

УДК 616.127-084, 616.12-005.4+616.24-002.2-08

В. А. Абдуллаев, А. Б. Бахшалиев, Р. Н. Юсифов  
НИИ легочных болезней, г. Баку, НИИ кардиологии им. Дж. Абдуллаева, г. Баку

### ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Проведено изучение влияния длительного применения селективного бета - адреноблокатора в одно и то же время суток, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, во время или после еды - по 5 мг 1 раз в сутки. Было обследовано 58 больных (ХОБЛ+ИБС- 32 больных, ИБС- 26 больных), ведущей патологией у которых являлась ИБС, манифестировавшая стенокардией и/или нарушениями ритма сердца.

Всем больным диагноз ИБС был подтвержден инструментальными и биохимическими исследованиями. Хронотропная эффективность небиволола не вызвала сомнений. Подобранные дозы были достаточными для достижения целевой ЧСС и снижали ЧСС в покое на  $11,25 \pm 9,97$  уд./мин и при нагрузке. Выводы. Монотерапия небивололом позволяет нормализовать АД у большинства больных гипертонической болезнью 1-й и 2-й степени. Небиволол не вызывает развития ортостатической гипотензии, нарушений липидного и углеводного обмена, не влияет на показатели функции внешнего дыхания, в том числе у больных с ХОБЛ.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -адреноблокаторы, сочетание ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких.

Анализ данных в источниках литературы свидетельствует о высокой частоте сочетаний ИБС и ХОБЛ. Как свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований, заболевания сердечно-сосудистой системы - прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хронические обструктивные болезни лёгких (ХОБЛ), занимают в настоящее время «печальное» лидирующее положение среди причин нетрудоспособности и в структуре смертности [1].

Среди всех лекарственных средств, доказавших свое положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, бета-адреноблокаторы (бета-АБ) занимают лидирующие позиции у больных с артериальной гипертонией (АГ), ИБС (стенокардией, инфарктом миокарда), сердечной недостаточностью, тахикардиями. Они снижают риск и частоту сердечно-сосудистых осложнений, положительно влияют на клинические проявления заболевания и улучшают качество жизни больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при сочетанной патологии [2, 3, 4]. Получены данные, свидетельствующие о том, что бета-АБ при длительном приеме улучшают выживаемость и снижают риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОБЛ. На повышенную активность симпатической нервной системы и увеличение объема норэпинефрина при ХОБЛ указывает и то, что у пациентов с ХОБЛ выявлено снижение накопления сердечной мышцей метайодобензилгуанидина (аналога гуанетидина), более высокий период полувыведения из сердца и увеличенный уровень норэпинефрина в плазме. Соответственно,  $\beta$ -АБ за счет своего основного действия могут снижать повышенную адренергическую активность, имеющуюся при ХОБЛ [5, 7].

Таким образом,  $\beta$ -АБ- класс лекарственных средств, применение которого патогенетически оправдано у больных ХОБЛ [6, 8]. Однако известно, что, наряду с благоприятным влиянием на прогноз,  $\beta$  -АБ обладают важным и существенным недостатком - потенциально негативным влиянием на бронхиальную проходимость. Этот эффект детерминируется их воздействием на  $\beta_2$ -адренорецепторы и, следовательно, чем больше  $\beta_1$ -селективность, тем меньше побочные реакции [1, 2]. Коэффициенты селективности различных  $\beta$ -АБ представлены в табл. 1. Согласно результатам исследований *in vitro*, сила связывания небиволола с бета1-адренорецепторами превосходит силу связывания с бета2-адренорецепторами почти в 290 раз. По этому показателю препарат опережает другие представители группы  $\beta$ -АБ. Это способствует меньшему риску развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией бета 2-адренорецепторов (бронхоспазм, вазоконстрикция и т. д.).

Имеющиеся исследования подтверждают тот факт, что  $\beta$ -АБ с высокой селективностью имеют лучшую переносимость. Так, например, бисопролол через 8 недель лечения не изменял сопротивление дыхательных путей у больных с хроническими обструктивными болезнями легких

и/или бронхиальной астмой, в отличие от атенолола и метопролола, которые обладают меньшей кардиоселективностью.

Таблица 1

**Селективность  $\beta$ -АБ**

Препарат	Коэффициент селективности (отношение силы связывания с $\beta$ - адренорецепторами к силе связывания с $\beta$ 2- адренорецепторами)
Небиволол	288
Атенолол	15
Метопролол	25
Бисопролол	26
Пропранолол	1,9

Сходные данные получены S.S. Chatterjee при обследовании больных бронхиальной астмой: изменения бронхиальной проходимости на фоне приема 10 и 20 мг бисопролола достоверно не отличались от таковых на фоне плацебо, в то время как на фоне приема атенолола выявлено ухудшение бронхиальной проходимости [8].

Появление  $\beta$ -АБ III поколения небиволола, обладающего высокой  $\beta$ 1-селективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами, значительно расширяет возможности лечения у больных ХОБЛ. Имеется ряд работ, в которых оценивали эффективность и безопасность небиволола у больных с сочетанной патологией.

Так, например, у больных с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем (n=38) применение небиволола в дозе 2,5–5 мг в сутки однократно утром под контролем функции внешнего дыхания, уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) приводило к улучшению показателей центральной гемодинамики, уменьшению степени дисфункции эндотелия и микроциркуляторных расстройств. Лечение препаратом практически не влияло на показатели функции внешнего дыхания и не ухудшало бронхиальную проходимость [6, 9]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Судакова О.В., Минакова Э.В., в котором у больных ХОБЛ и сопутствующей АГ (n=32) на фоне приема небиволола ухудшения бронхиальной проходимости выявлено не было [2]. У 39 больных ИБС и сопутствующей ХОБЛ небиволол в дозе 2,5–5 мг также не ухудшал бронхиальную проходимость [6].

Эффективность и безопасность применения небиволола доказаны для разных категорий больных с ХОБЛ или БА, в частности, у лиц пожилого и старческого возраста, у больных с нарушениями ритма и пр. [1, 7, 11].

**Целью** работы было изучение эффективности рациональной фармакотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких.

**Материал и методы исследования.** Провели изучение влияния длительного применения селективного бета-адреноблокатора небиволола в одно и то же время суток, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, во время или после еды- по 5 мг 1 раз в сутки. Было обследовано 58 больных (ХОБЛ+ИБС- 32 больных, ИБС- 26 больных), ведущей патологией у которых являлась ИБС, манифестировавшая стенокардией и/или нарушениями ритма сердца, средний возраст -  $62,5 \pm 1,7$  лет.

Всем больным диагноз ИБС был подтвержден инструментальными исследованиями - стресс-ЭХО, ЭКГ-мониторирование, биохимические исследования - ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПВП. Наличие ХОБЛ диагностировали на основании данных опроса, анамнеза, физикального и инструментального исследования - анализ рентгеновское исследование органов грудной клетки, ФВД, исследования газов крови и насыщения крови кислородом, общего и биохимического исследования крови, анализа мокроты. У всех больных анамнез курения оценивался на основании предложенных ВОЗ показателей: индекс курящего человека и количество пачек/лет (табл. 2).

Таблица 2

**Характеристика больных по привычке табакокурения**

Показатели	Сочетание ИБС и ХОБЛ (n=32)	ИБС (n=26)
Индекс курящего человека	$308,6 \pm 44^*$	$157 \pm 20$
Пачка/лет	$39,1 \pm 6,4^*$	$10 \pm 1,9$

Примечания: \* $p < 0,05$  по сравнению с группой ИБС.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Хронотропная эффективность небиволола не вызывала сомнений. Подобранные дозы были достаточными для достижения целевой ЧСС и снижали ЧСС в покое на  $11,25 \pm 9,97$  уд./мин ( $p < 0,0022$ ). В равной степени хорошо небиволол

контролировал ЧСС при нагрузке. Максимальная ЧСС в ходе симптом-лимитированных проб на фоне терапии была меньше на  $15,58 \pm 9,15$  уд./мин ( $p < 0,0033$ ).

Не отмечено статистически значимого влияния препарата на бронхиальную проходимость: ОФВ1 составил  $2,09 \pm 0,98$  мл до начала лечения и  $2,59 \pm 1,14$  мл в его процессе. Толерантность к физической нагрузке также не ухудшалась, хотя и имела место тенденция к уменьшению пикового потребления кислорода (VO2 peak) -  $15,8 \pm 4,28$  и  $14,78 \pm 4,88$  ( $p < 0,09$ ), особенно в группе тяжелых больных (ХОБЛ III стадии) -  $12,77 \pm 3,81$  и  $10,79 \pm 4,92$  ( $p < 0,067$ ). Описанные изменения, по-видимому, объясняются малыми размерами выборки и естественной вариабельностью показателя, которая по данным литературы достигает 9% [5], а также, возможно, недостаточным усилием пациентов при повторном тестировании. В любом случае, параметры легочного газообмена, такие как минутная вентиляция, частота дыхания, дыхательный резерв, дыхательные эквиваленты по кислороду и углекислому газу, характеризующие экономичность внешнего дыхания достоверно не менялись и свидетельствовали о том, что прекращение нагрузки не было обусловлено легочными причинами (табл. 3).

Таблица 3

**Влияние Небиволола на параметры легочного газообмена у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС (M±m)**

Параметры	Исходные	Через 3 месяца	p
VE(вентиляция), л/мин	$44,07 \pm 14,27$	$42,33 \pm 17,31$	0,22
RR (частота дыхания), 1 мин	$29,01 \pm 6,62$	$30,08 \pm 9,38$	0,58
BR (дыхательный резерв), %	$32,12 \pm 19,38$	$49,77 \pm 16,06$	0,062

Таблица 4

**Динамика биоэлектрической активности сердца у больных ИБС и ХОБЛ в сочетании с ХОБЛ на фоне терапии метопрололом**

Показатели	ХОБЛ+ИБС (n=32)		ИБС (n=26)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС	$82,2 \pm 1,4$	$73,2 \pm 1,5$	$78,8 \pm 2,3$	$72,2 \pm 1,4$
Суточное количество наджелудочковых экстрасистол	$254,5 \pm 74,4$	$94,5 \pm 27,4$	$234,7 \pm 69,4$	$56,1 \pm 18,4$
Суточное количество желудочковых экстрасистол	$469,1 \pm 124,9$	$111,3 \pm 44,1$	$403,3 \pm 97,4$	$140,1 \pm 30,1$
Количество эпизодов депрессии сегмента VT за сутки	$2,35 \pm 0,43$	$0,95 \pm 0,22$	$2,31 \pm 0,51$	$0,88 \pm 0,28$
Общая продолжительность депрессии сегмента VT за сутки, мин	$11,5 \pm 2,54$	$2,95 \pm 0,76$	$10,38 \pm 2,69$	$1,88 \pm 0,69$

Таблица 5

**Влияние Небиволола на липидный спектр у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и у больных ИБС**

Показатели (ммоль/л)	ХОБЛ + ИБС (n=36)		ИБС (n= 26)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС	$5,6 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,4$
ТГ	$2,3 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,4$
ХС ЛПОНП	$1,0 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$
ХС ЛПВП	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1$	$0,95 \pm 0,2$

Анализ полученных данных свидетельствовал, что у 36 больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ и 26 больных с ИБС клинически существенно снизилась частота приступов стенокардии, по данным ЭКГ-мониторирования достоверно уменьшилось количество эпизодов депрессии сегмента ST и общая продолжительность депрессии сегмента VT. У пациентов с ИБС количество эпизодов депрессии сегмента VT за сутки уменьшилось с  $2,31 \pm 0,51$  до  $0,88 \pm 0,28$  ( $p < 0,01$ ), общая продолжительность депрессии - с  $10,38 \pm 2,69$  до  $1,81 \pm 0,69$  минут ( $p < 0,01$ ). Таким образом, нами было показано, что среднетерапевтические дозы небиволола, необходимые для эффективной терапии сердечнососудистой патологии, безопасны при ХОБЛ. Они не оказывают влияния на ОФВ1 и не ухудшают функциональных возможностей дыхательной системы при физической нагрузке. В группе больных ИБС в сочетании с ХОБЛ количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки уменьшилось с  $2,35 \pm 0,43$  до  $0,95 \pm 0,22$  ( $p < 0,01$ ), общая продолжительность депрессии - с  $11,5 \pm 2,54$  до  $2,95 \pm 0,76$  минут ( $p < 0,01$ ). Достоверно уменьшилось количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол за сутки, повысилась толерантность к физической нагрузке.

Чрезвычайно актуальным остается вопрос о достижении целевой ЧСС у больных ИБС. В большом количестве клинических и фармакоэпидемиологических исследованиях было показано, что очень часто бета-АБ используются в дозах, недостаточных для достижения целевой ЧСС у больных с сочетанной патологией. Актуальным остается оценка приверженности к лечению, выявление возможных причин отказа от приема  $\beta$ -АБ. Через 2-3 месяца после выписки из стационара на подобранной терапии 20 больных (46%) прекратили прием бета-АБ. Немотивированный отказ от терапии был у 3 больных. Ни у одного пациента с сопутствующей ХОБЛ не наблюдалось клинических признаков ухудшения бронхиальной проходимости, а также динамики показателей функции внешнего дыхания. Это логичный результат, если принять во внимание, что индекс кардиоселективности Небиволола является наивысшим среди всех известных бета-блокаторов и соответствует опубликованным данным [2, 5, 6, 10]. Не выявлено также ортостатических перепадов АД, что имеет существенное клиническое значение, особенно при лечении пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Отсутствие влияния на уровни общего холестерина и глюкозы в крови делает обоснованным применение Небиволола для лечения артериальной гипертензии у больных с гиперхолестеринемией и сахарным диабетом.

#### Заключение

Монотерапия небивололом позволяет нормализовать АД у большинства больных гипертонической болезнью 1-й и 2-й степени. На фоне терапии увеличивается тканевый кровоток, что подтверждает его сосудорасширяющее действие. Небиволол не вызывает развития ортостатической гипотензии, нарушений липидного и углеводного обмена, не влияет на показатели функции внешнего дыхания, в том числе у больных с ХОБЛ.

*Перспективой дальнейших исследований является разработка мероприятий, позволяющих нормализовать АД у большинства больных гипертонической болезнью.*

#### Список литературы

1. Задионченко В. С. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем кардиоселективными  $\beta$ -адреноблокаторами / В. С. Задионченко, А. М. Щикота, И. В. Погонченкова [и др.] // Русский мед. журнал. - 2007, № 4, С. 285–289.
2. Кадаева Д. А. Оценка эффективности и безопасности применения селективных  $\beta$ -адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста. / Д. А. Кадаева, К. А. Масуев, М. И. Ибрагимова // Пульмонология. - 2009, №5, С. 68–72.
3. Овчаренко С.И. Селективные  $\beta$ -адреноблокаторы (небиволол и метопролола сукцинат) в терапии больных артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности. / С.И. Овчаренко, И.В. Литвинова, В.И. Маколкин // Пульмонология. - 2008, № 3, С. 28–34.
4. Симонова Ж. Г. Оценка безопасности применения кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. / Ж. Г. Симонова, Е. И. Тарловская, А. К. Тарловский // Бюллетень СО РАМН № 3 (109), - 2003.
5. Судаков О. В. Использование  $\beta$ -блокаторов в гипотензивной терапии больных хроническими обструктивными болезнями легких. / О.В. Судаков, Э.В. Минаков // Журнал теоретической и практической медицины. - 2004, Т. 2. № 1, С. 30–33.
6. Шляхов У. И. Хроническая обструктивная болезнь легких. / У.И. Шляхов // Пульмонология, избранные вопросы. - 2001, № 2, С. 1–9.
7. Шилов А. М. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ. / А. М. Шилов, О. Ф. Тарасенко, А. О. Осия // Лечащий Врач. - 2009, № 7, С. 44–48.
8. Chatterjee S. S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. / S. S. Chatterjee // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1986, № 8. P. 74–77.
9. Chen J. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. / J. Chen, M.J. Radford, Y. Wang [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2001, Vol. 37, P. 1950–1956.
10. Dranseld M. T. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD / M.T. Dranseld, S.M. Rowe, J.E. Johnson [et al.] // Thorax. - 2008, Vol. 63, P. 301–305.
11. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol. / R. Dal Negro // Therapeutic advances in cardiovascular disease. - 2009, Aug, Vol. 3 (4), P. 329–334.
12. Jabbour A. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. / A Jabbour, P.S. Macdonald, A.M. Keogh [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2010, Apr 27, Vol. 55 (17), P. 1780–1787.

#### Рефераты

##### ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРИ ПОЄДНАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ХРОНІЧНОЇ ОБСТРУКТИВНОЇ ХВОРОБИ ЛЕГЕНЬ

Абдуллаев В. А., Бахшалиев А. Б., Юсифов Р. Н.

Провели вивчення впливу тривалого застосування селективного бета - адреноблокатора небіволу в один і

##### PERFORMANCE INDICATORS OF RATIONAL DRUG THERAPY WITH A COMBINATION OF CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abdullaev V. A., Bakhshaliyev A. B., Yusifov R. N.

Conducted a study of the effect of prolonged use of selective  $\beta$ - blockers nebivolol at the same time of day, with

той же час доби, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води, під час або після їди - по 5 мг 1 раз на добу. Було обстежено 58 хворих (ХОЗЛ + ІБС- 32 хворих, ІБС- 26 хворих), провідною патологією у яких була ІХС, маніфестувати стенокардією і/або порушеннями ритму серця. Всім хворим діагноз ІХС був підтверджений інструментальними та біохімічними дослідженнями. Хронотропні ефективність небі-во-лола не викликала сумнівів. Підібрані дози були достатніми для досягнення цільової ЧСС і знижували ЧСС у спокої на  $11,25 \pm 9,97$  уд. / Хв і при навантаженні. Висновки. Монотерапія небівололом дозволяє нормалізувати АТ у більшості хворих на гіпертонічну болізню 1-й і 2-го ступеня. Небіволол не викликає розвитку ортостатичної гіпотензії, порушень ліпідного та вуглеводного обміну, не впливає на показники функції зовнішнього дихання, у тому числі у хворих з ХОЗЛ.

**Ключові слова:**  $\beta$ -адреноблокатори, поєднання ішемічної хвороби серця і хронічної обструктивної хвороби легень.

Стаття надійшла 9.09.2015 р.

Рецензент Бобирьов В.М.

УДК 616-053.2

Ф. А. Абилова

Азербайджанський Медичинський Університет, г. Баку

## ЭНДОАЗАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ АДЕНОИДИТ

192 больных с диагнозом аденоидит были разделены на 4 группы. В первой группе в качестве местного лечения был использован октенисепт, во второй группе 1- % раствор диоксида, в третьей группе 10-20%- раствор сульфацила натрия. Четвертая группа была контрольной. До операции больным в полость носа были назначены 5%-раствор натрия бикарбоната, 0,18%-раствор адреналина и один из вышеуказанных антимикробных растворов.

Полученные результаты показали, что больным, которым до и после операции были назначены носовые капли, послеоперационный период по сравнению с контрольной группой протекал относительно благополучно и в течение года рецидивы заболевания встречались реже. Наряду с этим преимущества антибактериальных препаратов по отдельности не были выявлены, освобождение носа и носоглотки от слизистых выделений с применением антимикробных препаратов дали хороший лечебный эффект.

**Ключевые слова:** аденоидит, местная терапия, антимикробные препараты.

С развитием урбанизации и ухудшением экологии, влияние различных вредных факторов на здоровье ребенка приводит к снижению иммунной системы. В последствии этих явлений увеличиваются болезненные состояния организма, в том числе и у детей [1, 5]. Известно, что с вредными факторами окружающей среды сначала контактируют полость рта и носа, и первые ответные реакции на эти раздражители и возбудители появляются в носоглоточном и небных миндалинах. Во многих случаях эти явления проявляют себя как хронический процесс в виде аденоидита. Хронический аденоидит занимает значительное место в общей структуре патологии ЛОР органов у детей дошкольного возраста и младшего школьного возраста. Удельный вес аденоидита при заболеваниях верхних дыхательных путей от 20 до 56% [4, 7]. Хронический аденоидит по клиническим проявлениям характеризуется сравнительной стойкостью, а в отдельных случаях – малой обратимостью и рецидивированием патологического процесса [2, 3].

Проблемы лечения аденоидитов отчасти медициной решены. Распространенность этих явлений и беспокойство родителей, у которых, из-за болезни ребенка, качество жизни ухудшается, остаются актуальными на сегодняшний день. Частые болезни приводят к раздражительности, ухудшению работоспособности родителей и в конечном итоге эти явления приводят к резкому снижению жизненного тонуса, появляется чувство безысходности [6]. Больные дети с аденоидитом подвержены частым рецидивам, после аденотомии у них во многих случаях повторяются симптомы ринофарингита, что уменьшает успешность оперативного лечения. Вышесказанное доказывает актуальность лечения аденоидитов.