П.А. Федотов¹, М.Ю. Ситникова¹, Н.Л. Шапорова², В.Н. Марченко²

Течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения с применением небиволола

1 – ФГУ "Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Росмедтехнологий": 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

2 – ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Росздрава, кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Чернуцкого: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6 / 8, корп. 10

P.A.Fedotov, M.Yu.Sitnikova, N.L.Shapорова, V.N.Marchenko

The course of chronic obstructive lung disease with co-existing chronic heart failure in patients treated with nebivolol

Summary

The present study was aimed at investigation of clinical course of co-existing chronic heart failure (CHF) and COPD and influence of a selective β_1 -blocker (BB) nebivolol on clinical course of COPD and respiratory function in patients with ischemic CHF. Results showed that a combined therapy of CHF including nebivolol significantly increased effectiveness of CHF treatment irrespective of presence of COPD and did not worsen bronchial obstruction. Administration of Nebivolol in patients with coexisting CHF and COPD under the standard therapy did not reduce airflow parameters.

Key words: chronic obstructive lung disease, chronic heart failure, bronchial obstruction, β -blockers.

Резюме

Целью исследования было выявление возможности и безопасности применения селективных β_1 -адреноблокаторов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В протокол проспективного клинического исследования были включены 40 пациентов. На фоне базисной терапии ХОБЛ больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-й ($n = 20$) пациенты в дополнение к фоновой терапии получали небиволол, во 2-й ($n = 20$) терапия исключала применение β_1 -адреноблокаторов. В течение исследования исходно, через 1, 6 и 12 мес. проводились оценка клинического состояния, 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), применялись шкалы одышки "0–10 категория отношение" (Борс), специфического Миннесотского опросника (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ*), эхокардиография, функция внешнего дыхания с бронходилатационным тестом, бодиплетизмография, количественное определение мозгового натрийуретического пептида (МНП) в крови. Длительность наблюдения составила 12 мес. В ходе исследования было выявлено, что наличие небиволола (средняя доза – 5 мг) в схеме терапии у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сопутствующей ХОБЛ не оказывало значимого воздействия на показатели бронхиальной обструкции при отчетливом положительном влиянии на такие показатели статуса больных ХСН, как функциональный класс ХСН, частота сердечных сокращений, дистанция 6-МШТ, выраженность одышки и качество жизни.

Таким образом, комбинированная кардиопульмональная терапия, включающая селективный β_1 -адреноблокатор, приводит к лучшему контролю над симптомами сочетанной патологии и улучшению функционального статуса пациента.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхообструктивный синдром, хроническая сердечная недостаточность, терапия β -адреноблокаторами.

По данным отечественных и зарубежных авторов [1, 2], сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляет 55–66 % при условии исследования функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов, склонных к развитию ХОБЛ. Наличие ХОБЛ у пациентов повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [3]. Современные подходы к терапии ХОБЛ и ХСН в последние годы позволили достичь определенного успеха в контроле этих заболеваний и повышении качества жизни пациентов. Однако при их сочетанном течении возникают трудности в применении стандартной терапии у таких больных. Возможность назначения β -адреноблокаторов (β -АБ) у больных ХОБЛ остается предметом дискуссий, однако к настоящему времени получены результаты [3–6], заставляющие поинтересоваться обоснованностью ограничения приме-

нения β -АБ в этой группе больных. Между тем исследования, посвященные пролонгированному контролю за бронхолегочной системой и течением адекватно пролеченной ХОБЛ на фоне терапии пациентов с ХСН современными поколениями β -АБ, в настоящее время отсутствуют.

Таким образом, высокая частота встречаемости ХОБЛ и ХСН ишемического генеза, наличие самостоятельных факторов риска развития кардиальной патологии у пациентов с ХОБЛ и дыхательной недостаточностью, коморбидное течение вызывают сложности в терапии обоих заболеваний при их сочетании.

Цель настоящего исследования – изучение течения ХОБЛ у больных с сопутствующей ХСН и терапии сердечной недостаточности, включающей кардиоселективный β_1 -АБ небиволол, на течение ХОБЛ и показатели бронхолегочной системы.

Материалы и методы

Проведено проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах. В исследование вошли пациенты 40–70 лет (35 мужчин и 5 женщин), страдающие ХОБЛ II–III стадий (в анамнезе все были курящими) в сочетании с ХСН II–IV функциональных классов (ФК). Диагнозы ХОБЛ, ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН были верифицированы на основании данных суточного мониторирования электрокардиограммы, велоэргометрии, эхокардиографии и спирографии с выполнением бронхолитического теста, а также бодиплетизмографии. В течение 1 мес. до рандомизации была оптимизирована терапия ХОБЛ (ингаляционные бронходилататоры – тиотропиума бромид и в случае тяжелого течения ХОБЛ – ингаляционные глюкокортикостероиды [7]) и ХСН (ингибиторы аденозинпревращающего фермента (АПФ) и диуретики, а при наличии показаний – верошпирон, дигоксин, нитросодержащие препараты). Критериями исключения являлись: непереносимость β -АБ или наличие абсолютных противопоказаний для их применения; период, составляющий < 6 мес. после острых сердечно-сосудистых событий; артериальная гипертензия с давлением > 140 / 90 мм рт. ст. на фоне терапии; декомпенсированное легочное сердце или сахарный диабет; уровень гемоглобина < 120 г / л; сопутствующая патология, которая могла бы повлиять на исследуемые показатели (качество жизни (КЖ), 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), спирография и др.).

Протокол включал в себя: оценку клинического состояния; регистрацию частоты, длительности и тяжести обострений обструктивного бронхита (шкала MISTRAL [8]); 6-МШТ; шкалу одышки Борга [9]; специфический опросник *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ); эхокардиографию на аппарате *Vingmed GE System Five* (GE Healthcare, США); исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с бронходилатационным тестом в период стабильного состояния пациента при отсутствии отеочного синдрома; количественное определение мозгового натрий-уретического пептида (МНП) в крови (реагенты и оборудование *Abbott*, США). Эти исследования были проведены исходно, по завершении 1, 6 и 12-го мес. терапии. ФВД исследовали методом спирографии по стандартной методике с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ. Все эти показатели рассчитывали в процентах от должных величин. Бронходилатационный тест проводили после ингаляции 80 мкг ипратропиума бромида с измерением ответа через 30 мин. Тест считался положительным при приросте ОФВ₁ > 12 %. Также проводилась бодиплетизмография по стандартной методике с определением основных объемных показателей: остаточного объема легких (ООЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), отношения ООЛ / ОЕЛ и др.

После коррекции терапии имеющих заболевания все пациенты были рандомизированы на 2 груп-

пы: в 1-й группе больные ($n = 20$) в дополнение к фоновой терапии получали небиволол; во 2-й ($n = 20$) – терапия исключала применение β -АБ. Начальная доза небиволола составила 1,25 мг в сутки; титрация дозы проводилась согласно схеме, принятой при лечении ХСН [1]. После завершения периода титрации терапия и наблюдение за больными всех групп продолжались 12 мес.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программного пакета *Statistica 6.0*. Выполнялись следующие методы анализа: проверка на нормальность по критерию Шапиро–Уилка; описательная статистика параметрических и непараметрических данных; сравнительный анализ с использованием t-критерия Стьюдента для параметрических и критерия Вилкоксона – для непараметрических данных. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, также оценивался критерий Фишера для бинарного признака в несвязанных группах и критерий Мак-Немера для бинарного признака в связанных группах.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп были исходно сопоставимы по демографическим, клинико-инструментальным, анамнестическим показателям, а также по фоновой терапии (табл. 1).

В течение 12 мес. наблюдения были зарегистрированы достоверные различия в зависимости от лечения β -АБ. Так, в 1-й группе снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) было достигнуто уже на

Таблица 1
Характеристика исследованных пациентов с ХСН

Параметр	1-я группа ($n = 20$)	2-я группа ($n = 20$)
Мужчины, n (%)	17 (85)	18 (90)
Возраст, лет	$61,5 \pm 7,1$	$58,8 \pm 9,3$
Индекс курения, пачек / лет	$36,7 \pm 12,9$	$34,8 \pm 10,4$
Стадия ХОБЛ:		
среднетяжелая, n (%)	18 (90)	19 (95)
тяжелая, n (%)	2 (10)	1 (5)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	18 (90)	17 (85)
Стенокардия напряжения, n (%)	17 (85)	17 (85)
ФК стенокардии напряжения, Me (LQ; UQ)	3 (2; 3)	2 (2; 3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (30)	4 (20)
Гипертоническая болезнь, n (%)	15 (75)	16 (80)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	2 (10)	3 (15)
ФК ХСН, Me (LQ; UQ)	3 (2; 4)	3 (2; 3)
ФВ ЛЖ, n (%)	$42,7 \pm 4,4$	$40,3 \pm 6,3$
МНП, пг / мл, Me (LQ; UQ)	210,4 (132,7; 695,2)	250,3 (125,6; 724,0)
ОФВ ₁ , % _{доп.}	$61,6 \pm 12,1$	$64,4 \pm 9,7$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$64,9 \pm 2,6$	$65,6 \pm 5,1$

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (Simpson); Me (LQ; UQ) – медиана (нижний и верхний квартили).

1-м мес. наблюдения и сохранялось к 12-му мес. терапии. В течение первых 6 мес. лечения отмечено достоверное уменьшение выраженности одышки (по шкале Борга) и снижение ФК ХСН, а также тенденции к улучшению КЖ (табл. 2).

Подобных изменений во 2-й группе зарегистрировано не было. Согласно этим результатам, отсутствие терапии, включающей β_1 -АБ, не может обеспечить значимый клинический эффект и улучшить функциональный статус пациентов ХСН с ХОБЛ.

При оценке влияния терапии небивололом на течение ХОБЛ и показатели бронхиальной проходимости установлено, что в 1-й группе к 12-му мес. лечения число обострений ХОБЛ значимо снизилось по отношению к числу обострений за прошедший год в этой же группе больных (табл. 3). Это сопровождалось достоверным уменьшением выраженности одышки, согласно шкале MRC (табл. 2).

По данным спирометрии, достоверных изменений не наблюдалось (табл. 3).

В обеих группах на фоне проводимого лечения уменьшилось количество больных, которым требовалась хотя бы одна госпитализация за 12 мес. по любой причине. В 1-й группе число госпитализированных больных сократилось с 20 до 5 ($p = 0,0001$), а в контрольной — с 19 до 12 ($p = 0,01$). При сравнении эффективности терапии было выявлено, что при использовании небиволола, по сравнению с отсутствием β -АБ, снижается абсолютный риск госпитализаций на 0,35 ($-0,65$; $-0,04$), относительный риск госпитализации — на 58 % ($0,42$ ($0,17$; $1,02$); $p = 0,05$).

Таким образом, наличие небиволола в схеме терапии у больных ХСН с сопутствующей ХОБЛ не ока-

зывало значимого влияния на показатели спирометрии при отчетливом положительном влиянии на такие параметры статуса больных ХСН, как ФК ХСН, ЧСС, дистанция 6-МШТ, выраженность одышки и снижение числа госпитализации по всем причинам. Однако при оценке показателей бодиплетизмографии в динамике наблюдалась тенденция к дальнейшему увеличению гиперинфляции, характерной для ХОБЛ. Так, регистрировались статистически недостоверное нарастание ООЛ и увеличение отношения ООЛ / ОЕЛ (табл. 3), что отражает нарастание гиперинфляции легких.

Было зарегистрировано достоверное снижение частоты обострений обструктивного бронхита у пациентов, получавших терапию β_1 -АБ. Вероятно, это связано с уменьшением венозного полнокровия легких на фоне оптимизации терапии ХСН. Следствием последнего является уменьшение отека слизистой бронхов и улучшение ее репаративных качеств.

При сопоставлении результатов настоящего исследования и данных литературы [3–6] можно сделать вывод, что сосуществование 2 распространенных заболеваний — ХОБЛ и ХСН — приводит к их непосредственному взаимоотношению, включающему в себя нейрогуморальную дисрегуляцию кардиопульмонального функционирования, направленного на обеспечение газового гомеостаза в целом и кислорода в частности. Комплексная терапия, включающая в себя β_1 -АБ небиволол, позволяет оптимизировать состояние сердечно-сосудистой системы при отсутствии отрицательного влияния на бронхолегочную систему в такой клинической ситуации.

Таблица 2

Динамика клинических показателей и проводимых тестов в ходе 6-месячной терапии больных ХСН

	1-я группа (n = 20)				2-я группа (n = 20)			
	исходно	1-й мес.	6-й мес.	12-й мес.	исходно	1-й мес.	6-й мес.	12-й мес.
Интенсивность одышки по шкале Борга, баллы	3,2 ± 1,1	2,7 ± 0,9	2,0 ± 1,0*	1,5 ± 0,7*	3,2 ± 1,1	2,7 ± 0,9	3,4 ± 1,0*	3,0 ± 1,0*
Интенсивность одышки по шкале MRC, баллы	3,2 ± 1,1	2,7 ± 0,9	2,5 ± 1,0	2,0 ± 10,9*	2,8 ± 1,1	2,5 ± 0,9	2,7 ± 1,0*	3,0 ± 1,0*
ФК ХСН, Ме (LQ; UQ)	3 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)*	2 (2; 2)*	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)*
ЧСС, мин ⁻¹	85 ± 12	69 ± 10**	62 ± 11**	66 ± 12**	82 ± 11	78 ± 14	82 ± 12**	86 ± 10**
6-МШТ, м	397 ± 70	430 ± 71	425 ± 62	430 ± 50	342 ± 98	349 ± 96	350 ± 86	320 ± 78
MLHFQ, баллы	55,4 ± 12,3	–	–	39,5 ± 10,4	53,3 ± 8,4	–	–	47,2 ± 9,8

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – различия показателей в группе по сравнению с исходными; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,001$ – различие между 1-й и 2-й группой.

Таблица 3

Динамика показателей спирометрии в ходе 6-месячной терапии больных ХСН

	1-я группа (n = 20)			2-я группа (n = 20)		
	исходно	6-й мес.	12-й мес.	исходно	6-й мес.	12-й мес.
Обострения ХОБЛ за год, Ме (LQ; UQ)	2 (2; 3)	–	1 (0; 1)*	2,5 (2; 3)	–	2 (2; 3)
ОФВ ₁ , % дол.	62,6 ± 14,1	66,4 ± 12,2	65,4 ± 8,5	60,6 ± 11,4	64,3 ± 9,4	64,7 ± 9,2
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	67,2 ± 2,4	69,4 ± 1,2	68,7 ± 1,7	66,3 ± 2,8	67,5 ± 1,6	66,9 ± 2,1
Обратимость ОФВ ₁ , %	6,2 ± 4,4	2,7 ± 1,3	3,2 ± 1,4	6,9 ± 4,6	3,3 ± 1,7	3,7 ± 1,3
ООЛ / ОЕЛ	120 ± 12	–	132 ± 13	106 ± 12	–	118 ± 20

Примечание: * – $p < 0,05$ (различия показателей в группе по сравнению с исходными).

Результаты проведенного исследования соответствуют данным других авторов относительно возможности использования небиволола при лечении ИБС [10–12] в сочетании с ХОБЛ легкой и умеренной степени тяжести. Отрицательные результаты, полученные в ходе 15-летнего наблюдения за пациентами с ИБС и ХОБЛ на фоне приема ингибиторов АПФ и β -АБ [12], не противоречат данным настоящей работы, поскольку в цитируемом исследовании применялся атенолол, который обладает недостаточной селективностью по отношению к β_1 -адренорецепторам. Так, в результате проведенного метаанализа [13] было установлено, что использование атенолола у пациентов с нарушенной бронхиальной проходимость приводит к снижению ОФВ₁ как при однократном приеме, так и при длительной терапии. Очевидно, что при терапии пациентов с сочетанием ХСН и ХОБЛ необходимо выбирать β -АБ, обладающий наибольшей селективностью к β_1 -адренорецепторам.

Таким образом, комбинированная кардиопульмональная терапия (базисная терапия ХОБЛ + стандартная терапия ХСН, включающая β -АБ) приводит к лучшему контролю за симптомами сочетанной патологии и улучшению функционального статуса пациента.

Заключение

1. Применение β_1 -АБ у больных с ХОБЛ в сочетании с ХСН на фоне базисной терапии ХОБЛ не приводит к нарастанию бронхообструктивного синдрома (отсутствуют значимое прогрессирование снижения ОФВ₁ и нарастание гиперинфляции) при 6-месячном наблюдении.
2. Применение β_1 -АБ у больных с ХОБЛ в сочетании с ХСН на фоне базисной терапии ХОБЛ способствует уменьшению количества, длительности и тяжести обострений ХОБЛ.
3. Комплексная терапия ХСН, включающая в себя небиволол, значительно повышает эффект лечения ХСН (эффективно контролируется ЧСС, уменьшаются выраженность одышки и тяжесть заболевания).

Литература

1. Оптимальное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и бета-адреноблокаторов при лечении больных хронической сердечной недостаточностью: Пособие для врачей. СПб.; 2005.
2. Kjoller E., Köber L., Iversen K. et al. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Eur. Heart J. 2004; 6 (1): 71–77.

3. Kannel W.B., Hubert H., Lew E.A. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham Study. Am. Heart J. 1983; 105 (2): 311–315.
4. Shelley R., Salpeter M.D. Cardiorespective beta blocker use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: An evidence-based approach to standards of care. Cardiovasc. Rev. Rep. 2003; 24 (11): 564–572.
5. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И., Мусеев В.С. Применение селективного β -адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2000; 9: 42–44.
6. Цветкова О.А. Безопасность лечения селективным β -блокатором – метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2003; 2 (6): 58–61.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. The updated 2007. 109.
8. Dussier D., Bravo M.-L., Iacono P., on Behalf of the MISTRAL Study Group. Tiotropium reduces COPD exacerbations: the MISTRAL study Eur. Respir. J. 2004; 24 (Suppl. 48): 513s, abstr. 3203.
9. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Одышка: механизмы развития, оценка и лечение. Пособие для врачей. М.; 2002. 1–25.
10. Середа В.П., Шарова Н.В., Филиппов А.Е., Свистов А.С. Современные подходы к лечению хронических обструктивных заболеваний легких у больных ИБС. Вестн. Рос. Воен. мед. акад. 2005; 13 (2): 181–188.
11. Зимин Ю.В., Верещагина Л.В., Козлова Л.И. Функция внешнего дыхания при впервые возникшей стенокардии и при длительно текущей ишемической болезни сердца. Клини. мед. 1990; 68 (2): 69–74.
12. Козлова Л.И., Бузунов Р.В., Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение. Тер. арх. 2001; 3: 27–32.
13. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al. Cardioselective-blockers in patients with reactive airway disease: A meta-analysis. Ann. Intern. Med. 2002; 137: 715–725.

Информация об авторах

Федотов Петр Алексеевич – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории сердечной недостаточности ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова Росмедтехнологий"; тел. / факс: (812) 552-86-91; e-mail: drheart@mail.ru

Ситникова Мария Юрьевна – д. м. н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией сердечной недостаточности ФГУ "ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова Росмедтехнологий"; тел. / факс: (812) 552-86-91; e-mail: drsitnikova@mail.ru

Шапорова Наталья Леонидовна – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины), проф. кафедры госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 347-56-37; e-mail: shapnl@mail.ru

Марченко Валерий Николаевич – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел. / факс: (812) 234-54-51; e-mail: marchvn@mail.ru

Поступила 09.04.10

© Коллектив авторов, 2011

УДК [616.24-036.12-06:616.12-008.46]-085.22