***Е.Ю. Малыш*[1], *Е.С. Дробышева*[1], *Е.С. Овсянников*[1],
Р.Е. Токмачев[1], *А.В. Чернов*[1], *А.Н. Волокитин*[2], *Л.А. Титова*[1]**

ПРЕПАРАТЫ ФАРМАЛОГИЧЕСКОЙ ГРУППЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СРЕДСТВ: ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

[1]*ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. факультетской терапии;*
[2]*БУЗ ВО ГКБСМП №1*

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующееся персистенцией низкоинтенсивного системного воспаления и, соответственно, имеющего тесную связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Таким образом, влияние основных групп сердечно-сосудистых препаратов на течение и клинические исходы ХОБЛ представляется актуальным: β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА), статинов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания.

Наличие системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обуславливает его тесную патогенетическую связь со многими сопутствующими заболеваниями, и прежде всего сердечно-сосудистыми. Соответственно, исследование влияния сердечно-сосудистых препаратов на течение и клинические исходы ХОБЛ является актуальным [1-5].

Использование β-блокаторов у больных ХОБЛ долгое время было спорным вопросом, поскольку использование первых поколений β-блокаторов у этой категории больных приводило к ухудшению дыхательной функции [6]. Однако при использовании последнего поколения β-блокаторов ожидаемая польза превышает возможные побочные эффекты, поскольку при наличии сопутствующих сердечнососудистых заболеваний, частота сердечных сокращений более 70 ударов в минуту приводит к более частому возникновению приступов стенокардии, меньшую удовлетворенность лечением и низкое качество жизни. Кроме того, в некоторых исследованиях показано, что использование β-блокаторов приводит к уменьшению частоты ухудшения бронхолегочных симптомов. У 5977 больных ХОБЛ в NHS Tayside Respiratory Disease Information System, Шотландия, обнаружено, что использование β-блокаторов уменьшало индекс госпитализации по поводу бронхолегочного заболевания. У больных, которые принимали ингаляционные кортикостероиды, β2-агонисты длительного действия, тиотропия бромид в комбинации или без β-блокаторов коэффициент риска госпитализаций по поводу респираторного заболевания (КР) составил 0,32, 95% ДИ 0,22-0,44 и 0,7 95% ДИ 0,61-0,8 соответственно, и назначения оральных кортикостероидов 0,31 95% ДИ 0,22-0,43 и 0,68 95% ДИ 0,61-0,75 соответственно [7]. Rutten et al. продемонстрировали преимущество в предотвращении повторных госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ среди больных которые не имели тяжелых сердечнососудистых заболеваний и принимали β-блокаторы (ОР 0,68 ДИ 95% 0,46-1,02) [8]. Однако, не все исследования

имеют схожие результаты. Cochrane et al. выявили, что больные ХОБЛ, принимавшие β-блокаторы имели повышенный годовой риск госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в течение 6 лет наблюдения (относительный риск (ОР) ухудшения симптомов в течение года, требующие лечения составил 1,3 95% ДИ 1,11-1,53 и ОР развития обострения, требующего госпитализации составил 1,37 95% ДИ 1,09-1,72) [9]. Соответственно, необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные контролируемые исследования для определения, действительно ли наблюдается снижение количества госпитализации по поводу респираторного заболевания во время терапии β-блокаторами.

В то же время назначение β-блокаторов ассоциировано с 22% снижением смертности от всех причин (КР 0,78 95% ДИ 0,67-0,92) [7]. Подобная взаимосвязь в популяции больных ХОБЛ была продемонстрирована в исследовании VALIANT: смертность от всех причин у пациентов, получавших β-блокаторы была достоверно ниже (КР 0,74 95% ДИ 0,68-0,8) [10]. Степень снижения смертности дозозависима, как было продемонстрировано в одном Датском исследовании, в которое были включены больные, подвергшиеся большой сосудистой операции по поводу облитерирующего атеросклероза, среди которых треть имела ХОБЛ (1205 больных). Низкие дозы кардиоселективных β-блокаторов были ассоциированы со снижением отдаленной смертности (медиана наблюдения 5 лет), а повышение дозы было ассоциировано со снижением и 30-дневной и отдаленной смертности (низкие дозы это менее 25%, а высокие более 25% от рекомендуемой максимальной дозы) среди больных ХОБЛ [11].

Недавние исследования были посвящены вопросу, являются ли β-блокаторы оптимальным выбором в популяции больных ХОБЛ. Кохрановский обзор 2005 года предполагает, что кардиоселективные β-блокаторы хорошо переносятся больными ХОБЛ. Мета анализ исследований, проведенных до мая 2011 года, установил, что назначение кардиоселективных β-блокаторов приводит к снижение ОФВ1 на 30 мл и не снижает бронходилятационный ответ на ингаляцию β2-агонистов [12]. В открытом рандомизированном исследовании сравнивали бисопролол, меторолол и карведилол. Было показано, что наименьший объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) был при назначении карведилола и наибольший при назначении бисопролола (1,84 л 95% ДИ 1.67–2.03 л и 2,0л 95% ДИ 1,79-2,22л соответственно). Таким образом, кардиоселективные β-блокаторы безопасны в использовании в популяции больных ХОБЛ.

Другой группой препаратов, широко применяемой при сердечно-сосудистых заболевания являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА). В нескольких исследованиях было показано снижение смертности среди больных ХОБЛ в течение первых 90 дней, после выписки из стационара по поводу обострения, получавших ИАПФ и статины. Снижение 30-дневной и 90-дневной смертности было отмечено среди больных, поступивших с обострением ХОБЛ при назначении ИАПФ (ОР 0.58, 95% ДИ 0.48–0.70 и ОР 0.55, 95% ДИ 0.45–0.66, соответственно) [13]. Mancini с коллегами в своем

исследовании продемонстрировали снижение смертности при назначении БРА и их комбинации со статинами у больных с обострением ХОБЛ [14].

Более трудным является вопрос, ассоциированы ли ИАПФ со снижением смертности в популяции больных ХОБЛ. DD генотип АПФ ассоциирован с развитием легочной гипертензии и снижением оксигенации крови во время физической активности, соответственно, возникает вопрос, ассоциирован ли этот генотип с определенным фенотипом ХОБЛ. Назначение каптоприла у больных ХОБЛ снижает среднее легочное давление, периферическое сосудистое сопротивление и продукцию латктата у больных с иным, чем DD генотипом АПФ, делая тем самым предположение, что каптоприл положительно влияет на переносимость физических нагрузок у больным с определенным генотипом АПФ [15,16].

Di Marco et al., in 2010 провели слепое рандомизированное двойное плацебо-контролируемое исследование: изучали у 21 пациента с тяжелой и средней степени тяжести ХОБЛ, которые получали 10 мг эналаприла или плацебо. Среди больных ХОБЛ, получавших эналаприл выявлено достоверное повышение порога интенсивности выполнения физических нагрузок, но отсутствие влияния на легочную вентиляцию [17].

Влияние ИАПФ и БРА на частоту обострения ХОБЛ выявлено только при их совместном назначении со станинами [14].

Показано, что статины достоверно снижают смертность в популяции больных ХОБЛ. На основании экспериментальных исследованиий показано, что статины обладают широким спектром плейотропных эффектов. Lee et al. в 2008 году провели проспективное, двойное слепое, рандомизированное исследование с участием 125 пациентов со стабильной ХОБЛ, разделенных на две группы: получающих плацебо и правастатин 40 мг. Отмечено достоверное повышение толерантности к физической нагрузке и снижение уровня высокочувствительного СРБ в группе, получавшей правастатин без существенных различий в параметрах ФВД. Соответственно, авторы сделали вывод, что назначение статинов улучшает качество жизни и переносимость физических нагрузок и снижает интенсивность системного воспаления [18]. Аналогичные результаты были показаны в исследовании Bartziokas et al. в 2011г. Кроме того, как отмечалось, совместное назначение статинов и ИПФ или БРА достоверно снижают риск госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ [14].

Статины ассоциированы с уменьшением смертности в популяции больных ХОБЛ. Систематический обзор, проведенный Dobler et al. так подтверждает снижение смертности при назначении статинов в популяции больных ХОБЛ, но проанализированы были в основном ретроспективные и обсервационные исследования и только одно рандомизированное [19]. В проспективном исследовании, проведенном Bartziokas et. al в 2011 году, показано, что назначение статинов не приводит к достоверному снижению 30-дневной и годовой смертности, но снижает количество обострений в течение года и их тяжесть, соответственно, повышает качество жизни больных ХОБЛ [20]. Таким образом, требуется проведение дальнейших

рандомизированных исследований, посвященных оценки влияния статинов на клинические исходы ХОБЛ.

Литература.

1. ХОБЛ и сердечно-сосудистая заболеваемость (тезисы) / Е.Ю.Малыш, Е.С. Овсянников, Е. С. Дробышева, Е.Н.Алферова // Наука и образование в XXI веке: сб. науч. тр. по мат-лам Междунар. науч.-практ. конф. 31 октября 2014 г.: Часть 1. - Тамбов, 2014. - С.96-97

2. Прозорова Г.Г., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С., Малыш Е.Ю. К вопросу о системных проявлениях хронической обструктивной болезни легких // Молодой ученый. 2015. № 13. С. 308-310.

3. Малыш Е.Ю. Клиническая эффективность лечения системной и легочной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ с применением блокаторов медленных кальциевых каналов. Автореф. дис. канд. мед. наук. — Воронеж, 2007. —24 с.

4. Трибунцева Л.В., Ромашов Б.Б., Олышева И.А., Чернов А.В. Немедикаментозные методы терапии в достижении контроля над бронхиальной астмой на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания помощи // Молодой ученый. 2015. № 9 (89). С. 430-433.

5. Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Яковлев В.Н., Земсков А.М., Бисюк Ю.В. Оптимизация амбулаторно-поликлинической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11. № 2. С. 464-468.

6. Andrikopoulos G., Pastromas S., Kartalis A. et al. Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RYTHMOS study // Hellenic Journal of Cardiology, vol. 53, no. 2, pp. 118–126, 2012.

7. Short P. M., Lipworth S. I. W., Elder D. H. J., Schembri S., Lipworth B. J. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // British Medical Journal, vol. 342, article d2549, 2011.

8. F. H. Rutten, N. P. A. Zuithoff, E. Hak, D. E. Grobbee, A. W. Hoes □-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Archives of Internal Medicine, vol. 170, no. 10, pp. 880–887, 2010.

9. Cochrane B., Quinn S., Walters H., Young I. Investigating the adverse respiratory effects of beta-blocker treatment: six years of prospective longitudinal data in a cohort with cardiac disease // Internal Medicine Journal, vol. 42, no. 7, pp. 786–793, 2012.

10. Hawkins N. M., Huang Z., Pieper K. S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients withmyocardial infarction: analysis of the valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) // European Journal of Heart Failure, vol.11, no. 3, pp. 292–298, 2009.

11. van Gestel Y. R. B. M., Hoeks S. E., Sin D. D. et al. Impact of cardioselective □-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis // American Journal of Respiratory and Critical CareMedicine, vol. 178, no. 7, pp. 695–700, 2008.

12. Ni Y., Shi G., Wan H. Use of cardioselective beta-blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials // Journal of Internal Medicine Research, vol. 40, no. 6, pp. 2051–2065, 2012.

13. Mortensen E. M., Copeland L. A., Pugh M. J. V. et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations // Respiratory Research, vol. 10, article 45, 2009.

14. Mancini G. B. J., Etminan M., Zhang B., Levesque L. E., FitzGerald J.M., Brophy J. M. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Journal of the American College of Cardiology, vol. 47, no. 12, pp. 2554–2560, 2006.

15. Семынина Н.М., Чернов А.В., Дробышева Е.С., Шаповалова М.М. Оценка статуса курения у больных бронхиальной астмой молодого возраста // Врач-аспирант. 2014. Т. 64. № 3.1. С. 180-186.

16. Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study // Thorax, vol. 58, no. 7, pp. 629–631, 2003.

17. DiMarco F., Guazzi M., Vicenzi M. et al. Effect of enalapril on exercise cardiopulmonary performance in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, vol. 23, no. 3, pp. 159–164, 2010.

18. Lee T.-M., Lin M.-S., Chang N.-C. Usefulness of Creactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin // The American Journal of Cardiology, vol. 101, no. 4, pp. 530–535, 2008.

19. Dobler C. C., Wong K. K., Marks G. B. Associations between statins and COPD: a systematic review // BMC Pulmonary Medicine, vol. 9, article 32, 2009.

20. K. Bartziokas, A. I. Papaioannou, M. Minas et al. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: a prospective study // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, vol. 24, no. 5, pp. 625–631, 2011.

Abstract.

E.Yu. Malysh, E.S. Drobysheva, E.S. Ovsyannikov, R. E. Tokmachev, A.V. Chernov, A.N. Volokitin, L.A. Titova

GROUP MEDICINES PHARMALOGICHESKAYA CARDIAC AND VASCULAR TOOLS: INFLUENCE ON THE CURRENT AND DISEASE OUTCOMES AT PATIENTS WITH THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Chronic obstructive pulmonary disease – the disease which is characterized by a persistention of a low-intensive systemic inflammation and, respectively, having close connection with cardiovascular diseases. Thus, influence of basic groups of cardiovascular medicines on a current and clinical outcomes of HOBL is represented urgent: β-blockers, inhibitors of angiotenzinprevrashchayushchy enzyme (IAPF) and blockers of receptors to angiotensin (SCONCE), statin.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases.

References.

1. Chronic obstructive lung disease and cardiovascular disease / E.Y.Malysh, E.S. Ovsjannikov, E. S. Drobysheva, E.N.Alferova // Nauka i obrazovanie v XXI veke: sb. nauch. tr. po mat-lam Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. 31 oktjabrja 2014 g.: Chast' 1. Tambov, 2014. S.96-97.

2. Prozorova G.G., Budnevskij A.V., Ovsjannikov E.S., Drobysheva E.S., Malysh E.Y. To the question of systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease // Molodoj uchenyj. 2015. № 13. S. 308-310.

3. Malysh E.Y. The clinical efficacy of the treatment of systemic and pulmonary hypertension in COPD patients using calcium channel blockers slow. Avtoref. dis. kand. med. nauk. — Voronezh, 2007. —S. 24.

4. Andrikopoulos G., Pastromas S., Kartalis A. et al. Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RYTHMOS study // Hellenic Journal of Cardiology, vol. 53, no. 2, pp. 118–126, 2012.

5. Short P. M., Lipworth S. I. W., Elder D. H. J., Schembri S., Lipworth B. J. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // British Medical Journal, vol. 342, article d2549, 2011.

6. F. H. Rutten, N. P. A. Zuithoff, E. Hak, D. E. Grobbee, A. W. Hoes -blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Archives of Internal Medicine, vol. 170, no. 10, pp. 880–887, 2010.

7. Cochrane B., Quinn S., Walters H., Young I. Investigating the adverse respiratory effects of beta-blocker treatment: six years of prospective longitudinal data in a cohort with cardiac disease // Internal Medicine Journal, vol. 42, no. 7, pp. 786–793, 2012.

8. Hawkins N. M., Huang Z., Pieper K. S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients withmyocardial infarction: analysis of the valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) // European Journal of Heart Failure, vol.11, no. 3, pp. 292–298, 2009.

9. van Gestel Y. R. B. M., Hoeks S. E., Sin D. D. et al. Impact of cardioselective -blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis // American Journal of Respiratory and Critical CareMedicine, vol. 178, no. 7, pp. 695–700, 2008.

10. Ni Y., Shi G., Wan H. Use of cardioselective beta-blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials // Journal of Internal Medicine Research, vol. 40, no. 6, pp. 2051–2065, 2012.

11. Mortensen E. M., Copeland L. A., Pugh M. J. V. et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations // Respiratory Research, vol. 10, article 45, 2009.

12. Mancini G. B. J., Etminan M., Zhang B., Levesque L. E., FitzGerald J.M., Brophy J. M. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Journal of the American College of Cardiology, vol. 47, no. 12, pp. 2554–2560, 2006.

13. Semynina N.M., Chernov A.V., Drobysheva E.S., Shapovalova M.M. Assessment of smoking status in younger patients with asthma // Vrach-aspirant. 2014. T. 64. № 3.1. S. 180-186.

14. Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study // Thorax, vol. 58, no. 7, pp. 629–631, 2003.

15. DiMarco F., Guazzi M., Vicenzi M. et al. Effect of enalapril on exercise cardiopulmonary performance in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, vol. 23, no. 3, pp. 159–164, 2010.

16. Lee T.-M., Lin M.-S., Chang N.-C. Usefulness of Creactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin // The American Journal of Cardiology, vol. 101, no. 4, pp. 530–535, 2008.

17. Dobler C. C., Wong K. K., Marks G. B. Associations between statins and COPD: a systematic review // BMC Pulmonary Medicine, vol. 9, article 32, 2009.

18. K. Bartziokas, A. I. Papaioannou, M. Minas et al. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: a prospective study // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, vol. 24, no. 5, pp. 625–631, 2011.

Сведения об авторах: Малыш Елена Юрьевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Дробышева Елена Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Чернов Алексей Викторович – д.м.н., доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления в здравоохранении; Овсянников Евгений Сергеевич к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Токмачев Роман Евгеньевич – очный аспирант кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; Волокитин Алексей Николаевич – врач-кардиолог кардиологического отделения №1 ГКБСМП №1 г. Воронежа; Титова Лилия Александровна д.м.н., заведующая кафедрой организации сестринского дела ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко