

*На правах рукописи*

**Абдрахманова Гузель Мажитовна**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
СОСТОЯНИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ  
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук**

**Уфа – 2010**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Научный руководитель:** Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Загидуллин Шамиль Зарифович**

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор  
**Зулкарнеев Рустэм Халитович**

**Официальные оппоненты** доктор медицинских наук, профессор  
**Назифуллин Виль Лутфиевич,**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Исхаков Эдуард Робертович**

**Ведущая организация:** Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится 22 декабря 2010 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.03 при ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

Автореферат разослан 20 ноября 2010 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Г.Х. Мирсаева**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются лидирующими причинами заболеваемости и смертности в мире. ХОБЛ является важной социально-значимой проблемой современной пульмонологии и здравоохранения в целом, и к 2020 году будет занимать пятое место в структуре заболеваемости и третье место в структуре смертности среди всех болезней (Чучалин А.Г., 2007).

Прогноз заболевания наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Погорелов В.Н., Денисова С.В., 2009). Риск сердечно-сосудистой смерти у больных ХОБЛ составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев (Huart L. et al., 2005). В то же время, у пациентов с ХОБЛ частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем при обострении только самой ХОБЛ (Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., 2008). ХОБЛ также является независимым фактором риска развития ИБС наряду с возрастом, курением, дислиппротеидемией, артериальной гипертензией (Кароли Н.А., Ребров А.П., 2007; Tockman M.S. et al., 1995).

Лечение больных ХОБЛ в сочетании с ИБС представляет определенные трудности, поскольку попытки активного медикаментозного воздействия на одно заболевание сопряжены с реальной угрозой ятрогенного обострения другого заболевания (Клестер Е.Б., Шойхет Я.Н., 2009). В частности, применение  $\beta_2$ -агонистов приводит к повышенному риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ, одним из которых является тахикардия – сильный независимый фактор риска развития ИБС, а также фатального инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечно-сосудистой и общей смертности (Salpeter S.R. et al., 2004). В то же время,  $\beta$ -блокаторы – препараты выбора при лечении ИБС – способны усиливать бронхиальную обструкцию и ухудшать течение ХОБЛ (Matera M.G. et al., 2009). В связи с этим, актуальным становится выбор лекарственной терапии для лечения пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС. Все вышеизложенное является предпосылкой для проведения дальнейших исследований, направленных на изу-

чение состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем и оптимизацию фармакотерапии ХОБЛ с сопутствующей ИБС.

**Цель исследования.** Определить особенности клинико-функционального состояния кардиореспираторной системы и комплексной фармакотерапии у больных с обострением ХОБЛ в сочетании с ИБС, как основы оценки эффективности действия блокатора f-каналов ивабрадина на сердечный ритм для повышения безопасности бронхолитической терапии  $\beta_2$ -агонистами короткого действия у этой категории больных ХОБЛ.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту, структуру ИБС и ее проявления у больных с обострением ХОБЛ.

2. Изучить особенности клинико-функционального состояния кардиореспираторной системы и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с обострением ХОБЛ с сопутствующей ИБС.

3. Исследовать особенности фармакотерапии при обострении ХОБЛ с сопутствующей ИБС в условиях реальной клинической практики.

4. Оценить протективное влияние I<sub>f</sub>-блокатора ивабрадина на вариабельность и ускорение синусового ритма, как проявление побочного действия ингаляционного бронхолитика короткого действия сальбутамола у больных с обострением ХОБЛ в сочетании с ИБС.

**Научная новизна.** Установлено, что частота сердечных сокращений и вариабельность сердечного ритма являются высокоинформативными показателями интегральной оценки кардиореспираторной системы у больных с обострением ХОБЛ с сопутствующей ИБС. У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС определяются повышенные значения частоты сердечных сокращений и среднего давления в легочной артерии по сравнению с больными ХОБЛ без ИБС, также они в 1,5 раза чаще нуждаются в экстренной госпитализации.

В большинстве случаев ишемия миокарда у больных ХОБЛ с ИБС протекает в безболевой форме и частота развития ишемии у данных больных увеличивается с повышением толерантности к физической нагрузке.

В реальной клинической практике наличие ИБС у пациента с обострением ХОБЛ существенно повышает требования к безопасности бронхолитической терапии, вследствие этого ограничивается применение  $\beta_2$ -адреномиметиков, ксантинов и существенно увеличивается доля комбинированных ингаляционных препаратов, содержащих  $\beta_2$ -адреномиметик и М-холинолитик.

Ивабрадин эффективно нивелирует побочное положительное хронотропное действие сальбутамола на сердечно-сосудистую систему, не влияя на артериальное давление и показатели бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС.

**Научно-практическая значимость.** Полученные данные о гиподигности ИБС у больных ХОБЛ, а также высокая распространенность безболевого ишемии миокарда у этой категории больных являются основанием для расширения объема функциональной диагностики ИБС при ХОБЛ с обязательным применением суточного мониторирования ЭКГ.

Развитие легочной гипертензии, хронического легочного сердца и существенное снижение толерантности к физической нагрузке на поздних стадиях ХОБЛ могут маскировать клинико-функциональные проявления сопутствующей ИБС, что не должно ограничивать активную терапию ИБС у этой категории больных ХОБЛ.

Результаты фармакотерапии госпитализированных пациентов ХОБЛ с сопутствующей ИБС являются основанием для разработки специальных клинических рекомендаций по фармакотерапии пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС.

Полученные данные по эффективности ивабрадина в предупреждении ускорения синусового ритма, вызванного ингаляцией  $\beta_2$ -агониста короткого действия сальбутамола, позволяют повысить безопасность бронхолитической терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Диагноз ИБС в качестве сопутствующего заболевания весьма часто, в 1/3 случаев, встречается среди больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ. ИБС имеет следующую структуру: 40–50% случаев – постин-

фарктный кардиосклероз, 21–33% – стабильная стенокардия, 19–29% – аритмии. Частота и структура основных проявлений ИБС не зависит от стадии ХОБЛ. В клинической практике имеет место существенная гиподиагностика стабильной стенокардии напряжения у больных ХОБЛ.

2. ИБС у значительной части больных ХОБЛ протекает скрыто, при суточном мониторинговании ЭКГ процент эпизодов «немой» ишемии миокарда достигает 80%. На поздних стадиях ХОБЛ оказывает маскирующее действие на клинику ИБС вследствие существенного снижения толерантности к физической нагрузке.

3. Нарушение сердечной деятельности возникает уже на ранних стадиях ХОБЛ при относительно сохранной функции внешнего дыхания и толерантности к физической нагрузке, и проявляется увеличением частоты сердечных сокращений и существенным снижением показателей вегетативной регуляции сердечного ритма. По мере прогрессирования ХОБЛ и развития хронического легочного сердца эти изменения существенно нарастают. Частота сердечных сокращений является высокоинформативным показателем для интегральной оценки кардиореспираторной системы у больных с обострением ХОБЛ в сочетании с ИБС.

4. Наличие сопутствующей ИБС у больных ХОБЛ вследствие тесных кардиореспираторных взаимодействий существенно повышает требования к безопасности бронхолитической терапии при обострении заболевания и в реальной клинической практике ограничивает применение бронхолитиков из группы ксантинов и  $\beta_2$ -агонистов.

5. Одним из перспективных подходов к повышению безопасности бронхолитической терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС является применение препаратов, нормализующих учащенный сердечный ритм. В частности, I<sub>f</sub>-блокатор ивабрадин эффективно нивелирует побочное положительное хронотропное действие сальбутамола на сердце, не влияя на показатели артериального давления и бронхиальной проходимости.

**Апробация работы.** Основные положения работы были доложены и обсуждены на Республиканской итоговой научно-практической конференции молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» с междуна-

родным участием (Уфа, 2008, 2010), XIX и XX Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2009, 2010), XVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010), ежегодных конгрессах Европейского респираторного общества (2009,2010). Диссертационная работа обсуждена на заседании проблемной комиссии по внутренним болезням ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава» (Уфа, 2010).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных ВАК.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 120 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 19 рисунками и 9 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** В исследовании принимали участие пациенты ХОБЛ, получившие стационарное лечение по поводу обострения заболевания в пульмонологическом отделении многопрофильной городской клинической больницы № 21 г. Уфы в 2007–2009 гг. (табл. 1).

Критерии включения: клинически установленный диагноз ХОБЛ I–IV стадий, наличие или отсутствие сопутствующей клинически установленной ИБС, стенокардии напряжения ФК I–III.

Критерии исключения: потребность в интенсивной терапии, проведение искусственной вентиляции легких, потребность в длительной оксигенотерапии и наличие тяжелой сопутствующей патологии – сахарного диабета, инфаркта миокарда в остром или подостром периоде, мерцательной аритмии, тромбоэмболии легочной артерии, язвенной болезни, туберкулеза и онкологических заболеваний.

Обследование проводилось через 8 часов после приема лекарственных препаратов короткого действия и курения, через 24 часа после приема пролонгированных препаратов, через 1,5 часа после еды.

## ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

| Название исследования  | Дизайн исследования  | Группы  | Определяемые показатели   |
|--|--|---|---|
| 1. Анализ частоты, структуры ИБС и ее проявлений у госпитализированных больных ХОБЛ  | Ретроспективное, сплошное, наблюдательное                                      | 1. ХОБЛ – 355 чел.<br>2. ХОБЛ с ИБС – 147 чел.<br>Всего 502 человека  | Число больных ХОБЛ с ИБС; клинические варианты ИБС у больных ХОБЛ   |
| 2. Особенности клинико-функционального состояния и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с обострением ХОБЛ в сочетании с ИБС  | Проспективное, наблюдательное  | 1. ХОБЛ I–II – 15 чел.<br>2. ХОБЛ III–IV – 35 чел.<br>3. ХОБЛ I–II+ИБС – 16 чел.<br>4. ХОБЛ III–IV+ИБС – 14 чел.<br>5. Группа контроля – 16 чел.<br>Всего 96 человека | ОФВ <sub>1</sub> , ЧСС, АД, СДЛА, вариабельность сердечного ритма; – наличие ишемии миокарда у больных ХОБЛ с ИБС, SpO <sub>2</sub> , толерантность к физической нагрузке |
| 3. Сравнительный анализ фармакотерапии при обострении ХОБЛ у пациентов без установленного и с установленным диагнозом ИБС в качестве сопутствующего заболевания в условиях реальной клинической практики | Ретроспективное, сплошное, наблюдательное                                      | 1. ХОБЛ – 355 чел.<br>2. ХОБЛ с ИБС – 147 чел.  | ОФВ <sub>1</sub> , ЖЕЛ и ЧСС до и после лечения обострения ХОБЛ   |
| 4. Исследование влияния ивабрадина на сердечный ритм и функцию внешнего дыхания у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС при проведении острой ингаляционной пробы с сальбутамолом                             | Проспективное, перекрестное, рандомизированное по порядку назначения препарата | Больные ХОБЛ с ИБС – 30 чел., группы:<br>1. Сальбутамол;<br>2. Сальбутамол+ивабрадин.   | ЧСС, SpO <sub>2</sub> , АД, ОФВ <sub>1</sub> , ЖЕЛ, ВСР, одышка по шкале Borg, капнография (PetCO <sub>2</sub> )  |

В работе использованы общеклинические методы исследования, рентгенография грудной клетки, электрокардиография; спирография проводилась с помощью автоматизированного прибора «ЭТОН-01» (Болгария) с оценкой  $ОФВ_1$ , ЖЕЛ, Тиффно в % от должных величин; эхокардиография осуществлялась на аппарате «GE Vingmed Sistem five» (США) с оценкой СДЛА и толщины правого желудочка; толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста с 6-минутной ходьбой с регистрацией показателей ЧСС (уд/мин) и  $SpO_2$  (%) исходно, на третьей минуте и в конце пробы. ЧСС и  $SpO_2$  измерялись с помощью пульсоксиметра «WristOx 3100» (NONIN, США). Динамика одышки оценивалась по визуально-аналоговой шкале Borg. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводилось пациентам ХОБЛ с сопутствующей ИБС с помощью кардиорегистратора ЭКЗК-01 (ДНКиК) «Холтер-ДНК», Россия. Изучались изменения сегмента ST, длительность ишемии и количество ее эпизодов за период записи ЭКГ. Проявлением ишемии считались подъем или смещение сегмента ST более 0,1 мВ длительностью не менее 1 минуты (Макаров Л.М., 2000).

Вегетативная регуляция сердечного ритма исследовалась с помощью программно-аппаратного комплекса «Респикард 1.3». Изучали временные (SDNN, CVNN, MRSSD) и спектральные параметры вариабельности сердечного ритма ( $P_{total}$ , LF, HF, HF%, LF/HF).

Статистические методы: нормальность выборки оценивалась с помощью анализа гистограммы распределения величин асимметрии и эксцесса. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовался t-критерий Стьюдента для независимых и парных выборок, угловое преобразование Фишера для процентных величин. Для исследования статистической взаимосвязи наблюдений применялся корреляционный анализ по Спирмену. Для коррекции множественных сравнений использовался метод FDR (False discovery rate) (Benjamini Y., Hochberg Y., 1995). Достоверными считались различия с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследований и обсуждение.** ИБС регистрировалась у 147 (29,3%) пациентов ХОБЛ и встречалась одинаково часто, независимо от стадии ХОБЛ. При изучении структуры клинических форм ИБС у больных ХОБЛ с различной

степенью тяжести (рис. 1) установлено, что наиболее распространенной формой ИБС являлся постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) и встречался у каждого второго пациента ХОБЛ с сопутствующей ИБС, независимо от тяжести течения ХОБЛ.

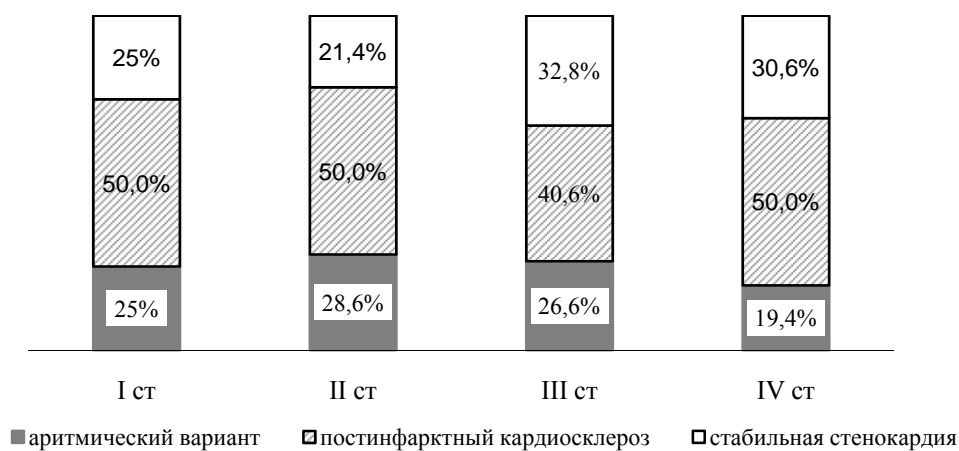


Рис. 1. Структура ИБС на различных стадиях ХОБЛ

Аритмический вариант ИБС и стенокардия напряжения встречались одинаково часто – в 20–33% случаев, соотношение случаев ПИКС и стенокардии/аритмии – 0,66. В эпидемиологическом исследовании Л.А. Бокерия и др. (2003) показано, что стабильная стенокардия напряжения отмечалась у 41,2% больных, ПИКС – у 28,3% больных, соотношение ПИКС и стенокардии напряжения – 1,47. Указанные различия в структуре ИБС можно объяснить тем, что диагностика ПИКС требует существенно меньших затрат, в большинстве случаев достаточно данных анамнеза и проведения ЭКГ. В то же время, для диагностики стенокардии напряжения необходимо проводить дополнительные исследования, такие как проба с физической нагрузкой, фармакологические пробы, суточное мониторирование ЭКГ, коронароангиография. Указанные факторы могут служить причиной гиподиагностики ИБС у больных ХОБЛ, в частности, стабильной стенокардии напряжения. Следует отметить, что, несмотря на сравнимые возрастные и функциональные показатели, у пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС наблюдались повышенные уровни ЧСС и СДЛА (табл. 2), также эти пациенты в 1,5 раза чаще нуждались в экстренной госпитализации по сравнению с пациентами ХОБЛ без ИБС.

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
ПАЦИЕНТОВ ХОБЛ И ХОБЛ И ИБС

| Показатели                  | ХОБЛ<br>(n=355) | ХОБЛ и ИБС (n=147) |
|-----------------------------|-----------------|--------------------|
| Возраст                     | 63,2±0,6        | 68,4±0,7           |
| Курение, пачка/лет          | 43,0±1,2        | 47,2±2,1           |
| экстренная госпитализация:  | 43,1%           | 63,9%*             |
| ЧСС, уд/мин                 | 89,2±0,9        | 98,2±2,3*          |
| СДЛА, мм рт. ст.            | 23,6±0,5        | 32,4±1,6*          |
| ОФВ <sub>1</sub> , % должн. | 36,1±0,8        | 36,7±1,2           |
| САД, мм рт. ст.             | 144,7±0,8       | 145,2±1,5          |
| ДАД, мм рт. ст.             | 88,8±0,5        | 90,7±1,0           |

**Примечание.** Данные представлены как  $M \pm m$ ; \* – достоверность различий между группами  $p < 0,05$ .

При изучении уровня ЧСС выявлено, что тахикардия (ЧСС > 100 уд/мин) наблюдалась достоверно чаще у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС ( $p < 0,001$ ). Ранее установлено, что величина ЧСС обратно пропорциональна продолжительности жизни до уровня 50 уд/мин (Levine H.J., 1997). Статистически значимое повышение смертности от всех причин наблюдается уже при ЧСС 77–79 уд/мин (Маколкин В.И., Зябрев Ф.Н., 2006). Полученные результаты показывают, что 70,5% больных ХОБЛ и 77% – ХОБЛ с ИБС имеют ЧСС > 80 уд/мин, находясь в зоне повышенного риска развития ИБС и смерти от всех причин.

Анализ записи суточного мониторирования ЭКГ больных ХОБЛ с ИБС показал, что большинство (88,7%) зарегистрированных эпизодов ишемии миокарда являлись безболевыми. Типичный коронарный синдром наблюдался только у 11,3% исследуемых.

Оценка толерантности к физической нагрузке в группе ХОБЛ с ИБС показала, что интенсивность субъективных ощущений одышки при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) была значимой ( $p < 0,001$ ) и одинаковой как в группе ХОБЛ

I–II+ИБС, так и в группе ХОБЛ III–IV+ИБС, составив, соответственно,  $1,9\pm 0,4$  и  $2,0\pm 0,5$  баллов по шкале Borg (1982). Значения ЧСС в ходе 6-МШТ повысились на 25% относительно исходного уровня ( $p<0,05$ ), максимальные значения ЧСС наблюдались по окончании теста. Значимое снижение сатурации кислорода ( $SpO_2$ , %) на 5% от исходного уровня отмечено у больных тяжелой формой ХОБЛ.

Выявлены положительные корреляции результатов 6-МШТ (рис. 2) с количеством эпизодов ишемии миокарда ( $r=0,44$ ;  $p=0,01$ ) и с величиной  $ОФВ_1$  ( $r=0,44$ ;  $p=0,01$ ) и отрицательные – с выраженностью одышки по шкале MRC ( $r=-0,5$ ;  $p=0,004$ ).

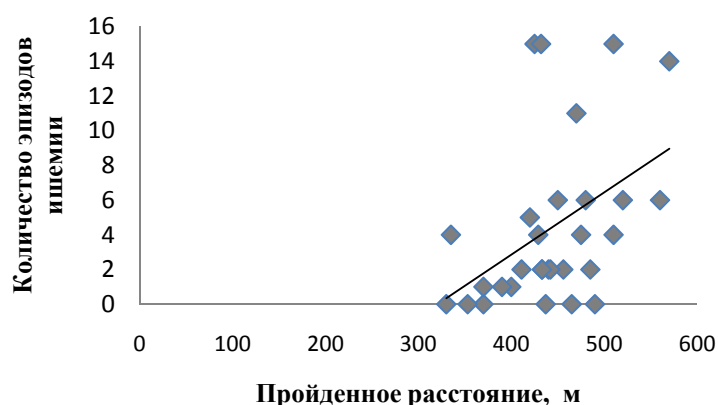
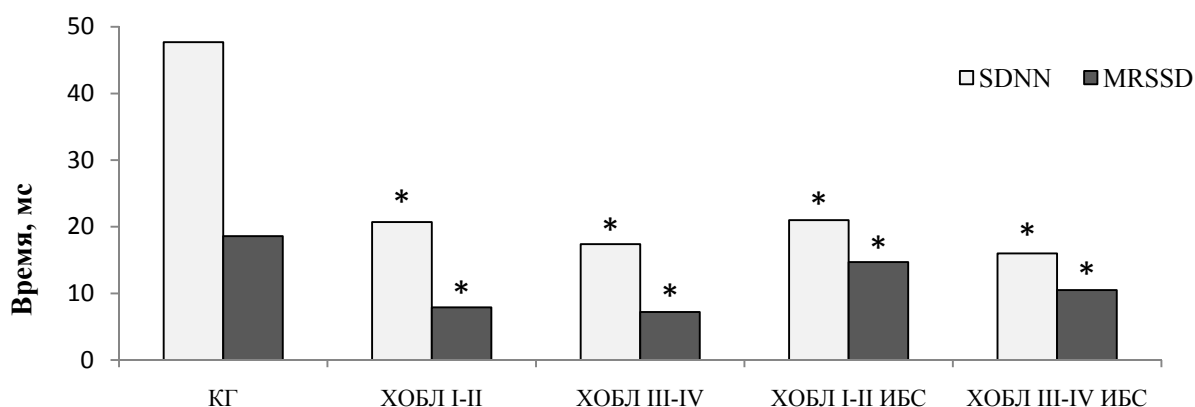


Рис. 2. Корреляционная зависимость частоты ишемии миокарда с расстоянием, пройденным во время 6-минутного шагового теста ( $r=0,44$ ;  $p=0,01$ )

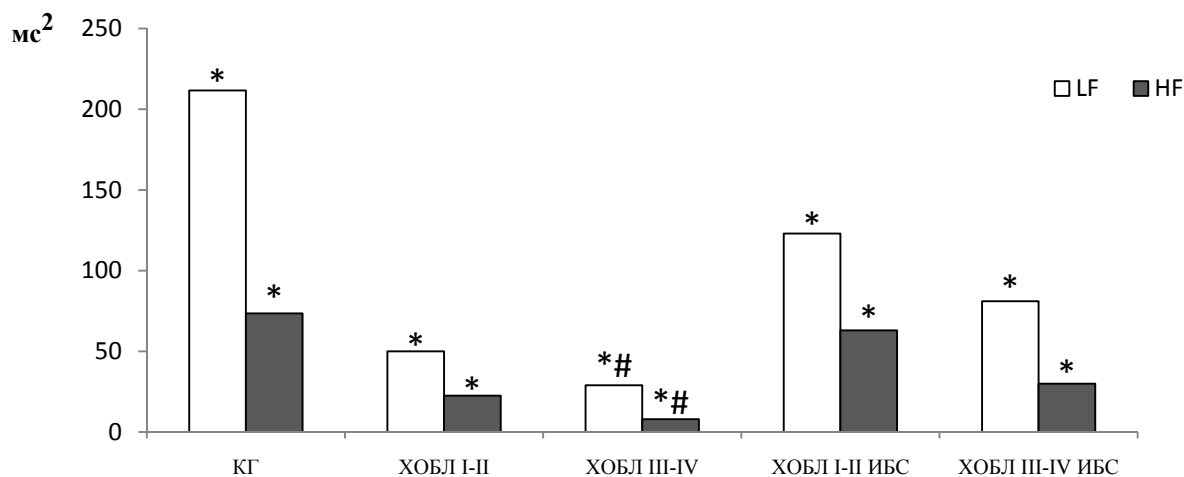
Уже на ранних стадиях ХОБЛ проявляются существенные нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма (рис. 3).



\* – достоверность различий с группой контроля,  $p<0,05$

Рис. 3. Временные показатели variability сердечного ритма у больных ХОБЛ, ХОБЛ с ИБС и группы контроля

Установлено, что при значимом увеличении ЧСС во время обострения ХОБЛ резко снижены показатели variability сердечного ритма, что отражает существенные нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма по типу гиперсимпатикотонии и вегетативной блокады (рис. 4).



\* – достоверность различий с группой контроля;  $p < 0,05$ ;

# – достоверность различий с группой ХОБЛ I–II

Рис. 4. Спектральные показатели variability сердечного ритма у больных ХОБЛ, ХОБЛ с ИБС и группы контроля

С увеличением степени тяжести ХОБЛ отмечается почти трехкратное снижение мощности высокочастотного компонента спектра (HF) в группе ХОБЛ без ИБС, что свидетельствует об ослаблении парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему. Соответственно, индекс симпатической активности (LF/HF) оказался достоверно выше у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ. Следует отметить, что средние значения показателей ВСР больных ХОБЛ в сочетании с ИБС несколько превышали значения ВСР больных ХОБЛ без сопутствующей ИБС. Возможно, это связано с тем, что больным ХОБЛ с ИБС проводилась активная кардиотропная терапия, включая антагонист кальция верапамил.

Корреляционный анализ зависимости ЧСС от функции внешнего дыхания и параметров ЭхоКГ показал отрицательную связь средней силы ЧСС с ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,001$ ) и ЖЕЛ ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ) и положительную связь средней силы с толщиной стенки правого желудочка сердца ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,03$ ). Полученные данные согласуются

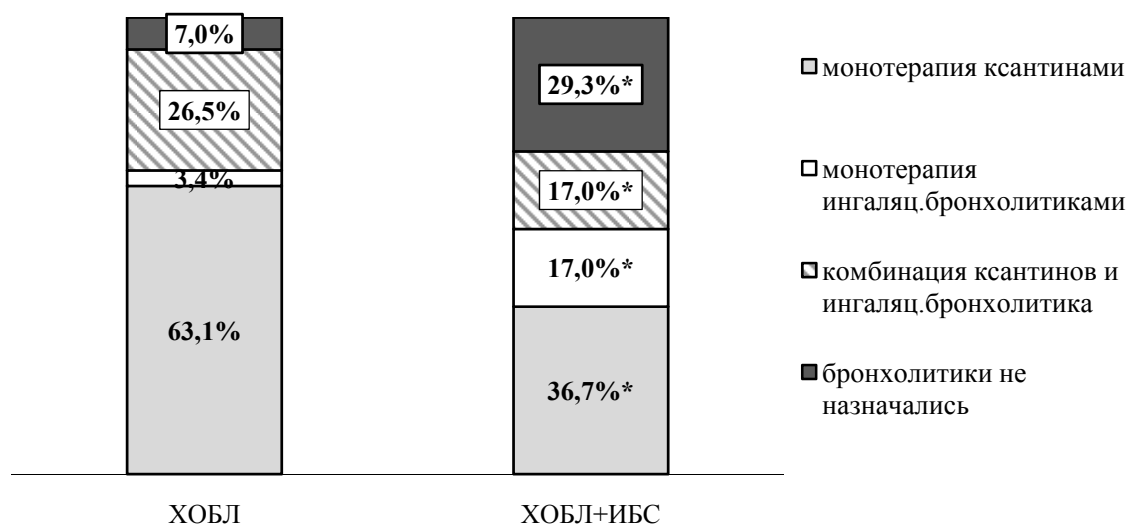
с результатами исследования D. Brasil Santos и С.А. de Assis Viegas (2009), которые выявили отрицательную корреляционную связь между  $ОФВ_1$  и уровнем ЧСС в покое у пациентов с ХОБЛ (Brasil Santos D., de Assis Viegas С.А., 2009).

Выявленная нами средняя отрицательная связь СДЛА с  $ОФВ_1$  ( $r=-0,4$ ;  $p<0,01$ ) и ЖЕЛ согласуется с исследованием В.В. Голошубиной (2007). При изучении взаимозависимости уровня СДЛА с параметрами кардиореспираторного паттерна установлены отрицательные корреляции СДЛА с высокочастотным (HF) компонентом ВСР ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ) и положительные – со средней скоростью вдоха  $V_{ti}/T_i$  ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ). Таким образом, чем выше значения СДЛА, тем ниже уровень активности парасимпатического звена регуляции сердечного ритма и тем выше «респираторный драйв», являющийся компенсаторной реакцией, направленной на поддержание альвеолярной вентиляции во время обострения ХОБЛ (Caruana-Montado V. et al., 2000). «Респираторный драйв» взаимосвязан с ЧСС ( $r=0,35$ ;  $p<0,05$ ) и с индексом симпатической активности LF/HF ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ), что отражает повышение «респираторного драйва» при усилении симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему. В группе больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС ( $n=30$ ) у всех исследуемых наблюдается гипокапния ( $PetCO_2 < 35$  мм рт. ст.), что является фактором риска вазоспазма и тахикардии.

Тесные кардиореспираторные взаимоотношения при ХОБЛ оказывают существенное влияние на структуру бронхолитической терапии обострения ХОБЛ с сопутствующей ИБС в реальной клинической практике. Анализ назначений бронхолитических средств показал, что наличие ИБС значительно ограничивало проведение бронхолитической терапии – 29% больным ХОБЛ с ИБС она не проводилась (рис. 5). Доля пациентов из группы ХОБЛ, не получивших бронхолитическую терапию, была значительно ниже и не превышала 7%.

Монотерапия ингаляционными бронхолитиками была более распространена у пациентов ХОБЛ с ИБС ( $p<0,001$ ), в то время как в группе ХОБЛ ингаляционные бронхолитики нередко сочетались с энтеральным или парентеральным приемом ксантинов. В обеих группах в составе ингаляционной терапии наиболее часто, в 80% случаев, использовался комбинированный препарат фе-

нотерол/ипратропия бромид (Беродуал), реже применялся холинолитик ипратропия бромид – в 12–13% случаев. В единичных случаях, и только в группе ХОБЛ, назначались  $\beta_2$ -агонисты короткого действия. Возможно, это связано с тем, что они способны повышать частоту сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 9 ударов в минуту после ингаляции одной дозы препарата (Salpeter S.R. et al., 2004). Данный эффект может неблагоприятно влиять на течение ИБС, повышая потребность миокарда в кислороде.



\* – достоверность различий между группами,  $p < 0,05$

Рис. 5. Структура бронхолитической терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС

При изучении структуры бронхолитической терапии у больных ХОБЛ с различными формами ИБС выявлено, что монотерапия ксантинами назначалась в 2 раза реже больным ХОБЛ с тяжелыми формами ИБС (ПИКС и аритмический вариант) в сравнении с больными ХОБЛ со стенокардией напряжения. Больным ХОБЛ с ПИКС несколько чаще назначалась монотерапия ингаляционными бронхолитиками (рис. 6).

Установлено, что наиболее значимым фактором, ограничивающим проведение бронхолитической терапии у больных ХОБЛ является наличие аритмической формы ИБС, 50% больным данной группы бронхолитики не назначались.

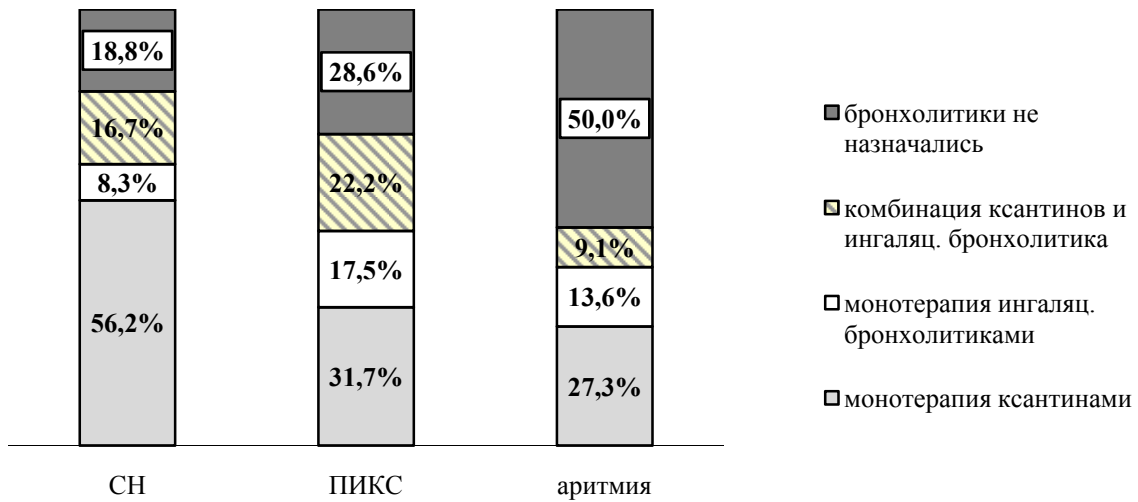


Рис. 6. Структура бронхолитической терапии у больных ХОБЛ с различными формами ИБС; \* –  $p < 0,05$

В группе ХОБЛ с ИБС чаще назначались сердечно-сосудистые препараты. Нитраты назначались в 7,4 раза чаще, чем в группе ХОБЛ без ИБС, ингибиторы АПФ – в 1,7 раза, препараты калия и магния – в 1,5 раза, диуретики – в 3 раза чаще и сердечные гликозиды – в 2 раза чаще. С целью коррекции тахикардии и артериальной гипертензии в 60% случаев в обеих группах назначался антагонист кальция верапамил, как больным ХОБЛ, так и ХОБЛ с ИБС. Таким образом, тахикардия является существенным фактором, взаимосвязанным с тяжелым течением ХОБЛ и, в то же время, влияющим на проведение фармакотерапии при обострении заболевания. Актуальным является коррекция тахикардии с целью снижения потребности миокарда в кислороде, уменьшения частоты приступов стенокардии, снижения давления в легочной артерии и улучшению качества жизни пациента (Оганов Р.Г., Фомина И.Г., 2004).

С целью изучения влияния ивабрадина на сердечный ритм и функцию внешнего дыхания у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС проведена острая комбинированная фармакологическая проба с 400 мкг сальбутамола и 5 мг ивабрадина. Исходные значения ЧСС, АД и показателей функции внешнего дыхания в группах «Сальбутамол» (С) и «Сальбутамол+ивабрадин» (С+И) исходно не отличались между собой (табл. 3).

ДИНАМИКА ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И АД  
ПОСЛЕ ИНГАЛЯЦИИ САЛЬБУТАМОЛА И КОМБИНАЦИИ  
САЛЬБУТАМОЛА И ИВАБРАДИНА

| Показатели                    | Сальбутамол     |                 |                | Сальбутамол+ивабрадин |                 |                |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------------|-----------------|----------------|
|                               | исходно         | после           | $\Delta 1$     | исходно               | после           | $\Delta 2$     |
| САД,<br>мм рт. ст.            | 131,3 $\pm$ 3,1 | 131,7 $\pm$ 3,2 | 0,3 $\pm$ 1,9  | 133,3 $\pm$ 3,1       | 131,3 $\pm$ 3,8 | -2,0 $\pm$ 2,8 |
| ДАД,<br>мм рт.ст.             | 82,2 $\pm$ 1,8  | 80,8 $\pm$ 2,1  | -1,3 $\pm$ 1,3 | 81,7 $\pm$ 2,0        | 80,3 $\pm$ 1,9  | 1,3 $\pm$ 1,5  |
| ОФВ <sub>1</sub> , %<br>долж. | 49,4 $\pm$ 4,3  | 56,1 $\pm$ 4,1  | 7,0 $\pm$ 1,4* | 50,0 $\pm$ 4,3        | 56,1 $\pm$ 4,4  | 6,4 $\pm$ 1,8* |
| ЖЕЛ, %<br>долж.               | 66,7 $\pm$ 5,8  | 68,8 $\pm$ 3,8  | 2,1 $\pm$ 3,6  | 63,4 $\pm$ 4,0        | 72,6 $\pm$ 4,1  | 9,1 $\pm$ 2,9* |
| Одышка<br>по Borg,<br>баллы   | 1,6 $\pm$ 0,3   | 0,9 $\pm$ 1,1   | 0,6 $\pm$ 0,1  | 1,7 $\pm$ 0,3         | 0,7 $\pm$ 0,2   | -1,0 $\pm$ 0,2 |
| SpO <sub>2</sub> , %          | 96,0 $\pm$ 0,4  | 96 $\pm$ 2,5    | -0,4 $\pm$ 0,2 | 96,0 $\pm$ 0,5        | 96,0 $\pm$ 0,5  | -0,1 $\pm$ 0,4 |

\* – достоверность различий прироста показателей в группе,  $p < 0,05$

Ингаляция сальбутамола вызвала положительный прирост ОФВ<sub>1</sub> в группе С на 7% (4,2; 9,8) должн.,  $p < 0,01$ , в группе С+И – на 6,4% (2,8; 10,0) должн. ( $p < 0,01$ ). Величины прироста ОФВ<sub>1</sub> между группами статистически не различались ( $p = 0,5$ ).

В группе С после ингаляции сальбутамола отмечен положительный прирост ЧСС (рис. 7) в среднем на 4,4 (0,8; 8,0) уд/мин. ( $p = 0,03$ ). В группе С+И наблюдалось статистически значимое уменьшение ЧСС на -4,3 (-7,9; -0,7) уд/мин. ( $p = 0,03$ ). При оценке различий между группами прирост ЧСС в группе С существенно превышал величину прироста в группе С+И,  $p < 0,001$ .

Артериальное давление и показатели вегетативной регуляции сердечного ритма в ходе проб существенно не изменились и не отличались между группами. Таким образом, ивабрадин эффективно снижает ЧСС, не влияя на показатели бронхиальной проводимости и артериального давления.

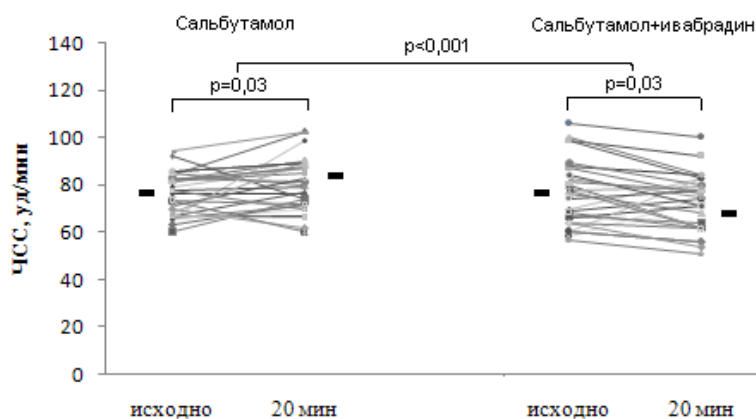


Рис. 7. Динамика ЧСС после ингаляции сальбутамола и ингаляции сальбутамола на фоне приема ивабрадина

## ВЫВОДЫ

1. Частота ИБС среди больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ составляет 29,3% и не зависит от стадии ХОБЛ. Наиболее частой формой ИБС у данных больных является постинфарктный кардиосклероз – 40–50% случаев, реже встречается стенокардия напряжения – 21-33% и аритмия – 19–29%. Высокая распространенность тяжелых форм ИБС обусловлена гиподиагностикой ИБС среди больных ХОБЛ.

2. У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС при сопоставимости с больными ХОБЛ таких показателей, как возраст, индекс курения, объем форсированного выдоха за первую секунду и артериальное давление, установлена повышенная экстренная госпитализация, а также более высокие среднее давление в легочной артерии и частота сердечных сокращений.

3. ИБС у значительной части больных ХОБЛ протекает скрыто: в 65% случаев отмечается безболевая ишемия миокарда, в 23,7% – эпизоды ишемии сопровождаются появлением или усилением одышки и лишь в 11,3% случаев отмечается типичный коронарный синдром (болевая форма). Средняя частота ишемии миокарда составила 4,4 эпизода и средняя продолжительность – 57,9 минут.

4. На поздних стадиях ХОБЛ оказывает маскирующий эффект на клинические проявления ИБС вследствие существенного снижения толерантности

к физической нагрузке. Физическая нагрузка приводит к значимому снижению сатурации кислородом у больных с тяжелым течением ХОБЛ, увеличению ЧСС и одышки. У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС отмечается положительная корреляционная связь результата 6-минутного шагового теста с частотой развития ишемии миокарда и величиной  $ОФВ_1$  и отрицательная связь – с выраженностью одышки по шкале MRC.

5. Нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма проявляются уже на ранних стадиях ХОБЛ и тесно взаимосвязаны с развитием хронического легочного сердца и тяжелых респираторных нарушений. У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма проявляются выраженной симпатикотонией и ослаблением парасимпатических влияний на сердечный ритм.

6. Фармакотерапия больных ХОБЛ в сочетании с ИБС характеризуется ограничением бронхолитической терапии у 30% пациентов данной группы. Структура бронхолитической терапии характеризуется ограничением применения ксантинов и увеличением доли ингаляционных бронхолитиков. Реальная клиническая практика повышает требования к безопасности бронхолитической терапии и направлена на комплексную кардиореспираторную терапию ХОБЛ, которая включает назначение антагониста кальция верапамила 60% больным с обострением ХОБЛ, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей ИБС.

7. У пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС ивабрадин эффективно нивелирует побочное положительное хронотропное действие сальбутамола на сердечно-сосудистую систему, не влияя на показатели бронхиальной проходимости, капнографии и вариабельность сердечного ритма.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Учитывая высокую частоту ИБС и безболевого ишемии миокарда у пациентов ХОБЛ для своевременной диагностики нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы рекомендуется проводить суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, пробу с физической нагрузкой пациентам ХОБЛ с ускоренным сердечным ритмом или тахикардией.

2. Для повышения точности оценки функционального состояния кардиореспираторной системы у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС рекомендуется проводить исследование вегетативной регуляции сердечного ритма.

3. При комплексной диагностики тяжести обострения ХОБЛ рекомендуется использовать величину ЧСС в качестве интегрального показателя кардиореспираторных нарушений.

4. В комплексной терапии обострения ХОБЛ рекомендуется применять ивабрадин с целью коррекции тахикардии и повышения безопасности проводимой терапии.

5. Для определения индивидуальной чувствительности к ивабрадину рекомендуется проводить острую комбинированную фармакологическую пробу с сальбутамолом и ивабрадином.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Зулкарнеев, Р.Х. Оценка персистентности физиологических процессов / Р.Х. Зулкарнеев, Ш.З. Загидуллин, Н.Ш. Загидуллин, Г.М. Абдрахманова, Э.М. Зулкарнеева, Л.М. Каюмова // **Бюлл. Волгоградского науч. центра РАМН.** – 2008. – № 3. – С. 42–43.

2. Зулкарнеев, Р.Х. Влияние комбинации ивабрадина и сальбутамола на сердечный ритм у больных ХОБЛ и ИБС / Р.Х. Зулкарнеев, Г.М. Абдрахманова, Ш.З. Загидуллин, Н.Ш. Загидуллин // **Врач.** – 2010. – № 2. – С. 48–51.

3. **Абдрахманова, Г.М.** Анализ лекарственной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца / **Г.М. Абдрахманова**, Р.Х. Зулкарнеев, Ш.З. Загидуллин // **Мед. вестник Башкортостана.** – 2010. – № 4. – С. 10–16.

4. Травникова, Е.О. Частота сердечных сокращений как фактор риска смерти при остром коронарном синдроме / Е.О. Травникова, Н.Ш. Загидуллин, **Г.М. Абдрахманова** // Сб. матер. 73 Респ. итоговой научно-практич. конф. студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа. – 2008. – С. 59–61.

5. Загидуллин, Ш.З. Распространенность и основные тенденции заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания в РБ / Ш.З. Загидуллин, В.Х. Мустафина, Г.Ф. Зиннурова, У.Р. Фархутдинов Г.М. Баишева, Г.М. Абдрахманова, Р.Х. Зулкарнеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3. – № 5. – С. 59–61.

6. Зулкарнеев, Р.Х. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма при хронической обструктивной болезни легких / Р.Х. Зулкарнеев, **Г.М. Абдрахманова**, М.С. Арсланова, О.С. Усатова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3. – № 5. – С. 77–80.

7. Zulkarneev, R. Autonomic control of heart rate in patients with COPD recovering after exacerbation / R. Zulkarneev, Sh. Zagidullin, N. Zagidullin, G. Abdrahmanova // Eur.respir.J. – 2009. – Vol. 34. – Suppl. 53. – E3301.

8. Zulkarneev, R. Correction of posture impact on the volume calibration of impedance pneumography / R. Zulkarneev, Sh. Zagidullin, N. Zagidullin, G. Abdrahmanova // Eur.respir. J. – 2009. – Vol. 34. – Suppl. 53. – E3942.

9. Zulkarneev, R. Symbolic analysis of breathing rate dynamics / R. Zulkarneev, Sh. Zagidullin, N. Zagidullin, G. Abdrahmanova, E. Zulkarneeva / Eur.respir. J. – 2009. – Vol. 34. – Suppl. 53. – E4732.

10. **Абдрахманова, Г.М.** Особенности фармакотерапии обострений ХОБЛ при сопутствующей ишемической болезни сердца / **Г.М. Абдрахманова**, Р.Х. Зулкарнеев, Ш.З. Загидуллин // Сб. трудов XIX Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва. – 2009. – С. 384.

11. Зулкарнеев, Р.Х. Вегетативный контроль сердечного ритма у пациентов в ходе реабилитации после обострения ХОБЛ / Р.Х. Зулкарнеев, **Г.М. Абдрахманова**, Ш.З. Загидуллин, М.С. Арасланова // Сб. трудов XIX Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва. – 2009. – С. 382–383.

12. **Абдрахманова, Г.М.** Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца: анализ бронхолитической терапии при сочетанной патологии / **Г.М. Абдрахманова** // Сб. матер. 75-й Юбилейной Республи-

канской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа. – 2010. – С. 10–12.

13. **Абдрахманова, Г.М.** Сравнительный анализ лекарственной терапии больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС и без нее / **Г.М. Абдрахманова, Р.Х. Зулкарнеев, Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин** // Сб. матер. Российского нац. конгресса «Человек и лекарство». – Москва. – 2010. – С. 19.

14. **Абдрахманова, Г.М.** Частота сердечных сокращений как интегральный показатель оценки тяжести течения хронической обструктивной болезни легких / **Г.М. Абдрахманова** // VIII международная конференция «Роль природных факторов и туризма в формировании здоровья населения». – Уфа. – 2010.

15. **Абдрахманова, Г.М.** Особенности фармакотерапии пациентов с обострением ХОБЛ и сопутствующей ИБС / **Г.М. Абдрахманова, Р.Х. Зулкарнеев, Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин** // Сб. трудов XX Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва. – 2010. – С. 20.

16. **Абдрахманова, Г.М.** Оценка кардиореспираторных взаимоотношений у больных ХОБЛ / **Г.М. Абдрахманова, Р.Х. Зулкарнеев, Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин, М.С. Арасланова** // Сб. трудов XX Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва. – 2010. – С. 21.

17. **Абдрахманова, Г.М.** Влияние комбинации ивабрадина и сальбутамола на частоту сердечных сокращений / **Г.М. Абдрахманова, Р.Х. Зулкарнеев, Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин** // Сб. трудов XX Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Москва. – 2010. – С. 21.

**Абдрахманова Гузель Мажитовна**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
И ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.  
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»  
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел.: (347) 250-81-20; тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 18.11.2010 г.  
Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.  
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.  
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,5.  
Тираж 100. Заказ № 570.

