛ. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ повышен в 2–3 раза и ее частота составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [3]. В число лидирующих, но нераспознаваемых причин госпитализации и смерти у больных ХОБЛ входят ишемическая болезнь серд-

ца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и нарушение сердечного ритма. Примерно у 30% пациентов со стабильным течением ХОБЛ можно ожидать развития сердечной недостаточности (СН) той или иной степени выраженности, и усугубление СН следует дифференцировать с обострением ХОБЛ [1]. В России ХОБЛ как причину развития ХСН отмечают в 13% случаев [4].

Прогностическое значение для диагностики имеет повышение содержания в крови мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого фрагмента (NT-proBNP) [5]. Уровень этого пептида в крови больных с ХСН служит независимым индикатором степени ее тяжести и прогноза смертности, причем выживаемость выше при менее высоком уровне BNP в крови [4, 6, 7]. В нескольких исследованиях было выявлено, что у пациентов, имеющих легочную гипертензию с сопутствующей дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), и при дисфункции правого желудочка (ПЖ) повышены уровни BNP [1].

Лечение больных с сочетанной патологией всегда представляет определенные трудности в связи с тем, что попытки активного медикаментозного воздействия на одно заболевание сопряжены с реальной угрозой ятрогенного обострения сопутствующей патологии [8]. По мнению большинства исследователей, селективность  $\beta_2$ -агонистов носит дозозависимый характер [9].  $\beta$ -адренергические агонисты ассоциируются с нежелательными воздействи-

**Вилия Вилевна Гайнитдинова** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и клинической фармакологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа.

**Эльмира Хамитовна Ахметзянова** – профессор кафедры терапии и клинической фармакологии Башкирского государственного медицинского университета.

**Расима Ямиловна Губайдуллина** – врач отделения функциональной диагностики Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Уфа.

**Таблица 1.** Исходная клинико-инструментальная характеристика больных ХОБЛ

Показатель	Группа А	Группа Б
Возраст, годы	60,14 ± 1,10	60,88 ± 1,08
Мужчины/женщины	40/10	42/8
Продолжительность ХОБЛ, годы	13,53 ± 0,72	12,18 ± 0,79
Индекс курения, пачек-лет	18,77 ± 1,74	21,51 ± 1,64
Число больных ИБС, абс.	21	19
Число больных гипертонической болезнью, абс.	12	15
ЧДД, в 1 мин	19,40 ± 1,08	19,50 ± 1,26
ЧСС, в 1 мин	103,38 ± 1,44	102,52 ± 1,25
Интервал PQ, мм	0,14 ± 0,003	0,14 ± 0,004
Интервал QT, мм	0,30 ± 0,009	0,31 ± 0,011
SaO <sub>2</sub> , %	92,57 ± 0,76	90,59 ± 0,63
6-МТ, м	226,11 ± 16,68	224,19 ± 13,36

Примечание. Здесь и в табл. 2: различия между группами А и Б недостоверны ( $p > 0,05$ ).  
Обозначения: ЧДД – частота дыхательных движений.

ми на работу сердца, в основном это связано с развитием синусовой тахикардии [9, 10]. Еще одним механизмом, способствующим возникновению нарушений ритма сердца при использовании  $\beta_2$ -агонистов, может быть гипокалиемия. Бесконтрольное применение  $\beta_2$ -агонистов, особенно при тяжелых формах ХОБЛ, осложненных гипоксией, на фоне которой их кардиотоксическое действие возрастает, увеличивает риск смерти [9, 10]. В настоящее время проводятся разработки новых  $\beta_2$ -агонистов. Единственный  $\beta_2$ -агонист ультрадлительного действия индакатерол, согласно рекомендациям GOLD (2011) включенный в терапию ХОБЛ, не увеличивает риск кардио- и цереброваскулярных событий [2].

Селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы замедляют частоту сердечных сокращений (ЧСС) и оказывают существенное влияние на выживаемость пациентов с СН, однако наличие ХОБЛ является самой важной причиной, по которой эта категория пациентов не получает лечение в полном объеме. Блокаторы кальциевых каналов могут усиливать застойную СН и приводить к появлению периферических отеков [3]. В связи с этим представляет интерес новый терапевтический подход, в основе которого лежит эффективный контроль ЧСС за счет применения селективного ингибитора  $if$ -каналов ивабрадина, недавно включенного в схемы лечения ХСН [4]. Отсутствие развития бронхоконстрикции на фоне терапии ивабрадином обусловлено новым механизмом действия и отсутствием влияния на  $\beta$ -адренорецепторы, что позволяет использовать его для коррекции синусовой тахикардии, вызванной хронической гипоксией, при длительном многолетнем использовании бронхолитических лекарственных средств, а также при сочетанной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ [11, 12].

**Цель исследования:** оценить влияние комплексной терапии (индакатерол, ингаляционные глюкокортикосте-

роиды (ИГКС), ивабрадин) на состояние сердечно-сосудистой системы у больных с тяжелыми формами ХОБЛ с синдромом ХСН.

### Материал и методы

В исследование включено 100 больных ХОБЛ III–IV стадии (согласно GOLD 2011 г.) в фазе обострения (пациенты с III–IV стадией отнесены к категории лиц с тяжелыми формами ХОБЛ). Выраженность одышки оценивали по шкалам MRC (Medical Research Council) и CAT (COPD Assessment Test). Диагностику ХСН проводили согласно современным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2010) с определением уровня NT-proBNP в сыворотке крови.

Критерии включения в исследование: тяжелые формы ХОБЛ (III–IV стадия), синусовая тахикардия с ЧСС более 70 в 1 мин (ВНОК, 2010), легочная гипертензия (выше 25 мм рт. ст. в покое), хроническое легочное сердце, ХСН, информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: хроническая форма фибрилляции предсердий, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Пациенты были разделены на две группы – группу сравнения (группа А, 50 человек) и группу исследования (группа Б, 50 человек). Пациенты обеих групп получали стандартную терапию в соответствии с GOLD (2011): для улучшения бронхиальной проходимости назначался индакатерол (150 мкг 1 раз в сутки в виде сухого порошка для ингаляции через Бризхалер), ИГКС, для улучшения отхождения мокроты – муколитики и для купирования воспаления – антибиотики (цефалоспорины III поколения). Пациентам группы Б в лечение включали ивабрадин в дозе 15 мг/сут (по 7,5 мг 2 раза в сутки) в течение 14 дней. Всем больным в 1-й и 14-й день проводили спирометрию, ЭКГ в покое, эхокардиографию (ЭхоКГ), ежедневный самостоятельный контроль артериального давления с регистрацией ЧСС, тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ) на 1-й, 7-й, 14-й день, определяли насыщение крови кислородом (SaO<sub>2</sub>).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Использовали ранговый дисперсионный анализ по Фридману (ANOVA), непараметрический тест Вилкоксона, непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Нулевую гипотезу об отсутствии различий групп отвергали при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В исследование включены пациенты трудоспособного возраста, преимущественно мужского пола, страдающие ХОБЛ более 10 лет. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Сформированные группы не различались по возрасту, полу, клиническим характеристикам, спирометрическим и ЭхоКГ-показателям, исходной ЧСС, проводимой стандартной терапии и поэтому были

расценены как идентичные. При сравнении исходных клинико-инструментальных показателей в изучаемых группах ни в одном случае не наблюдалось статистически значимых различий.

По данным спирометрии в группах А и Б было выявлено снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) до  $44,58 \pm 2,90$  и  $39,51 \pm 2,36\%$  от должного, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – до  $70,59 \pm 2,70$  и  $64,93 \pm 2,55\%$  от должной, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – до  $48,80 \pm 2,27$  и  $47,46 \pm 1,60\%$  от должного соответственно.

Тяжесть одышки в группах А и Б составила в среднем по шкале MRC  $3,09 \pm 0,29$  и  $3,13 \pm 0,34$  балла, по шкале САТ –  $24,91 \pm 8,12$  и  $24,07 \pm 7,95$  балла соответственно. У большинства пациентов имел место компенсированный уровень оксигенации крови. Частота дыхательных движений у пациентов групп А и Б составила  $19,40 \pm 1,08$  и  $19,50 \pm 1,26$  в 1 мин соответственно. В обеих группах регистрировалась синусовая тахикардия, ЧСС составила  $103,38 \pm 1,44$  и  $102,52 \pm 1,25$  в 1 мин в группах А и Б соответственно. По результатам 6-МТ у 8 пациентов установлен II функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, у 82 больных – III ФК ХСН, у 10 больных – IV ФК ХСН.

Структурно-функциональные показатели левых отделов сердца у пациентов обеих групп были в пределах нормы. Хотя в большинстве случаев отмечался III–IV ФК ХСН по NYHA, у больных обеих групп регистрировались нормальные показатели сократительной способности миокарда – фракция выброса ЛЖ была сохранной (>50%). У всех пациентов наблюдалось увеличение толщины стенки ПЖ, снижение отношения пиков Е/А ЛЖ и ПЖ. Выявлена обратная корреляционная связь повышенного уровня NT-proBNP и снижения отношения пиков Е/А ЛЖ. Уровень среднего давления в легочной артерии был умеренно повышен (табл. 2).

Согласно записям в дневниках, 18 пациентов в группе Б с исходной тахикардией отмечали субъективное улучшение состояния и переносимости физической нагрузки. Через 2 нед терапии у пациентов обеих групп повысилась толерантность к физической нагрузке. На фоне стандартной терапии (группа А) показатель 6-МТ увеличился с  $226,11 \pm 16,68$  до  $261,42 \pm 39,58$  м ( $p < 0,05$ ). В группе Б отмечалось статистически более значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение пройденного расстояния – с  $224,19 \pm 13,36$  до  $296,6 \pm 68,02$  м (рисунок).

Выраженность одышки после лечения статистически значимо уменьшилась у пациентов групп А и Б и составила в среднем по шкале САТ  $30,65 \pm 4,47$  и  $32,12 \pm 4,27$  балла соответственно ( $p < 0,05$ ).

У пациентов, получавших ивабрадин, по сравнению с пациентами, его не получавшими, отношение Е/А ПЖ статистически значимо повысилось ( $0,81 \pm 0,08$  и  $0,72 \pm 0,08$  соответственно,  $p < 0,05$ ), хотя и не достигло нормы (в норме это отношение у лиц старше 50 лет составляет  $1,34 \pm 0,4$ ). Фракция выброса ЛЖ на фоне стандартной те-

Таблица 2. Исходные показатели ЭхоКГ у больных ХОБЛ

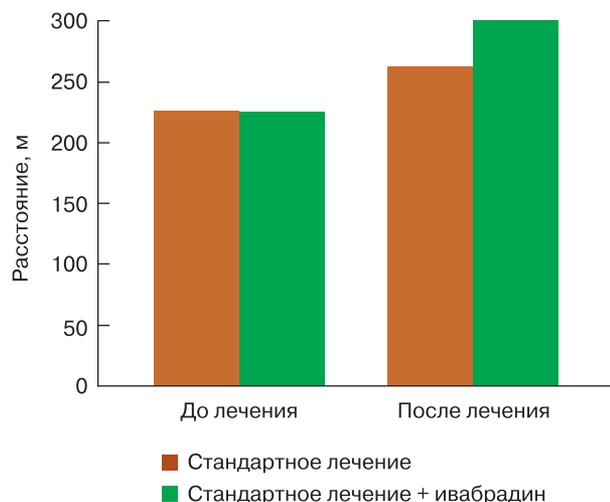
Параметр	Группа А (n = 25)	Группа Б (n = 35)
КДР ЛЖ, мм	$45,64 \pm 0,85$	$47,42 \pm 1,02$
КСР ЛЖ, мм	$29,87 \pm 0,83$	$31,22 \pm 1,07$
КДО ЛЖ, мл	$96,41 \pm 4,19$	$102,25 \pm 3,53$
КСО ЛЖ, мл	$35,29 \pm 2,1$	$40,17 \pm 3,98$
УО, мл	$61,11 \pm 2,31$	$66,03 \pm 2,45$
ФВ ЛЖ, %	$63,64 \pm 1,02$	$62,35 \pm 1,61$
ЛП, мм	$36,23 \pm 0,88$	$37,57 \pm 1,29$
ПП, мм	$39,88 \pm 1,17$	$40,0 \pm 1,35$
ТС ПЖ, мм	$6,0 \pm 0,35$	$6,03 \pm 0,35$
КДР ПЖ, мм	$34,71 \pm 2,15$	$35,32 \pm 1,66$
P <sub>ра</sub> , мм рт. ст.	$38,0 \pm 2,8$	$39,15 \pm 2,46$
Е/А ПЖ	$0,71 \pm 0,09$	$0,72 \pm 0,07$

Обозначения: КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ, УО – ударный объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ТС ПЖ – толщина стенки ПЖ, КДР ПЖ – конечно-диастолический размер ПЖ, P<sub>ра</sub> – давление в легочной артерии, Е/А ПЖ – отношение пика Е к пику А ПЖ.

рапии и при назначении ивабрадина статистически значимо не изменилась.

Более выраженное улучшение клинического состояния больных в группе Б было достигнуто, по нашему мнению, за счет снижения ЧСС. Снижение ЧСС до нормальных величин (менее 70 в 1 мин) наблюдалось только при назначении ивабрадина. В группе Б на фоне приема ивабрадина снижение ЧСС у 92% больных отмечалось уже со второго дня терапии, но статистически значимое снижение ЧСС наблюдалось через 2 нед от начала лечения. Изменения продолжительности интервалов PQ и QT в исследуемых группах не выявлено.

Снижая ЧСС и увеличивая время диастолы, ивабрадин статистически значимо уменьшил степень легочной гипер-



Результаты 6-МТ у больных ХОБЛ до и после лечения.

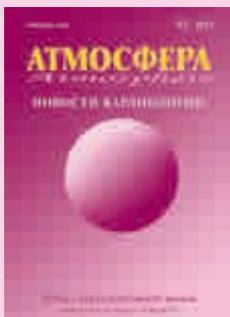
тензии. Улучшение гемодинамики в малом круге кровообращения, вероятно, способствовало повышению переносимости физической нагрузки у больных ХОБЛ по данным 6-МТ.

Таким образом, комбинированное применение индакатерола и ивабрадина у больных с тяжелыми формами ХОБЛ с синдромом ХСН, уменьшая выраженность одышки, ЧСС и увеличивая толерантность к физической нагрузке, снижает сроки стабилизации состояния. Учитывая полученные данные, комбинированное назначение индакатерола и ивабрадина может быть включено в комплексное лечение больных с тяжелыми формами ХОБЛ с синдромом ХСН.

### Список литературы

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. // Пульмонология. 2008. № 1. С. 5.
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. Publication Number 2701, April 2001. Updated 2011 // www.goldcopd.com
3. Арутюнов Г.П. и др. // Тер. архив. 2010. № 3. С. 47.
4. McMurray J.J. et al. // Eur. Heart J. 2012. V. 33. P. 1787.
5. Rosenberg J. et al. // Eur. Heart J. 2009. V. 30. № 1. P. 66.
6. Андреев Д.А., Рыкова М.С. // Клин. мед. 2004. № 6. С. 4.
7. Согласованное мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности. Результаты исследования SHIFT и рекомендации по включению Кораксана в схему лечения пациентов с ХСН и синусовым ритмом // Сердечн. недостат. 2011. Т. 12. № 2. С. 117.
8. Чучалин А.Г. // Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2011. С. 448–465.
9. Salpeter S.R. et al. // Chest. 2004. V. 125. № 6. P. 2309.
10. Shih H.T. et al. // Chest. 1988. V. 94. № 1. P. 44.
11. Бова А.А., Лапицкий Д.В. // Клин. мед. 2009. № 2. С. 8.
12. Комлев А.Д. и др. // Тер. архив. 2010. № 3. С. 23. ●

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО “Новартис Фарма” (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО “Новартис Фарма”, его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО “Новартис Фарма” может отличаться от мнения автора статьи и редакции.



### Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

**Подписной индекс 37211**



### Продолжается подписка на научно-практический журнал “Первые болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

**Подписной индекс 81610**