



П.Р. Герич, Р.І. Яцишин

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Потенційні можливості комбінації рофлуміласту і кверцетину в лікуванні загострення ХОЗЛ за поєднання з ІХС

Мета роботи — оцінити ефективність застосування комбінації препаратів рофлуміласту та кверцетину в складі базової терапії хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС).

Матеріали та методи. Обстежено 72 пацієнти із загостренням ХОЗЛ. Залежно від особливостей перебігу хвороби всі пацієнти були розділені на дві групи. В першу групу ввійшли 44 пацієнти із загостренням ХОЗЛ III ступеня, групи С, D при поєднанні з супутньою або коморбідною ІХС стабільною стенокардією напруги, I–II ФК. Другу групу склали 28 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ III ступеня, групи С, D з ізольованим перебігом. Залежно від вибору методу лікування пацієнти першої групи були розділені на дві підгрупи — основну підгрупу (26 хворих) і підгрупу порівняння (18 хворих).

Результати та обговорення. За результатами аналізу віддалених результатів лікування через 6 міс встановлено, що клінічне видужання (фаза ремісії) наступило у достовірно більшій кількості пацієнтів основної підгрупи — 21 (87,5 ± 8,2) % та тільки у 9 (50,0 ± 11,4) % хворих підгрупи порівняння ($p < 0,05$). У решти пацієнтів обох підгруп визначили наявність клінічного покращання (фаза неповної ремісії).

Висновки. Отже, наведені дані вказують на доцільність і ефективність включення рофлуміласту та корвітину до базової терапії у хворих із загостренням ХОЗЛ тяжкого ступеня при поєднанні зі стабільною стенокардією та при загрози дестабілізації її перебігу.

Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, рофлуміласт і кверцетин.

У науковій літературі активно обговорюють проблему збільшення кількості хворих із поєднанням ХОЗЛ і ІХС. Водночас дуже відрізняються дані щодо частоти такої асоціації хвороб. Вважають, що синтропія їх становить від 13,2 до 83,7 % [1, 11, 14]. Така розбіжність у статистичних показниках, з одного боку, вказує на підбір неоднорідних груп дослідження, а з другого — на складність діагностики поєднаної кардіореспіраторної патології (КРП). Водночас аналіз дослідження поєднаного перебігу ХОЗЛ і ІХС у вітчизняній літературі недостатній [6].

У великих епідеміологічних дослідженнях продемонстровано, що провідною причиною летальності хворих на ХОЗЛ є не дихальна недостатність, як традиційно вважали, а серцево-

судинні ефекти, що й визначає актуальність згаданої проблеми [12]. Припускають, що персистуюче запалення, характерне для ХОЗЛ, є вагомим внеском у патогенез серцево-судинних захворювань, зокрема ІХС. На сьогодні доведено, що локальний запальний процес у хворих на ХОЗЛ ініціює системну запальну реакцію, яка веде до прогресування бронхіального ремоделювання, зниження легеневої функції і підвищення ризику маніфестації позалегенових захворювань, передусім з боку серцево-судинної системи [5]. Механізми поєднаного перебігу ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань складні. Більшість науковців схильна вважати, що в разі, коли ІХС розвивається пізніше, через 3–5 років від початку ХОЗЛ, то її слід розглядати як один із системних ефектів ХОЗЛ [3]. Прихильники цієї концепції звертають увагу на чіткий зв'язок

дестабілізації перебігу ІХС із загостреннями ХОЗЛ [2, 10].

У останні роки ведуть пошуки медикаментозних засобів, які б дали змогу ефективно контролювати перебіг ІХС у хворих на ХОЗЛ. Разом із тим вибір лікарських препаратів, які рутинно використовують для лікування ІХС, обмежений за супутнього ХОЗЛ. Останні дослідження застосування протизапальних засобів і препаратів із кардіопротективною та імуномодельовальною дією довели позитивний вплив на перебіг ІХС і нормалізацію окремих маркерів як локального, так і системного запалень. Водночас такі роботи поодинокі, а результати цих досліджень потребують аналізу та систематизації, особливо за поєднання з КРП.

Мета роботи — оцінка ефективності застосування комбінації препаратів рофлуміласту і кверцетину в складі базової терапії хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця і їхнього впливу на клінічну симптоматику та електрофізіологічні показники серцево-судинної системи у хворих із загрозою дестабілізації перебігу стабільної стенокардії напруження.

Матеріали та методи

Обстежено 72 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ. Діагноз і стадію ХОЗЛ встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження стандартизації медичної допомоги при ХОЗЛ» та за положеннями, сформульованими в документі GOLD, 2013 [7, 13]. У всіх хворих встановлено тяжкий перебіг захворювання.

Клініко-інструментальні характеристики структурних змін серця і функціональних порушень із боку серцево-судинної системи оцінювали відповідно до Наказу № 436 МОЗ України від 03.07.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» та згідно з чинними рекомендаціями Української асоціації кардіологів України (2009) [8].

Для кількісної оцінки тяжкості загострення ХОЗЛ використано шкалу виразності основних клінічних ознак за бальною системою Ю.Л. Куніциної і Е.І. Шмельова [9].

Залежно від особливостей перебігу хвороби всіх пацієнтів розподілено на дві групи. До першої увійшли 44 пацієнти із загостренням ХОЗЛ III ступеня, групи С, D за поєднання із супутньою або коморбідною ІХС, стабільною стенокардією напруження, I–II ФК. У 24 пацієнтів встановлено ІХС I ФК, у 20 — II ФК. У 18 пацієнтів із поєднаною КРП діагностовано дестабілізацію перебігу стенокардії напруження або безбольової ішемії міокарда.

Другу групу склали 28 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ III ступеня, групи С, D з ізолюваним перебігом. До контрольної групи увійшли 28 практично здорових осіб (ПЗО), подібних за статтю та віком. Проміжний аналіз результатів дослідження зроблено після закінчення стаціонарного етапу лікування, кінцевий — після 6 міс. Вік хворих першої групи коливався від 32 до 69 років, у середньому ($59,8 \pm 5,6$) року. Вік хворих з ізолюваним перебігом ХОЗЛ був у межах 30–68 років, у середньому ($57,1 \pm 8,3$) року.

Залежно від вибору методу лікування пацієнтів другої групи розподілено на дві підгрупи — основну (26 хворих) і порівняння (18 хворих). Пацієнти основної підгрупи отримували додатково до загальноприйнятого лікування комбінацію препаратів рофлуміласту і корвітину. Хворим підгрупи порівняння призначали тільки базову терапію при ХОЗЛ і стандартну протиішемічну при ІХС.

Рофлуміласт призначали всім хворим з ізолюваним перебігом ХОЗЛ III ступеня у фазу загострення по 500 мг/добу з подальшим переходом на підтримувальну дозу протягом 6 міс. Пацієнтам основної підгрупи з ознаками дестабілізації перебігу ІХС протягом перших 4–5 діб внутрішньовенно крапельно додатково вводили модулятор метаболізму азоту оксиду корвітин (біофлавоноїд кверцетину) за спеціальною схемою, рекомендованою Фармкомітетом України (1995). У 1-шу добу його вводили тричі шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 15–20 хв: у момент госпіталізації, через 2 і 12 год по 0,5 г 10 % препарату, розчиненого в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. На 2-гу і 3-тю доби корвітин вводили двічі по 0,5 г з інтервалом 12 год, на 4- і 5-ту — одноразово по 0,25 г. У подальшому призначали по 2 капсули (20 мг у одній капсулі) 3 рази на добу протягом усього періоду спостереження.

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою показників досліджували за допомогою спірометрії на апараті «СПРОКОМ» (Харків, Україна). Стадії дихальної недостатності (ДН) визначали за критеріями Ю.І. Фещенка і співавт. [11]. Ефективність перфузії міокарда оцінювали за змінами електрокардіограми (ЕКГ). Аналізували ЕКГ із найбільшою початковою елевациєю сегмента ST. Критерієм ефективності перфузії міокарда вважали зниження сегмента ST на 50 % початкової, при цьому порогову величину використовували для порівняння трьох кардіограм, знятих на початку дослідження та на 60- і 180-й хвилинах після протиішемічної терапії.

Статистичну обробку результатів і розрахунки показників проводили за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2000 і ста-

Таблиця 1. Електрокардіографічні показники у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ III ступеня за поєднання з ІХС I—II ФК за результатами ДМ ЕКГ на час госпіталізації (М ± m)

Показник	Хворі з поєднаною КРП (n = 44)	
	ХОЗЛ + стенокардія напруження (n = 26)	ХОЗЛ + дестабілізація перебігу стенокардії напруження (n = 18)
ДТІМ, хв	34,5 ± 2,1	36,7 ± 2,6
Кількість ЕБІМ	3,7 ± 0,1	4,3 ± 0,2*
Кількість ЕББІМ	2,2 ± 0,14	2,8 ± 0,16*
Кількість таблеток нітрогліцерину на добу	2,68 ± 0,09	3,74 ± 0,24*
ЧСС, за 1 хв	103,3 ± 5,2	108,3 ± 3,6
SaO ₂ , %	96,12 ± 0,46	93,42 ± 0,19*

Примітка. * Вірогідність різниці показників ($p < 0,05$ — $< 0,001$) між групами.

Таблиця 2. Показники ДМ ЕКГ у хворих на ХОЗЛ за поєднання з ІХС (М ± m)

Показник	ХОЗЛ + стенокардія напруження (n = 26)	ХОЗЛ + дестабілізація перебігу стенокардії напруження (n = 18)
Кількість епізодів ішемічної депресії сегмента ST за добу	5,82 ± 0,40	6,41 ± 0,70
Середня тривалість ішемічної депресії сегмента ST за добу, хв	34,53 ± 2,1	36,71 ± 2,6
Максимальне зниження сегмента ST, мм	1,39 ± 0,06	1,59 ± 0,09

тистичної програми SPSS (версія 11, США). Визначали середні значення (М), стандартне відхилення (Sd), стандартну похибку середньої величини (m). Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Статистично значущу різницю результатів визначали за рівня $p < 0,05$.

Етична сторона. Особлива етична експертиза не була потрібна. Від усіх учасників отримано письмову інформовану згоду. Дослідження схвалено науковою комісією ІФНМУ, а контроль здійснював комітет за моніторингом даних і безпеки. Протокол дослідження затверджено на засіданні етичної комісії ІФНМУ.

Результати та обговорення

Аналіз результатів клінічного обстеження свідчить, що у пацієнтів з поєднаною КРП на час госпіталізації зберігалися напади стенокардії, причому кількість больових епізодів ішемії міокарда у хворих із загрозою дестабілізації перебігу стенокардії напруження була у 1,16 разу вірогідно більшою порівняно із хворими зі стабільною стенокардією напруження ($p < 0,05$). За даними ДМ ЕКГ, добова тривалість ішемії міокарда (ДТІМ) в обох групах не перевищувала 40 хв, а різниця показників була невірогідною ($p > 0,05$; табл. 1).

Основним чинником, який сприяє поширенню безбольової форми ішемії при ХОЗЛ у поєднанні з ІХС, на думку багатьох клініцистів, є хронічна гіпоксія, яка підвищує поріг больової

чутливості, оскільки за поєднаної КРП міокард не отримує достатньої кількості кисню внаслідок як справжньої коронарогенної ішемії, так і гіпоксемії, а отже, стосовно міокарда спостерігається змішаний (циркуляторний і гіпоксемічний) тип гіпоксії.

У табл. 2 наведено результати досліджень, які характеризують наявність і виразність ішемії міокарда.

Отже, середня тривалість ішемічної депресії сегмента ST за добу у хворих із загостренням ХОЗЛ за поєднання зі стабільною стенокардією становила (34,53 ± 2,1) хв і була в 1,06 разу невірогідно меншою порівняно з показниками пацієнтів із загрозою дестабілізації перебігу стенокардії напруження ($p > 0,05$). Кількість епізодів ішемічної депресії сегмента ST за добу у пацієнтів із загрозою дестабілізації перебігу ІХС становила (6,41 ± 0,70) разу і була вірогідно більшою, ніж у хворих зі стабільною стенокардією напруження, в яких кількість епізодів ішемічної депресії сегмента ST за добу становила в середньому (5,82 ± 0,40) разу ($p > 0,05$). Максимальне зниження сегмента ST у хворих із загостренням ХОЗЛ III ст. у поєднанні зі стабільною стенокардією становило (1,59 ± 0,09) мм і було невірогідно більшим порівняно з таким у хворих із загрозою дестабілізації перебігу ІХС ($p > 0,05$). Разом із тим у жодного хворого не виявлено на ЕКГ (проба від'ємна) діагностично значимої депресії сегмента ST (понад 2 мм від ізолінії). У 4 (13,79 %) пацієнтів із загрозою дестабілізації перебігу ІХС встановлено косовисхідне зміщен-

Таблиця 3. Динаміка клініко-функціональних показників у хворих на ХОЗЛ III ступеня у фазу загострення в поєднанні з ІХС I—II ФК на тлі різних схем терапії (M ± m)

Показник	ПЗО (n = 28)	Хворі на ХОЗЛ + ІХС (n = 44)			
		Основна підгрупа (n = 26)		Підгрупа порівняння (n = 18)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кашель, бали	—	2,72 ± 0,25	1,98 ± 0,12*	2,79 ± 0,38	1,36 ± 0,26°
Продукція харкотиння, бали	—	2,76 ± 0,38	1,22 ± 0,26*	2,86 ± 0,86	0,73 ± 0,52°
Задихка, бали	—	2,55 ± 0,22	1,93 ± 0,13*	2,69 ± 0,39	1,60 ± 0,24°
Сухі хрипи, бали	—	2,47 ± 0,38	1,63 ± 0,26	2,58 ± 0,66	0,82 ± 0,32°
ЖЄЛ, %	94,64 ± 2,61	68,52 ± 2,64	76,23 ± 4,01	66,52 ± 3,02	78,16 ± 3,42°
ФЖЄЛ, %	96,82 ± 4,32	58,36 ± 1,30	66,24 ± 2,38*	55,64 ± 2,96	69,32 ± 3,18°
ОФВ ₁ , %	92,81 ± 2,26	51,24 ± 1,04	54,61 ± 1,28*	44,94 ± 2,84	58,32 ± 3,02°
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	95,95 ± 4,28	67,42 ± 4,01	81,22 ± 4,64*	64,26 ± 3,23	84,05 ± 4,88°
МОШ ₂₅ , %	71,61 ± 2,08	26,00 ± 2,24	31,22 ± 2,38	30,18 ± 2,68	34,46 ± 2,42
МОШ ₅₀ , %	61,68 ± 1,93	18,42 ± 2,08	22,60 ± 2,14	22,56 ± 2,28	26,84 ± 2,36
МОШ ₇₅ , %	46,82 ± 1,44	21,16 ± 1,42	24,24 ± 2,26	25,84 ± 2,36	29,66 ± 2,98

Примітка. * Вірогідність різниці показників ($p < 0,05$ — $< 0,001$) основної підгрупи до та після лікування; ° вірогідність різниці показників ($p < 0,05$ — $< 0,001$) підгрупи порівняння до та після лікування (тут і далі).

ня сегмента ST. При цьому спостерігалася субмаксимальна ЧСС у межах 106,2—110,8 за 1 хв, що дало змогу пояснити це зміщення сегмента ST тахікардіальним синдромом із ознаками ішемії міокарда. Частота і тривалість епізодів депресії сегмента ST у хворих із загрозою дестабілізації перебігу ІХС були вірогідно вищими ($p = 0,0013$). Отже, загострення ХОЗЛ може значною мірою впливати на розвиток ішемії міокарда, яка може спричинити несприятливі серцеві події.

Результати дослідження респіраторних симптомів і спірографічних показників наведено у табл. 3.

Зменшення кашлю спостерігалася у 12 (46,0 %) пацієнтів з групи базової терапії і у 11 (61,11 %) з групи застосування рофлуміласту та корвітину ($p < 0,05$). Виділення харкотиння гнійного характеру в межах 30—50 мл виявлено у 11 (42,3 %) хворих, які отримували базову терапію, і тільки у 6 (33,33 %), яким призначали рофлуміласт та корвітин ($p < 0,05$). У пацієнтів із загостренням ХОЗЛ у поєднанні зі стабільною стенокардією, які отримували базову терапію, зменшилися задихка на 24,32 % ($p < 0,01$), кількість ангінозних нападів за тиждень на 57,8 % ($p < 0,001$) і використання сублінгвально нітрогліцерину на 57,4 % ($p < 0,001$). Водночас у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ у поєднанні із загрозою дестабілізації перебігу ІХС, які отримували рофлуміласт і корвітин у складі базової терапії, зменшилися виразність задихки на 40,53 % ($p < 0,01$), кількість ангінозних нападів за тиждень на 61,0 % ($p < 0,001$) і використання сублінгвально нітрогліцерину на 64,3 % ($p < 0,001$). Кількість хрипів над легеньми на 7-му добу лікування у

хворих обох груп мала тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

Метод лікування знайшов відображення в показниках ФЗД. Зокрема, підвищення параметрів ФЖЄЛ і ОФВ₁ у пацієнтів підгрупи базової терапії у 1,06 разу ($p > 0,05$) і у 1,07 разу ($p < 0,05$) відповідно до початкових даних вказувало на тенденцію до поліпшення вентиляційної функції легень. Подібним чином змінювався індекс Тіфно, але різниця також не досягала ступеня статистичної вірогідності (див. табл. 3). Водночас зафіксовано високий коефіцієнт бронходилатації на 14-ту добу після лікування препаратами рофлуміласту і корвітину. Так, показник ОФВ₁ у пацієнтів підгрупи порівняння виріс від (44,94 ± 2,84) до (58,32 ± 3,02) % належних величин і був статистично вірогідним ($p < 0,01$). Подібним чином змінювалися параметри ФЖЄЛ — від (55,64 ± 2,96) до (69,32 ± 3,18) % належних величин ($p < 0,01$). Крім того, комплексна протизапальна терапія супроводжувалася зростанням швидкісних показників ФЗД (див. табл. 3), зокрема МОШ_{25–75} %, які були вірогідними у пацієнтів, котрі приймали комплексну терапію, у хворих же, що отримували базову терапію, вірогідної різниці не досягли.

Отже, всі параметри, які характеризують клінічну симптоматику та функціональну здатність легень, мали позитивну динаміку на кінець госпітального курсу лікування у пацієнтів, які отримували комплексну терапію. Основні з них, прийняті в практичній пульмонології, а саме: ОФВ₁ та індекс Тіфно, вірогідно збільшувалися.

Знизилася також частота ознак кардіалгічного синдрому і тахікардії. Під впливом комплексної

Таблиця 4. Вплив стандартної і комбінованої терапії ІХС у хворих із загостренням ХОЗЛ на електрофізіологічні показники за результатами ДМ ЕКГ після стаціонарного лікування ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХОЗЛ + ІХС (n = 44)			
	Основна підгрупа (n = 26)		Підгрупа порівняння (n = 18)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ДТІМ, хв	36,7 ± 2,6	11,3 ± 1,3*	34,5 ± 2,1	31,3 ± 2,3°
Кількість БЕІМ	4,7 ± 0,3	3,40 ± 0,22*	4,3 ± 0,4	3,4 ± 0,3
Кількість ЕБІМ	1,8 ± 0,07	1,6 ± 0,05*	1,9 ± 0,3	1,1 ± 0,2°
ЧФН, хв	8,9 ± 0,7	9,2 ± 0,6	9,1 ± 0,8	11,8 ± 0,5°

Таблиця 5. Антиішемічна активність комплексної терапії за результатами ВЕМ ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХОЗЛ + ІХС (n = 44)			
	Основна підгрупа (n = 26)		Підгрупа порівняння (n = 18)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Тривалість виконання навантаження до появи депресії ST на електрокардіограмі і/або нападу стенокардії, хв	7,11 ± 0,38	8,04 ± 0,48	7,28 ± 0,44	9,62 ± 0,61°
Сумарно виконана робота, Вт/хв	298,5 ± 15,8	346,4 ± 16,4*	288,3 ± 13,8	291,3 ± 15,1
Подвійний добуток, ум. од.	152,2 ± 6,4	173,4 ± 6,2*	146,2 ± 4,4	149,4 ± 4,6
Пікова ЧСС за 1 хв	117,4 ± 5,1	93,4 ± 4,4*	118,6 ± 3,5	114,3 ± 3,4
Піковий систолічний АТ, мм рт. ст.	158,3 ± 5,4	141,8 ± 3,2*	155,3 ± 5,9	148,4 ± 5,6
Піковий діастолічний АТ, мм рт. ст.	87,6 ± 2,61	84,6 ± 2,4	89,6 ± 2,41	86,6 ± 2,2

терапії помітно зменшилася кількість хворих із кардалгією, що, за даними ДМ ЕКГ, супроводжувалося вірогідним зменшенням на 23,3% епізодів зміщення сегмента ST на ≥ 1 мм ($p < 0,01$). До того ж під впливом комплексної терапії спостерігалися вірогідні зміни показників, які свідчать про антиішемічну дію препаратів (табл. 4). Так, за результатами дослідження ДМ ЕКГ, після стаціонарного лікування у хворих із комплексною терапією ДТІМ зменшилася від ($36,7 \pm 2,6$) до ($11,3 \pm 1,3$) хв ($p < 0,001$), а у пацієнтів підгрупи порівняння виразність антиішемічної дії стандартної терапії була значно меншою, що виявилось зниженням ДТІМ від ($34,5 \pm 2,1$) до ($31,3 \pm 2,3$) хв і не мало статистичної вірогідності ($p > 0,05$). У пацієнтів основної підгрупи помічено також вірогідне зменшення кількості больових епізодів ішемії міокарда (БЕІМ) за добу від ($4,7 \pm 0,24$) до ($3,4 \pm 0,22$), тобто на 27,66% ($p < 0,01$). У цієї ж групи пацієнтів знизилася частота «німих» епізодів кардалгії, а саме епізодів безбольової ішемії міокарда (ЕБІМ), на 31,58% ($p < 0,01$). Поряд зі зменшенням частоти больових і безбольових епізодів ішемії міокарда і сумарної тривалості ішемії міокарда виявилася тенденція до зменшення ступеня депресії сегмента ST від ($1,6 \pm 0,77$) до ($0,9 \pm 0,38$) мм ($p < 0,01$; див. табл. 4).

Підрахунок суми позитивних відхилень сегмента ST від ізолінії під час аналізу ЕКГ свід-

чить, що застосування рофлуміласту та корвітіну супроводжувалося вірогідним зменшенням суми позитивних відхилень ST більш значуще, ніж у хворих, які отримували тільки базову та стандартну терапію, тобто поліпшувалися процеси перфузії міокарда. Водночас відсутність збільшення сум позитивних відхилень ST у підгрупі порівняння (на відміну від основної) протягом періоду призначення препаратів загальноприйнятої терапії ІХС засвідчує обмеження процесів перфузії міокарда.

Ми проаналізували результати тестів із диференційованим фізичним навантаженням (ВЕМ) окремо у хворих основної підгрупи і порівняння (табл. 5). Показник часу виконання навантаження до появи депресії інтервалу ST на електрокардіограмі і/або нападу стенокардії зріс у пацієнтів, які отримували комплексну терапію, від ($7,28 \pm 0,44$) до ($9,62 \pm 0,61$) хв, тобто на 29,39%, і був статистично вірогідним ($p < 0,01$), водночас як у хворих, які отримували загальноприйняту терапію, час виконання навантаження збільшився тільки на 5,2%, що не мало статистичної вірогідності ($p > 0,05$).

Подібним чином відреагував також інший важливий показник антиішемічної активності на призначення комбінації препаратів рофлуміласту і кверцетину, а саме сумарно виконана робота. У хворих основної підгрупи він підвищився на 26,8% — від ($298,5 \pm 15,8$) до ($346,4 \pm$

$\pm 16,4$) Вт, і був статистично вірогідним ($p < 0,05$). Різниця ж показника сумарно виконаної роботи у хворих з підгрупи порівняння становила тільки $(3,30 \pm 1,3)$ Вт, що не мало статистичної вірогідності ($p > 0,05$). Окрім того, виявлено різновекторні зміни ще одного важливого показника виконаної роботи — подвійного добутку. Як видно із даних табл. 5, показник подвійного добутку у пацієнтів основної підгрупи зріс від $(152,2 \pm 6,4)$ до $(173,4 \pm 6,2)$ ум. од., тобто на 13,9 %, і був статистично вірогідним ($p < 0,05$), водночас як у хворих з підгрупи порівняння підвищення цього показника становило тільки 2,18 % і було статистично невірогідним ($p > 0,05$).

Встановлено статистично вірогідні зміни пікового систолічного тиску під час лікування комбінацією препаратів рофлуміласту і кверцетину — від $(158,3 \pm 5,4)$ до $(141,8 \pm 3,2)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), водночас як у пацієнтів з підгрупи порівняння показник систолічного АТ на піку навантаження був статистично невірогідним і становив $(148,4 \pm 5,6)$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Подібним чином реагували й показники діастолічного АТ (див. табл. 5).

Збільшення часу педалювання у пацієнтів основної підгрупи порівняння становило 27,5 % і було статистично вірогідним ($p < 0,05$), водночас у хворих із підгрупи порівняння зміни тривалості педалювання були статистично невірогідні ($p > 0,05$). Ймовірно, це можна пояснити тим, що за відносно невеликої кількості пацієнтів у цій групі 3 хворих не досягли рівня болю або змін на ЕКГ, а припинили педалювання через утому. Загалом середня тривалість госпіталізації пацієнтів, яким призначали комплексну терапію, була вірогідно меншою і становила $(12,7 \pm 0,5)$ доби порівняно з $(14,4 \pm 0,6)$ доби у групі базової терапії ($p < 0,05$). Отже, можна припустити, що механізми протиішемичної та антиангінальної дії комплексної терапії певним чином пов'язані із впливом на гемодинаміку, а ще більше — з поліпшенням перфузії міокарда. Комбінація рофлуміласту і кверцетину сприятливо впливає на перебіг поєднаної КРП. Так, ми вперше продемонстрували можливість поліпшення ефективності лікування стенокардії напруження, яку діагностовано у хворих із загостренням ХОЗЛ, зокрема із загрозою дестабілізації її перебігу, не шляхом застосування нового антитромботичного лікарського препарату, що може мати побічні ефекти, а за рахунок комбінації препаратів із протизапальною дією та кардіопротекторними властивостями, які забезпечують успішну перфузію міокарда.

За даними аналізу наслідків лікування через 6 міс встановлено, що клінічне видужання (фаза

ремісії) настало у вірогідно більшої кількості пацієнтів основної підгрупи — 21 ($87,5 \pm 8,2$) % та тільки у 9 ($50,0 \pm 11,4$) % хворих із підгрупи порівняння ($p < 0,05$). У решти пацієнтів обох підгруп зафіксовано клінічне поліпшення (фаза неповної ремісії).

Отже, наведені дані засвідчують доцільність і ефективність введення рофлуміласту і кверцетину до базової терапії у хворих із загостренням ХОЗЛ тяжкого ступеня в поєднанні зі стабільною стенокардією та в разі загрози дестабілізації її перебігу.

Висновки

1. Критеріями загрози дестабілізації перебігу супровідної ішемичної хвороби серця I–II функціонального класу у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень з тяжким перебігом є скарги на типовий біль за грудниною, нетиповий біль та еквівалент болю в стані спокою; посилення болю під час фізичного навантаження, послаблення його або зникнення після припинення навантаження та прийому нітрогліцерину; поєднання нападів типової стенокардії й безбольової ішемії міокарда з виразною задишкою, електрокардіографічними ознаками коронарної недостатності, які виявляють під час реєстрації ЕКГ в стані спокою або при стрес-ЕКГ (горизонтальна чи косонисхідна депресія сегмента ST понад 1 мм від ізолінії через 80 мс після точки J).

2. Застосування комбінації препаратів рофлуміласту і кверцетину у хворих на ХОЗЛ тяжкого ступеня в поєднанні з ішемичною хворобою серця сприяє підвищенню частоти успішної перфузії міокарда в разі загрози дестабілізації перебігу ІХС.

3. Введення до лікувального комплексу комбінації рофлуміласту і кверцетину на тлі базової терапії ХОЗЛ і стандартної терапії ІХС у хворих із загостренням ХОЗЛ тяжкого ступеня, яке перебігає як самостійно, так і в поєднанні зі стенокардією напруження, є патогенетично обґрунтованим і перспективним.

Перспективи подальших досліджень. Досліджень, присвячених аналізу динаміки клінічних виявів загострення ХОЗЛ у поєднанні з коморбідними кардіоваскулярними виявами та їх успішному лікуванню, на сьогодні недостатньо. Подальші дослідження впливу комбінації рофлуміласту і кверцетину в складі базової терапії на показники центральної гемодинаміки серця і легень, їхнє структурне ремоделювання та відновлення морфофункціонального стану клітин епітеліального вистелення бронхів і бронхоасоційованої лімфоїдної тканини будуть мати визначальне значення для оцінки ефективності й безпеки запропонованої комплексної терапії.

Список літератури

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОЗЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология.— 2008.— № 1.— С. 5–13.
2. Амосова К.М., Конопльова Л.Ф., Січінава Д.Ш. Особливості діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Укр. пульмонолог. журн.— 2009.— № 2.— С. 8–11.
3. Гаврисюк В.К. Системные проявления ХОЗЛ: особенности клиники, диагностики и лечения // Укр. пульмонолог. журн.— 2009.— № 2.— С. 7.
4. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— 2007.— 398 с.
5. Кароли Н.А., Орлова Е.Е., Маркова А.В., Ребров А.П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких // Тер. арх.— 2008.— № 3.— С. 20–23.
6. Мостовой Ю.М. ХОЗЛ: приглашение к дискуссии // Новости медицины и фармации.— 2008.— № 19 (261).— С. 6–8.
7. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження стандартизації медичної допомоги при ХОЗЛ»/ Міністерство охорони здоров'я України.— К., 2013.
8. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» // Наказ № 436 МОЗ України від 03.07.2006 р. / МОЗ України.— К., 2007.— 146 с.
9. Про затвердження формулярного довідника з використання лікарських засобів у пульмонології при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів // Новості медицини і фармации.— 2008.— № 21–22 (265–266).— С. 1–7.
10. Ташук В.К., Амеліна Т.М., Полянська О.С., Тихохід І.В. Основні механізми дестабілізації ішемічної хвороби серця при поєднаному перебігу з хронічним обструктивним захворюванням легень // Буковинський мед. вісн.— 2012.— Т. 16, № 3 (63), ч. 1.— С. 109–112.
11. Феценко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією // Укр. пульмонолог. журн.— 2009.— № 2.— С. 6–10.
12. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis // Thorax.— 2004.— Vol. 59.— P. 574–580.
13. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2013. Available from <http://www.goldcopd.com>.
14. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor of cardiovascular morbidity and mortality // Proc. Am. Thorax. Soc.— 2005.— Vol. 2.— P. 8–11.

П.Р. Герич, Р.И. Яцишин

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Потенциальные возможности комбинации рофлумиласта и кверцетина в лечении обострения ХОБЛ при сочетании с ИБС

Цель работы — оценить эффективность применения комбинации препаратов рофлумиласта и кверцетина в составе базовой терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы. Обследовано 72 пациента с обострением ХОБЛ. В зависимости от особенностей течения болезни все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 44 пациента с обострением ХОБЛ III степени, группы C, D при сочетании с сопутствующей или коморбидной ИБС стабильной стенокардией напряжения, I–II ФК. Вторую группу составили 28 пациентов с обострением ХОБЛ III степени, группы C, D с изолированным течением. В зависимости от выбора метода лечения пациенты первой группы были разделены на две подгруппы — основную подгруппу (26 больных) и подгруппу сравнения (18 больных).

Результаты и обсуждение. По результатам анализа отдаленных результатов лечения через 6 мес установлено, что клиническое выздоровление (фаза ремиссии) наступило у достоверно большего количества пациентов основной подгруппы — 21 (87,5 ± 8,2) % и только у 9 (50,0 ± 11,4) % больных подгруппы сравнения ($p < 0,05$). У остальных пациентов обеих подгрупп определили наличие клинического улучшения (фаза неполной ремиссии).

Выводы. Таким образом, приведенные данные указывают на целесообразность и эффективность включения рофлумиласта и кверцетина к базовой терапии у больных с обострением ХОБЛ тяжелой степени при сочетании со стабильной стенокардией и при угрозе дестабилизации ее течения.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, рофлумиласт и кверцетин.

P.R. Gerych, R.I. Yatsyshyn
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The potential effectiveness of roflumilast and quercetin combination treatment for aggravated chronic obstructive pulmonary disease complicated by coronary heart disease

Objective — to assess the effectiveness of the combination of roflumilast and quercetin as part of basic treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. The study involved 72 patients with acute exacerbation of COPD. Depending on the characteristics of the disease, all patients were divided into two groups. The first group included 44 patients with acute exacerbation of COPD of the III stage, groups C, D in combination with concomitant comorbid coronary artery disease or stable angina, and II FC. The second group consisted of 28 patients with acute exacerbation of COPD of the III stage, groups C, D with an isolated course. Depending on the choice of treatment, patients of the first group were divided into two groups — basic subgroup (26 patients), and subgroup for comparison (18 patients).

Results and discussion. The analysis of long-term results after 6 months of treatment resulted in the clinical recovery (remission phase) in significantly higher number of patients in the main subgroup — 21 (87.5 ± 8.2) % in comparison to the 9 (50.0 ± 11.4) % patients of comparison subgroup ($p < 0.05$). The rest of the patients in both subgroups were identified to have clinical improvement (partial remission phase).

Conclusions. Thus, revealed data indicated the feasibility and effectiveness of inclusion of roflumilast and quercetin into the basic therapy in patients with acute exacerbation of severe COPD when combined with stable angina and with the threat of destabilization of course.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, roflumilast and quercetin.

Контактна інформація:

Герич Петро Романович, доц. кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка
76008, м. Івано-Франківськ, вул. Федьковича, 91
Тел. (0342) 52-81-71
E-mail: gerychpetro@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 17 жовтня 2014 р.