

Безопасность тиотропиум бромид у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца

Иркутский институт усовершенствования врачей

Yu.N.Krasnova, E.A.Petukhova, A.A.Dzizinsky

Safety of tiotropium bromide in patients with COPD and ischemic heart disease

Summary

The aim of the study was to investigate cardiac effects of tiotropium bromide (TB) in patients with COPD and ischemic heart disease (IHD). Nineteen patients with moderate to severe COPD and IHD were studied (the mean age, 76 ± 4 yrs). They were given TB 18 μ g once a day for 2 months. Clinical signs, FEV₁, ECG Holter monitoring were evaluated before and in 2 months of the therapy. The treatment with TB significantly improved dyspnea. The mean baseline FEV₁ was 48 % pred. (44 to 62) and in 2 months it grew up to 52 % pred. (43 to 61) ($p > 0.05$). The TB neither increased the heart beat rate nor induced arrhythmias. It neither changed vegetal status nor induced myocardial ischemia according to ECG monitoring. Conclusion: the TB is a safe bronchodilator and could be used in patients with COPD and IHD.

Резюме

Цель исследования: оценка кардиальных эффектов тиотропиум бромид (ТБ) у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС. Материалы и методы: обследованы 19 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ с сопутствующей ИБС. Средний возраст пациентов составил 76 ± 4 лет. Все больные ингалировали ТБ 18 мкг в сут. Исходно и через 2 мес. на фоне терапии проводились оценка клинических симптомов, спирометрия, холтеровское суточное мониторирование ЭКГ. Результаты: на фоне приема ТБ отмечено достоверное уменьшение степени выраженности одышки. ОФВ₁ исходно составил 48 % (44–62), через 2 мес. — 52 % (43–61) ($p > 0,05$). ТБ не приводил к увеличению ЧСС, возникновению аритмий, не влиял на вегетативный статус пациента, не индуцировал ишемию миокарда. Заключение: ТБ является безопасным бронхолитиком и может использоваться у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС.

По заключению экспертов ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является важнейшей и глобальной проблемой современного здравоохранения [1]. Это связано с большой распространенностью заболевания, быстро наступающей инвалидизацией и высокой смертностью. По прогнозам исследования "Глобальный ущерб от болезни", ("Global Burden of Disease"), ХОБЛ в 1990 г. занимала 6-е место среди причин смерти, а к 2020 г. переместится на 3-е место [2].

Преимущественно ХОБЛ развивается у пациентов старше 40 лет, с возрастом частота заболеваемости ХОБЛ увеличивается. Результаты проведенного нами в Иркутской области эпидемиологического исследования показали, что среди городского населения в возрастной группе 30–49 лет частота выявления ХОБЛ составляет 1,5 %, а среди лиц старше 70 лет — 10,6 %.

С увеличением возраста также повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии. Поэтому врачам чаще приходится сталкиваться с пациентами с сочетанной патологией, например ХОБЛ и ИБС.

Мы исследовали частоту встречаемости сочетания ХОБЛ и ИБС у больных, госпитализированных

в пульмонологическое отделение по поводу обострения основного заболевания. Были обследованы 115 больных ХОБЛ, исследование продолжалось в течение 8 мес. 2004 г. Средний возраст пациентов составил 60,3 года. Были проанализированы амбулаторные карты, всем пациентам выполнена электро- и эхокардиография (ЭКГ и ЭхоКГ), холтеровское 24-часовое мониторирование ЭКГ, при необходимости — велоэргометрия.

ИБС была диагностирована у 58,3 % больных ХОБЛ, причем у 4,4 % из них — стенокардия напряжения I функционального класса (ФК), у 43,2 % — стенокардия напряжения II ФК, у 10,4 % — стенокардия напряжения III ФК, у 17,9 % — немая ишемия миокарда и у 23,8 % — постинфарктный кардиосклероз. У 35,6 % больных ХОБЛ при холтеровском мониторировании ЭКГ была зарегистрирована мерцательная аритмия в виде пароксизмальной или персистирующей форм.

Следует отметить, что ИБС у пациентов с ХОБЛ зачастую протекает без ярко выраженной клинической симптоматики: в рамках нашего исследования ИБС впервые была диагностирована у 26,3 % больных. Недостаточная диагностика ИБС может привести к серьезным осложнениям при проведении терапии ХОБЛ препаратами, потенциально

ухудшающими состояние сердечно-сосудистой системы.

Основной группой лекарственных средств, используемых для лечения ХОБЛ, являются бронхолитические препараты: холинолитики, β_2 -агонисты и метилксантины [3]. Эффективность их в терапии ХОБЛ доказана результатами многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Однако прием бронхолитиков может приводить к возникновению нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы: препараты обладают аритмогенным и положительным хронотропным действием, могут ухудшать кровоснабжение миокарда, провоцируя ишемию. Эти осложнения чаще развиваются на фоне терапии метилксантинами и β_2 -агонистами. Холинолитики по влиянию на сердечно-сосудистую систему более безопасны. Одним из эффективных холинолитиков, который используется для длительного лечения у больных ХОБЛ, является тиотропиум бромид (Спирива). Однако кардиальные эффекты холинолитиков, в том числе Спиривы, в основном оценены у пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Целью нашего исследования стала оценка кардиальных эффектов тиотропиум бромида у больных пожилого и старческого возраста с сочетанной (ХОБЛ и ИБС) патологией.

Материалы и методы

В исследование были включены 19 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Средний возраст пациентов составил 76 ± 4 лет. У всех больных была диагностирована ИБС, у 13 из них — стенокардия напряжения II ФК, у 4 — III ФК и у 6 — постинфарктный кардиосклероз. Больных с острым коронарным синдромом и угрожающими жизни нарушениями ритма в исследование не включали.

В течение 2 мес. на фоне терапии антагонистами кальция, нитратами, ингибиторами АПФ, дезагрегантами, больные получали 18 мкг в сут. тиотропиум бромида в виде ингаляций. Перед началом приема препарата и через 2 мес. терапии проводили оценку клинической симптоматики: выраженность одышки (шкала MRC), кашель (баллы), бронхиальную проходимость (спирометрия). Всем больным исходно и на фоне терапии Спиривой было проведено суточное холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием рекордеров и программного обеспечения для анализа записи ("Астрокард", РКНПК МЗ РФ). Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), возникновение и длительность эпизодов ишемии миокарда, нарушения ритма и вариабельность сердечного ритма (BCP) по показателям временного (*Mean RR*, *SDNN*, *SDNNi*, *SDANN*, *RMSSD*, *pNN50*, *HRVti*, *TINN*) и спектрального анализа (*Total Power*, *ULF*, *VLF*, *LF*, *HF*, *LF/HF*).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы "Statistica 6.0".

Таблица
Хронотропный эффект Спиривы

ЧСС	Исходно	На фоне терапии
Среднесуточная	72,0 (68,3–83,6)	75,0 (65,5–81,9)
Среднечасовая	66,6 (61,6–73,1)	63,8 (57,3–73,8)
Среднедневная	76,7 (74,3–82,5)	79,3 (69,5–84,4)

Использовали методы описательной статистики (оценка медианы, 25 и 75 перцентилей). Достоверность изменений сравниваемых показателей анализировали непараметрическими методами критерием Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Все пациенты отмечали субъективное улучшение состояния с достоверным уменьшением выраженности одышки с 3 баллов исходно и до 2 баллов на фоне лечения ($p < 0,0001$). Изменений интенсивности кашля не происходило, исходно и на фоне терапии выраженность кашля составила 1 балл. Достоверного увеличения ОФВ₁ не произошло: ОФВ₁ исходно 48 % (44 — 62), через 2 мес. терапии — 52 % (43–61), $p > 0,05$. Несоответствие положительной динамики диспноэ и отсутствия значимого увеличения ОФВ₁ может быть обусловлено уменьшением легочной гиперинфляции на фоне терапии Спиривой.

Во время проведения исследования среднесуточное ЧСС незначительно увеличилось, что, по-видимому, было связано с увеличением двигательной активности пациентов на фоне уменьшения одышки (изменений ночной ЧСС зарегистрировано не было) (см. таблицу).

Прием Спиривы не сопровождался возникновением потенциально опасных нарушений ритма и проводимости, увеличением частоты возникновения желудочковых и наджелудочковых аритмий у пациентов с пароксизмами мерцательной аритмии, количество эпизодов мерцания не увеличивалось.

У пациентов, включенных в исследование, не возникало необходимости в усилении антиангинальной терапии. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ количество и продолжительность эпизодов ишемии не изменялось.

Прием Спиривы не сопровождался изменением вегетативного статуса больных, оцениваемого по вариабельности сердечного ритма. Достоверных изменений показателей спектрального анализа BCP (*Total Power*, *VLF*, *LF*, *HF*, *LF / HF*, *LFnu*, *HFnu*) на фоне лечения зарегистрировано не было.

Заключение

Применение 18 мкг / сут. Спиривы не сопровождается возникновением аритмий, ухудшением кровоснабжения миокарда и изменением вегетативного статуса пациента. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности применения Спиривы,

пролонгированного бронхолитика из группы антихолинэргических препаратов, у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (*GOLD*). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. 2005.
2. Murray C.J.L., Lopez A.D. Quantifying the burden of disease and injury attributable to ten major risk factors. In: Murray C.J.L., Lopez A.D., ed. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1996. 35–41.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. М.; 2004.

Поступила 25.01.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК [616.24-036.12-06:616.127-005.4]-085.234

Межрегиональная Общественная организация

"Российское Респираторное Общество"

Академический Медицинский Центр, г. Санкт-Петербург

**14–17 ноября 2006 года в Санкт-Петербурге состоится
16-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания.**

Прием тезисов и ранняя регистрация до 1 июля 2006 года.

Подробная информация об условиях участия в Конгрессе:

www.pulmolology.ru