DOI: 10.17117/na.2015.07.873

Поступило в редакцию: 23.07.2015

<http://ucom.ru/doc/na.2015.07.873.pdf>

**Малыш Е.Ю., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С.,
Токмачев Р.Е.**

Влияние сердечно-сосудистых препаратов на течение хронической обструктивной болезни легких

Malysh E.Yu., Drobysheva E.S., Ovsynnikov E.S., Tokmachev R.E.
**Impact of Cardiac Medications on chronic obstructive
pulmonary disease**

В статье рассмотрены вопросы влияния основных групп сердечнососудистых препаратов (β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину, статинов) на течение и клинические исходы хронической обструктивной болезни легких

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, β -блокатора, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину, статины

Малыш Елена Юрьевна

Кандидат медицинских наук, ассистент
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ
г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

Дробышева Елена Сергеевна

Кандидат медицинских наук, доцент
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ
г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

Овсянников Евгений Сергеевич

Кандидат медицинских наук, доцент
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ
г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

Токмачев Роман Евгеньевич

Ассистент
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ
г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

The article discusses the impact of the major groups of cardiovascular drugs (β -blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins) on the course and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, β -blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins

Malysh Elena Yurievna

Candidate of Medical Sciences, Assistant
Voronezh state medical academy named N.N. Burdenko
Voronezh, Student st., 10

Drobysheva Elena Sergeevna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Voronezh state medical academy named N.N. Burdenko
Voronezh, Student st., 10

Ovsyannikov Evgeniy Sergeevich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Voronezh state medical academy named N.N. Burdenko
Voronezh, Student st., 10

Tokmachev Roman Evgenievich

Assistant
Voronezh state medical academy named N.N. Burdenko
Voronezh, Student st., 10

В течение ближайших десятилетий прогнозируется рост заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в результате сохраняющегося влияния факторов риска и старения популяции. Наличие системного воспаления при ХОБЛ обуславливает его тесную патогенетическую связь со многими сопутствующими заболеваниями, и прежде всего сердечно-сосудистыми. Соответственно, влияние сердечно-сосудистых препаратов на течение и клинические исходы ХОБЛ представляется актуальным [1-3].

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 [4]. В результате β -блокаторы редко использовались, так как предполагаемый положительный эффект не перевешивал побочные эффекты. 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, β_2 -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 [5]. 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) [6]. 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) [7]. 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) [5]. 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) [8]. 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 [9].

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 снижению ОФВ1 на 30 мл и не снижает бронходилатационный ответ на ингаляцию β 2-агонистов [10]. В открытом рандомизированном исследовании сравнивали биспролол, меторолол и карведилол. Было показано, что наименьший объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) был при назначении карведилола и наибольший при назначении биспролола (1,84 л 95% ДИ 1.67–2.03 л и 2,0 л 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 заболеваниях 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) [11]. Mancini с коллегами в своем исследовании продемонстрировали снижение смертности при назначении БРА и их комбинации со статинами у больных с обострением ХОБЛ [12].

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 больных с определенным генотипом АПФ [13].

Di Marco et al., in 2010 провели слепое рандомизированное двойное плацебо-контролируемое исследование: изучали у 21 пациента с тяжелой и сред-

ней 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 [14].

Влияние ИАПФ и БРА на частоту обострения ХОБЛ выявлено только при их совместном назначении со статинами [15].

Показано, что статины достоверно снижают смертность в популяции больных ХОБЛ. На основании экспериментальных исследований показано, что статины обладают широким спектром плеiotропных 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 [16]. Аналогичные результаты были показаны в исследовании Bartziokas et al. в 2011г. Кроме того, как отмечалось, совместное назначение статинов и ИАПФ и БРА достоверно снижают риск госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ [15].

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 [17]. 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 [18]. Таким образом, требуется проведение дальнейших рандомизированных исследований, посвященных оценке влияния статинов на клинические исходы ХОБЛ.

Список литературы:

1. Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С., Алферова Е.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистая заболеваемость (тезисы) // Наука и образование в XXI веке. Ч. 1. Тамбов, 2014. С. 96-97.
2. Малыш Е.Ю., Дробышева Е.С., Чернов А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы // Молодой ученый. 2014. №5 (64). С. 145-148.
3. Малыш Е.Ю. Клиническая эффективность лечения системной и легочной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ с применением блокаторов медленных кальцевых каналов Автореф. дис. канд. мед. наук. Воронеж, 2007. 24 с.
4. G. Andrikopoulos, S. Pastromas, A. Kartalis 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. №2. Pp. 118-126. 2012.
5. P.M. Short, S.I. W. Lipworth, D.H. J. Elder, S. Schembri, B. J. Lipworth. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // British Medical Journal. Vol. 342. 2011.
6. F.H. Rutten, N.P. A. Zuithoff, E. Hak, D.E. Grobbee, A.W. Hoes. β -blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary diseases // Archives of Internal Medicine. Vol. 170. №10. Pp. 880-887. 2010.

7. B. Cochrane, S. Quinn, H. Walters, and I. Young. 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. №7. Pp. 786–793. 2012.
8. N.M. Hawkins, Z. Huang, K.S. Pieper et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) // *European Journal of Heart Failure*. Vol. 11. №3. Pp. 292–298. 2009.
9. Y.R. B.M. van Gestel, S.E. Hoeks, D.D. Sin et al. Impact of cardioselective β -blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 178. №7. Pp. 695–700. 2008.
10. Y. Ni, G. Shi, and H. Wan. Use of cardioselective beta-blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials // *Journal of Internal Medicine Research*. Vol. 40. №6. Pp. 2051–2065. 2012.
11. E.M. Mortensen, L.A. Copeland, M.J. V. Pugh et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations // *Respiratory Research*. Vol. 10. 2009.
12. G. B. J. Mancini, M. Etminan, B. Zhang, L.E. Levesque, J.M. FitzGerald, and J. M. Brophy. 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. №12. Pp. 2554–2560. 2006.
13. H. Kanazawa, K. Hirata, and J. Yoshikawa. 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. №7. Pp. 629–631. 2003.
14. F. DiMarco, M. Guazzi, M. Vicenzi et al. Effect of enalapril on exercise cardiopulmonary performance in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 23. №3. Pp. 159–164. 2010.
15. G. B. J. Mancini, M. Etminan, B. Zhang, L. E. Levesque, J.M. FitzGerald, and J. M. Brophy. 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. №12. Pp. 2554–2560. 2006.
16. T.-M. Lee, M.-S. Lin, and N.-C. Chang. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin // *The American Journal of Cardiology*. Vol. 101. №4. Pp. 530–535. 2008.
17. C. C. Dobler, K. K. Wong, and G. B. Marks. Associations between statins and COPD: a systematic review // *BMC Pulmonary Medicine*. Vol. 9. 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. №5. Pp. 625–631. 2011.

© 2015, Малыш Е.Ю., Дробышева Е.С.,
Овсянников Е.С., Токмачев Р.Е.
Влияние сердечно-сосудистых препаратов на
течение хронической обструктивной болезни
легких

© 2015, Malysh E.Yu., Drobysheva E.S.,
Ovsynnikov E.S., Tokmachev R.E.
Impact of Cardiac Medications on chronic
obstructive pulmonary disease