

ВЛИЯНИЕ БРОНХОДИЛАТОРОВ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Х.Х. Шугушев, М.В. Гурижева, В.М. Василенко

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова, Нальчик

Влияние бронходилататоров на вариабельность ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких

Х.Х. Шугушев, М.В. Гурижева, В.М. Василенко

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

Цель. Изучить влияние теофиллина пролонгированного действия (Теотард, KRKA) и комбинации салметерола и флутиказона (Серетид, GlaxoSmithKline) на временные и частотные показатели вариабельности ритма сердца (ВРС), частоту и количество аритмий у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Проведено обследование 144-х госпитализированных больных ХОБЛ и 35-ти лиц контрольной группы. На 2-е и 14-е сутки пребывания в стационаре проводился анализ временных и частотных показателей ВРС и 24-часовое мониторирование ЭКГ.

Результаты. Терапия обоими препаратами сопровождалась повышением мощности в области высоких и низких частот спектра, увеличением отношения мощности низко- и высокочастотных колебаний (LF/HF). Отмечено снижение частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий. При этом под действием теофиллина происходило увеличение среднего суточного количества одиночных и парных наджелудочковых экстрасистол; после назначения комбинации салметерола и флутиказона динамика количества экстрасистол отсутствовала.

Заключение. У больных ХОБЛ и нарушениями ритма сердца для бронхолитической терапии более целесообразно применение комбинации салметерола и флутиказона, чем теофиллина.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, аритмия, бронхолитическая терапия

РФК 2007;4:51-54

Effect of bronchodilators on heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease

H.H. Shugushev, M.V. Gurizeva, V.M. Vasilenko

Kabardino-Balkaria State University named after H.M. Berbekov, Nalchik

Aim. To study effect of long-acting theophylline (Theotard, KRKA) and combination of salmeterol and fluticasone (Seretide, GlaxoSmithKline) on heart rhythm variability (HRV) and number of arrhythmic episodes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. 144 patients with COPD and 35 patients of control group were examined. The analysis of HRV and Holter monitoring were made on 2nd and 14th days. Results. Treatment with both drugs led to increase in power of low- and high frequencies and their ratio (LF/HF), decrease in rate of supraventricular and ventricular arrhythmias. Theophylline therapy raised in a number of single and pair supraventricular extrasystoles. Treatment with combination of salmeterol and fluticasone did not change a number of extrasystoles.

Conclusion. Combination of salmeterol and fluticasone is more preferable as a broncholytic therapy for patients with COPD and heart rhythm disorders.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, arrhythmia, broncholytic therapy

Rational Pharmacother. Card. 2007;4:51-54

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы, которое в отсутствие адекватного лечения приводит к инвалидизации и преждевременной смерти. В мире ХОБЛ страдают 4-6% мужчин и 1-3% женщин старше 40 лет [2, 9]. В последние два десятилетия смертность вследствие ХОБЛ удваивается каждые 5 лет; в настоящее время ХОБЛ занимает четвертое место среди причин смерти [6, 7]. Важным фактором, влияющим на прогноз, а иногда и определяющим исход ХОБЛ является состояние сердечно-сосудистой системы больных [3], которое часто находит отражение в нарушениях ритма сердца [2]. Лечение больных ХОБЛ и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы современными бронхолитиками подчас является трудной задачей, так как эти средства, повышая автоматизм предсердий и желудочков, увеличивают и без того высокую готовность к возникновению наджелудочковых и желудочковых

аритмий [8]. Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) – неинвазивный и доступный метод оценки вегетативной регуляции сердечного ритма, имеющий высокую информативность и прогностическую значимость [1].

Цель исследования заключалась в изучении динамики временных и частотных показателей ВРС, а также частоты и количества различных аритмий у больных ХОБЛ, получающих лечение наиболее распространенными бронхолитиками – теотардом и серетидом.

Материал и методы

В исследование включены 179 человек. Основную группу составили 144 больных (54 женщины и 90 мужчин) с хроническим обструктивным бронхитом в стадии обострения. Средний возраст больных - $54,3 \pm 1,6$ года. В контрольную группу вошли 35 здоровых лиц без заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Всем больным проводилось клиническое обследование, включающее оценку жалоб, анамнеза, дан-

ных объективного состояния, лабораторные и инструментальные исследования (спирометрия с определением показателей функции внешнего дыхания, анализ временных и частотных показателей ВРС по 10-минутной записи ЭКГ и 24-часовое мониторирование ЭКГ). Исследования больных ХОБЛ проводились в течение первых двух дней и на 14-е сутки пребывания в стационаре.

Методом случайной выборки больные ХОБЛ были разделены на две подгруппы. Больные первой подгруппы (83 пациента) в качестве бронхолитика получали безводный теофиллин пролонгированного действия («Теотард» фирмы «KRKA», Словения) в суточной дозе 350-700 мг. Больным второй подгруппы (61 пациент) была назначена комбинация салметерола и флутиказона («Серетид» фирмы GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Польша) в виде дозированного аэрозоля для ингаляций (25/250 мкг/доза) по 2 дозы 2 раза в сутки. Наряду с бронхолитиками, больные обеих подгрупп получали антибактериальную, противовоспалительную и муколитическую терапию.

Вычисляли средние значения показателей и их стандартные ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин между подгруппами определяли с помощью непарного t-критерия Стьюдента, достоверность динамики средних значений в подгруппах - с помощью парного t-критерия Стьюдента. Достоверность различий в частоте выявления клинических признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Динамика временных и частотных показателей ВРС приведена в табл. 1 и 2. Исходные значения временных и частотных показателей ВРС больных ХОБЛ существенно отличались от аналогичных показателей в контрольной группе. Пациенты с ХОБЛ имели достоверно более низкие значения стандартного отклонения интервалов RR (SDNN), квадратного корня из длительностей интервалов RR (RMSSD) и мощности в области высоких частот (HF), что является неблагоприятным признаком и отражает снижение активности парасимпатического звена и усиление влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию ритма сердца. Аналогичные данные были получены Бондаренко И.А. с соавт. [1], отметившими снижение показателей ВРС у больных ХОБЛ.

Терапия в обеих подгруппах больных привела к улучшению у всех пациентов клинических показателей и параметров, отражающих функцию внешнего дыхания. В подгруппе больных, получавших теотард, отмечено уменьшение числа больных с кашлем со 100% до 67,5%; с выделением мокроты - со 100% до 50,6%; с одышкой в покое с 54,2% до 16,9%; с одышкой при физической нагрузке со 100% до 33,7%. При этом происходило улучшение всех показателей спирометрического исследования: жизненной емкости легких (ЖЕЛ) - с $2,3 \pm 0,4$ л до $2,4 \pm 0,3$ л; форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) - с $1,8 \pm 0,2$ л до $2,2 \pm 0,3$ л; объема форсированного выдоха за первую

Таблица 1. Временные показатели ВРС у больных ХОБЛ на фоне терапии теотардом и серетидом ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=35)	Теотард (n=83)		Серетид (n=61)	
		Исходные данные	После лечения	Исходные данные	После лечения
RR средний, мс	$871,1 \pm 22,4$	$655,1 \pm 17,0^{\wedge}$	$686,2 \pm 13,7^{\wedge}$	$642,2 \pm 12,0^{\wedge}$	$691,8 \pm 9,7^{\wedge}$
RR минимальный, мс	$667,9 \pm 29,1$	$591,0 \pm 14,5^{\wedge}$	$608,4 \pm 11,8$	$590,8 \pm 11,0^{\wedge}$	$634,5 \pm 9,9^{\wedge}$
RR максимальный, мс	$976,3 \pm 22,4$	$741,9 \pm 20,4^{\wedge}$	$788,3 \pm 18,9^{\wedge}$	$724,7 \pm 14,6^{\wedge}$	$811,5 \pm 15,2^{\wedge*}$
SDNN, мс	$44,9 \pm 0,2$	$23,0 \pm 1,4^{\wedge}$	$29,9 \pm 2,5^{\wedge*}$	$19,8 \pm 1,0^{\wedge}$	$23,6 \pm 0,9^{\wedge*}$
RMSSD, мс	$44,6 \pm 2,8$	$14,2 \pm 1,1^{\wedge}$	$19,9 \pm 2,2^{\wedge*}$	$10,9 \pm 1,3^{\wedge}$	$14,1 \pm 2,1^{\wedge*}$
PNN50, %	$19,1 \pm 2,6$	$2,5 \pm 0,6^{\wedge}$	$5,5 \pm 1,3^{\wedge}$	$1,3 \pm 0,4^{\wedge}$	$2,8 \pm 1,0^{\wedge}$
Здесь и в табл. 2-4 $\wedge$ - $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, * - $p < 0,05$ по отношению к соответствующему исходному показателю					

Таблица 2. Спектральные показатели ВРС у больных ХОБЛ на фоне терапии теотардом и серетидом ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=35)	Теотард (n=83)		Серетид (n=61)	
		Исходные данные	После лечения	Исходные данные	После лечения
VLF, мс ²	$1004,4 \pm 32,7$	$544,4 \pm 65,8^{\wedge}$	$978,1 \pm 167,9^*$	$421,7 \pm 30,8^{\wedge}$	$733,8 \pm 129,2^{\wedge}$
LF, мс ²	$1207,9 \pm 77,7$	$373,9 \pm 57,3^{\wedge}$	$703,5 \pm 137,0^{\wedge*}$	$214,8 \pm 28,1^{\wedge}$	$328,3 \pm 43,0^{\wedge}$
HF, мс ²	$1063,5 \pm 68,1$	$186,9 \pm 42,4^{\wedge}$	$606,2 \pm 141,6^{\wedge*}$	$160,7 \pm 9,7^{\wedge}$	$369,8 \pm 56,4^{\wedge*}$
LF/HF	$1,1 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,5^{\wedge}$	$6,3 \pm 0,7^{\wedge*}$	$3,7 \pm 0,4^{\wedge}$	$4,3 \pm 0,5^{\wedge}$

Таблица 3. Частота нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ на фоне терапии теотардом и серетидом

Показатель	Контрольная группа (n=35)	Теотард (n=83)		Серетид (n=61)	
		Исходные данные	После лечения	Исходные данные	После лечения
Одиочная НЖЭ	18 (51,4%)	45 (54,2%)	25 (30,1%)*	39 (63,9%)	27 (44,3%)*
Парная НЖЭ	5 (14,3%)	17 (20,5%)	9 (10,8%)*	13 (21,3%)	11 (18,0%)
Групповая НЖЭ	0	19 (22,9%)^	12 (14,5%)	15 (24,6%)	14 (23,0%)
Пароксизмальная НЖ тахикардия	1 (2,86%)	5 (6,0%)	0*	5 (8,2%)	5 (8,2%)
Одиочная желудочковая экстрасистолия	11 (31,4%)	24 (28,9%)	15 (18,1%)*	19 (31,2%)	11 (18,0%)*
Парная желудочковая экстрасистолия	0	2 (2,4%)	0	2 (3,3%)	0

Таблица 4. Количество нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ на фоне приёма теотарда и серетида (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=35)	Теотард (n=83)		Серетид (n=61)	
		Исходные данные	После лечения	Исходные данные	После лечения
Одиочная НЖЭ	28,0±2,3	462,6±161,9^	608,7±112,6^*	211,1±92,2^	236,6±97,7^
Парная НЖЭ	1,8±0,6	37,7±9,0^	65,4±11,7^*	9,1±1,5	9,1±1,5
Групповая НЖЭ	0	11,3±1,7	12,1±1,9	7,3±0,8	7,3±0,6
Пароксизмальная НЖ тахикардия	0,2±0,01	1,4±0,1^	0	2,0±0,1	2,0±0,1
Одиочная желудочковая экстрасистолия	18,3±3,5	731,8±228,8^	458,8±82,6^*	1180,9±389,0	1360,7±444,4
Парная желудочковая экстрасистолия	0	21,0±3,1	0	1,0±0,0	0

секунду (ОФВ₁) – с 1,5±0,2 л до 1,8±0,3 л; индекса Тиффно – с 59,4±3,0% до 65,2±2,0%.

Аналогичные результаты были получены в подгруппе больных, получавших серетид: число больных с кашлем снизилось со 100% до 65,8%; с выделением мокроты - со 100% до 52,5%; с одышкой в покое - с 57,4% до 34,4%; с одышкой при физической нагрузке - со 100% до 47,5%. Также наблюдалась положительная динамика спирометрических показателей: ЖЕЛ увеличилась с 2,2±0,3 л до 2,5±0,2 л; ФЖЕЛ – с 1,7±0,3 л до 2,3±0,3 л; ОФВ₁ – с 1,6±0,2 л до 1,9±0,3 л; индекс Тиффно – с 56,2±2,0% до 63±3,0%.

На фоне приема бронхолитиков отмечено достоверное улучшение временных и частотных показателей ВРС. Так, обнаружено увеличение значений SDNN, RMSSD, мощности в области высоких частот спектра (см. табл. 1 и 2), что свидетельствует о тенденции к нормализации вегетативной регуляции ритма. Это объясняется, по-видимому, уменьшением степени исходной тяжелой гипоксии за счет улучшения вентиляции легких. Наряду с этим, у пациентов, получавших теотард, происходило более выраженное увеличение мощности спектра в области низких и очень низких частот (LF и VLF), сопровождающееся достоверным увеличением соот-

ношения LF/HF. В подгруппе пациентов, получавших серетид, данная динамика частотных показателей не достигла статистической значимости.

Группа больных ХОБЛ характеризовалась более высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ХОБЛ средняя ЧСС днем составила 86,4±1,1 с⁻¹, ночью – 66,5±1,0 с⁻¹, у лиц контрольной группы – 78,0±1,2 с⁻¹ и 61,6±1,0 с⁻¹ соответственно. На фоне терапии теотардом и серетидом отмечено незначительное увеличение средней ЧСС, минимальной и максимальной ЧСС в дневные и ночные часы. У пациентов, получавших теотард, средняя ЧСС днем составила 88,8±1,0 с⁻¹, ночью – 66,6±0,8 с⁻¹, в подгруппе больных, получавших серетид, – 87,1±1,3 с⁻¹ и 73,3±1,6 с⁻¹ соответственно.

При проведении 24-часового мониторинга ЭКГ у больных ХОБЛ выявлены различные нарушения ритма сердца – от синусовой тахикардии до желудочковых аритмий высоких градаций. Исходная частота нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ отличалась от контрольной группы (табл. 3). У пациентов с ХОБЛ отмечена более высокая частота обнаружения парных и групповых наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ), а также парных желудочковых экстрасистол. При повторном

обследовании в подгруппе пациентов, получавших теотард, количество больных с одиночными, парными и групповыми НЖЭ и одиночными желудочковыми экстрасистолами существенно снизилось: на 24,1%, 9,6%, 8,5% и 10,9%, соответственно. Пароксизмов наджелудочковой (НЖ) тахикардии и парных желудочковых экстрасистол при повторном обследовании обнаружено не было. В подгруппе больных ХОБЛ, получавших серетид, также отмечено уменьшение количества пациентов с одиночными наджелудочковыми (на 19,7%) и желудочковыми экстрасистолами (на 13,1%). Существенного уменьшения количества больных с парными и групповыми НЖЭ, пароксизмами наджелудочковой тахикардии, а также парными желудочковыми экстрасистолами обнаружено не было.

Неблагоприятные изменения состояния миокарда при ХОБЛ, являющиеся причиной повышения эктопической активности, вероятно, связаны с повышением активности симпатической нервной системы, что может проявляться увеличением мощности низкочастотных колебаний спектра (VLF и LF), повышением соотношения LF/HF и нарушениями сердечно-сосудистого тонуса. Умеренная гипоксия и связанная с ней гипоксемия стимулируют функции сердца, а тяжелая гипоксия, наоборот, угнетает механизмы регуляции сердца разных уровней [4,5]. Кроме того, применение β -адреностимуляторов повышает автоматизм предсердий и желудочков, усиливает симпатическую регуляцию ритма, увеличивая готовность к возникновению наджелудочковых и желудочковых аритмий [8].

Несмотря на уменьшение количества больных с различными нарушениями ритма сердца на фоне применения теотарда, среднее количество НЖЭ увеличивалось (табл. 4). В то же время у пациентов, получавших серетид, существенного изменения среднего количества НЖЭ не произошло, а увеличение количества

желудочковых экстрасистол было статистически недостоверным. Указанные изменения можно объяснить неоднородностью группы больных ХОБЛ: у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ХОБЛ среднее количество НЖЭ существенно уменьшалось, в то время как у больных с тяжелой ХОБЛ количество НЖЭ на фоне лечения теотардом возрастало. Механизмы, лежащие в основе данных изменений, нуждаются в дополнительном изучении. Однако полученные результаты делают необходимым дифференцированный подход к применению теотарда у больных с тяжелой ХОБЛ, имеющих наджелудочковые нарушения ритма сердца. В связи с этим назначение серетида больным ХОБЛ и различными аритмиями более целесообразно.

Выводы:

1. Под влиянием теотарда и серетида у больных ХОБЛ наблюдается улучшение временных показателей вариабельности ритма сердца. В отличие от серетида на фоне приема теотарда отмечено усиление мощности низкочастотных колебаний спектра, что проявляется увеличением показателя LF/HF и отражает повышение активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

2. На фоне терапии теотардом и серетидом отмечено достоверное уменьшение количества больных с наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями. При этом под действием теотарда происходит увеличение среднего суточного количества наджелудочковых экстрасистол, а на фоне терапии серетидом их среднее количество достоверно не изменяется.

3. У больных ХОБЛ и нарушениями ритма сердца применение серетида для бронхолитической терапии является более целесообразным, чем использование теотарда.

Литература:

1. Бондаренко И.А., Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В. Общая мощность спектра вариабельности сердечного ритма и эффективность базисной терапии хронических обструктивных заболеваний легких. Буковинский медицинский вестник 2006;(2):15-8.
2. Емельянов А.В. Актуальные вопросы лечения хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. РМЖ 2005;13(21):1386-92.
3. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001;(2):9-12.
4. Сабиров И.С., Миррахимов Э.М. Состояние правого и левого желудочков сердца у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, осложненными гипоксической легочной гипертензией. Кардиология 2005;(9):90-3.
5. Соболев В.А. Особенности интракардиальных взаимосвязей по данным эхокардиографического исследования у больных с вентиляционными нарушениями обструктивного и рестриктивного типов. Тер арх 2002;(12):60-3.
6. Цветкова О.А., Белов А.А., Лакшина Н.А. и др. Типы структурно-функциональных нарушений при тяжелом течении хронических обструктивных заболеваний легких. Клиническая медицина 2002;(3):40-3.
7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Москва: Издательство БИНОМ; 1999.
8. Явлов И.С. О безопасности длительнодействующих 2-агонистов. Взгляд кардиолога. Пульмонология 2007;(1):112-6.
9. Lodenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. Sheffield: European Respiratory Society; 2003.