

А.Н. Беловол, академик НАМН України, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра клинической фармакологии, Харьковского национального медицинского университета

## Лечение ишемической болезни сердца, ассоциированной с хроническим обструктивным заболеванием легких: место $\beta$ -адреноблокаторов

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения экономически развитых стран [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний в мире составила 30% (>17 млн человек) от всех случаев смерти, из них 7,3 млн человек умерло от ИБС [3]. В Украине смертность вследствие болезни системы кровообращения в 2012 г. составила 66,3% от общей смертности, из них около половины – по причине ИБС [4]. Существенно, что только 40-50% больных знает о наличии у них стабильной стенокардии, тогда как в 50-60% случаев болезнь остается нераспознанной [5].**

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – одна из наиболее распространенных патологий взрослого населения во всем мире, ей подвержены от 7 до 18,2% лиц старше 40 лет [6-8]. По данным проекта по оценке глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) [9], ежегодно ХОЗЛ является причиной смерти 2,9 млн человек в мире. Кроме того, эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2020 г. данное заболевание займет 3-е место среди всех причин летальности [10]. Особо следует подчеркнуть, что только в 25% случаев ХОЗЛ выявляется на ранних стадиях [11]. Оно часто сопровождается другими болезнями (сопутствующими), которые могут существенно ухудшить прогноз. Наиболее часто ХОЗЛ ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией (АГ), в большинстве случаев ИБС.

По данным эпидемиологического исследования [12], включившего 1861 пациента, у больных ХОЗЛ существует повышенный в 3,36 раза риск смерти от сердечно-сосудистых событий в целом и в 5,65 раза от ИБС. Установлена прямая зависимость риска сердечно-сосудистой смерти от величины объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – главного количественного критерия бронхиальной обструкции [12, 13]. Продемонстрировано, что ведущей причиной летальности больных ХОЗЛ легкого и среднетяжелого течения является ИБС [14]. Так, среди пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОЗЛ, в трети случаев выявляется ИБС, со следующей структурой: в 40-50% случаев – постинфарктный кардиосклероз, 21-33% – стабильная стенокардия, 19-29% – аритмии [15]. Следует подчеркнуть, что коморбидное течение ХОЗЛ и ИБС характеризуется модификацией типичного ангинозного приступа, высокой встречаемостью атипичного течения стенокардии (у 61,1% больных) и эпизодов безболевой ишемии миокарда (ИМ) (у 55,9% пациентов) [16]. Последняя ассоциируется с высокой частотой кардиоваскулярных осложнений (в 64,5% случаев), в частности развитием прогрессирующей стенокардии и жизнеугрожающих нарушений ритма [16]. Согласно данным популяционных исследований у больных ХОЗЛ риск сердечно-сосудистой смертности повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества летальных случаев [17, 18].

В эпидемиологическом исследовании Copenhagen City Heart Study [19] изучена эпидемиология аритмий у пациентов с ХОЗЛ и их связь со смертельными исходами. Установлено, что ХОЗЛ ассоциируется с высокой частотой нарушений ритма сердца. Частота фибрилляции предсердий находится в зависимости от показателей нарушения вентиляционной функции

легких. Так, у больных ХОЗЛ с указанием на перенесенный ИМ в анамнезе, фибрилляция предсердий возникла в два раза чаще при показателях ОФВ<sub>1</sub><60%. Контрольной группой служили участники с ХОЗЛ при наличии показателей ОФВ<sub>1</sub>>60%.

Warnier M.J. и соавт. [20] провели анализ частоты внезапной сердечной смерти у пациентов с ХОЗЛ и изучили взаимосвязь этого показателя с общим сердечно-сосудистым риском и приемом бронходилататоров. При этом были использованы базы данных исследований ARREST (Amiodarone in the Out-of-hospital Resuscitation of Refractory Sustained Ventricular Tachyarrhythmias), представившем анализ 1310 случаев внезапной сердечной смерти, и PHARMO, включившего 5793 взрослых в группе контроля). Продемонстрировано, что ХОЗЛ ассоциируется с увеличением риска внезапной сердечной смерти (15% в основной группе и 11% в группе контроля). У больных ХОЗЛ с высоким сердечно-сосудистым риском (относительный риск 3,5; 95% доверительный интервал 2,7-4,4) наблюдалось большее увеличение риска внезапной сердечной смерти, чем у пациентов с низким показателем такового (ОР 1,3; 95% ДИ 0,9-1,9). Кроме того, риск внезапной сердечной смерти значительно возрастал у больных ХОЗЛ, получавших  $\beta_2$ -агонисты короткого действия или антихолинергические средства (ОР 3,9; 95% ДИ 1,7-8,8 и ОР 2,7; 95% 1,5-4,8), по сравнению с лицами без ХОЗЛ, у которых применяли эти же средства.

**Взаимосвязь патогенетических механизмов ХОЗЛ и ИБС.** Точный механизм, объединяющий ХОЗЛ с патологией сердечно-сосудистой системы, окончательно не известен. Патогенетически столь частая ассоциация ХОЗЛ, ИБС, сердечной недостаточности и аритмий определяется целым рядом обстоятельств. В первую очередь следует отметить общий доминирующий фактор риска – курение. Важно подчеркнуть, что наличие ХОЗЛ и ИБС зависит от возраста человека, заболеваемость ими прогрессивно нарастает после 50 лет.

В настоящее время ХОЗЛ определяют как заболевание, характеризующееся развитием локальных и системных воспалительных эффектов [21, 22], лежащих в основе системных проявлений, включая сердечно-сосудистые осложнения. Воспаление в дыхательных путях у пациентов с ХОЗЛ выглядит как патологически усиленный нормальный воспалительный ответ дыхательных путей на длительно воздействующие раздражающие факторы, например сигаретный дым. Отмечено, что при ХОЗЛ системное воспаление поддерживается даже после отказа от курения и увеличивается в период обострения заболевания [23]. Важно отметить, что биомаркеры системного

воспаления С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли и др. [24], содержание которых увеличивается в периферической крови у больных ХОЗЛ [25], аналогичны таковым при сердечно-сосудистых заболеваниях, что делает возможным их участие в повреждении миокарда. Примечательно, что именно во время обострений ХОЗЛ отмечается самый высокий риск сердечно-сосудистых событий [26]. У пациентов с ХОЗЛ очень часто значительно снижена физическая активность вследствие прогрессирующей одышки, что также может способствовать системному воспалению. Кроме того, существует гипотеза о том, что старение само по себе представляет определенный хронический воспалительный процесс, проявляющийся разными органными нарушениями, при этом сердечно-сосудистая и респираторная системы поражаются наиболее часто [27].

Следует подчеркнуть, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе ХОЗЛ, в частности окислительный стресс и хроническая гипоксия, являются важными факторами развития атеросклеротического процесса и прогрессирования ИБС [28-30]. Установлено, что окислительный стресс и воспаление при ХОЗЛ ассоциируются с интенсивностью и тяжестью атеросклероза у пациентов с подтвержденной ИБС вследствие эндотелиальной дисфункции [31]. Исследования, проведенные Enriquez J. и соавт. [32], выявили отличительные черты коронарного атеросклероза у больных ХОЗЛ в виде многососудистого типа поражения с меньшим количеством окклюзий коронарных артерий, но имеющего большую распространенность по сравнению с таковой у пациентов без ХОЗЛ.

Для ИБС ведущими механизмами ремоделирования сердца являются гиперактивность симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также системного воспаления при участии дисфункции эндотелия. Однако подобные процессы всегда имеют место и при ХОЗЛ. Но если их влияние на прогрессирование ИБС доказано и хорошо изучено, то при ХОЗЛ данные о нем ограничены, а при сочетанной патологии – единичны [33].

**$\beta$ -Адреноблокаторы** используются для лечения больных ИБС со стенокардией напряжения уже с 60-х годов XX века. Эффективность  $\beta$ -блокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях была неоднократно подтверждена в крупных рандомизированных клинических исследованиях. В настоящее время общепризнано, что  $\beta$ -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности являются базисными препаратами для лечения всех форм ИБС при отсутствии противопоказаний. Применение  $\beta$ -адреноблокаторов приводит к сокращению количества и



А.Н. Беловол



И.И. Князькова

продолжительности приступов стенокардии и эпизодов безболевой ишемии миокарда, уменьшению потребности в приеме короткодействующих нитратов, улучшению переносимости физической нагрузки. Антиишемический эффект  $\beta$ -адреноблокаторов реализуется за счет снижения потребности миокарда в кислороде, уменьшения ЧСС и силы сердечных сокращений в результате блокады  $\beta$ -адренергических рецепторов миокарда. Одновременно  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают конечное диастолическое давление в левом желудочке и увеличивают градиент давления, обеспечивая улучшение перфузии миокарда во время диастолы [34]. Кроме того,  $\beta$ -адреноблокаторы оказывают позитивные эффекты при терапии ИБС, проявляющиеся в антиаритмической активности, в том числе антифибрилляторной, и антиагрегантной деятельности.

Лечение больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС представляет определенные трудности, поскольку попытки активного медикаментозного воздействия на одно заболевание сопряжены с реальной угрозой ятрогенного обострения другого заболевания [35]. В частности, применение  $\beta_2$ -агонистов приводит к повышенному риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОЗЛ, одним из которых является тахикардия – существенный независимый фактор риска для развития ИБС, а также фатальной ИМ, внезапной смерти, сердечно-сосудистой и общей смертности [36]. Доказано, что у пациентов с легочной патологией отмечается склонность к синусовой тахикардии и другим нарушениям ритма, обусловленным гиперактивацией симпатической нервной системы, гипоксией, длительным приемом бронхолитических препаратов [37, 38]. Достижение целевых цифр ЧСС у больных ИБС в сочетании с ХОЗЛ является важным аспектом лечения, так как позволяет замедлить прогрессирование заболеваний и улучшить прогноз жизни пациентов. В то же время  $\beta$ -адреноблокаторы – препараты выбора при лечении ИБС – способны усиливать бронхиальную обструкцию и ухудшать течение ХОЗЛ [39].

$\beta$ -Адреноблокаторы представляют собой весьма неоднородную по фармакологическим эффектам группу лекарственных средств, отличающихся по кардиоселективности (способности избирательно блокировать  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда), наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, липофильности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего, антиагрегантного и других эффектов. Особенностью кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов по сравнению с неселективными является большее сродство к  $\beta_1$ -рецепторам сердца, чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных лекарственных

средств. Препараты с высоким индексом избирательности (например, бисопролол, небиволол) являются высокоселективными. Важно отметить, что в больших дозах даже селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы взаимодействуют с  $\beta_2$ -адренорецепторами и могут терять специфичность и ингибировать  $\beta_2$ -рецепторы.

В миокарде соотношение  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторов составляет 4:1, то есть  $\beta$ -адренергическая стимуляция сердца осуществляется главным образом через  $\beta_1$ -рецепторы и большинство сердечно-сосудистых эффектов  $\beta$ -адреноблокаторов связано с блокадой  $\beta_1$ -рецепторов. Поэтому в лечении ИБС используют в основном кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, обладающие аффинностью к  $\beta_1$ -рецепторам, степень которой является дозозависимой и носит индивидуальный характер. В низких дозах  $\beta_1$ -селективные препараты мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые периферическими  $\beta_2$ -адренорецепторами – бронходилатацию, секрецию инсулина, мобилизацию глюкозы из печени, вазодилатацию и сократительную деятельность матки во время беременности, поэтому обладают преимуществами относительно выраженности гипотензивного действия, меньшей частоты побочных эффектов по сравнению с неселективными. Высокий уровень селективности  $\beta_1$ -адреноблокады дает возможность применения у больных с бронхообструктивными заболеваниями, у курильщиков (за счет менее выраженной реакции на катехоламины), пациентов с дислипидемией, сахарным диабетом 1 и 2 типа, нарушениями периферического кровообращения по сравнению с неселективными и менее селективными  $\beta$ -адреноблокаторами [41].

Получены данные, свидетельствующие о том, что  $\beta$ -адреноблокаторы при длительном приеме улучшают выживаемость и снижают риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОЗЛ. Показано, что в большинстве случаев польза от их применения существенно превышает риск. В ряде исследований на репрезентативных группах больных показано, что назначение кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов ассоциировано со снижением смертности у пациентов с ХОЗЛ, перенесших ОИМ или крупное кардиоваскулярное хирургическое вмешательство [42, 43].

**Преимущества терапии  $\beta$ -блокаторами у пациентов с ИБС** достаточно хорошо изучены. В исследовании Chen и соавт. [42] отслеживается действие  $\beta$ -блокаторов у больных пожилого возраста с перенесенным ОИМ, ассоциированным с ХОЗЛ и бронхиальной астмой, включенных в Cooperative Cardiovascular Project. Установлено, что среди 54 962 пациентов без противопоказаний к  $\beta$ -адреноблокаторам больным ХОЗЛ и бронхиальной астмой (20%) значительно реже назначались  $\beta$ -блокаторы при выписке после ОИМ. После поправки на демографические и клинические факторы отмечено, что прием  $\beta$ -блокаторов ассоциируется с более низкой одногодичной смертностью у пациентов с ХОЗЛ и бронхиальной астмой, не принимавших  $\beta$ -агонисты (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73-1,00), что было аналогично данным больных без ХОЗЛ и бронхиальной астмы (ОР 0,86; 95% ДИ 0,81-0,92). При этом преимуществ терапии  $\beta$ -блокаторами у участников, получавших лечение  $\beta$ -агонистами, либо с тяжелой ХОЗЛ или бронхиальной астмой не отмечено. Следовательно, терапия  $\beta$ -блокаторами может быть полезной у пожилых пациентов с ОИМ в сочетании с ХОЗЛ или бронхиальной астмой легкого течения, при более тяжелом течении преимуществ не выявлено.

В эпидемиологическом исследовании [44] представлен анализ долгосрочной эффективности терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у больных ХОЗЛ, включая лиц,

не имевших сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование включено 2230 пациентов с ХОЗЛ в возрасте  $64,8 \pm 11,2$  года, количество мужчин составило 53%, с установленной сердечно-сосудистой патологией – 44,9%. В начале исследования диагноз ХОЗЛ отмечался у 25% участников, у остальных диагноз был установлен в процессе исследования. Период наблюдения составил  $7,2 \pm 2,8$  года. За это время умерло 686 больных (30,8%) и было отмечено 1005 (47,3%) обострений ХОЗЛ. В группе пациентов, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы, смертность составила 27,2 против 32,3% среди лиц, которым эти препараты назначены не были ( $p=0,02$ ). Частота обострений ХОЗЛ была соответственно 42,7 и 49,3% ( $p=0,005$ ). В группе получавших  $\beta$ -адреноблокаторы ОР общей смертности составил 0,70 (95% ДИ 0,59-0,84), с поправкой на сопутствующие факторы – 0,68 (95% ДИ 0,56-0,83). При этом польза кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов была выше, чем неселективных: скорректированный ОР в многофакторной модели Кокса – 0,67 (ДИ 0,55-0,83) против 0,82 (ДИ 0,61-1,10) соответственно. В подгруппе пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии ( $n=1229$ ) также отмечена долгосрочная эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов: скорректированный ОР 0,67 (ДИ 0,45-0,99). Частота обострений ХОЗЛ оказалась ниже в группе больных, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы, примерно в той же степени, что и снижение смертности (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60-0,83). При этом различий между селективными и неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами не выявлено. В подгруппе пациентов с ХОЗЛ, не имевших явной сердечно-сосудистой патологии, применение  $\beta$ -адреноблокаторов также сопровождалось снижением риска обострений заболевания (скорректированный ОР 0,66; ДИ 0,52-0,86). При этом в подгруппе больных ХОЗЛ из 44 человек  $\beta$ -адреноблокаторы были единственными применяемыми сердечно-сосудистыми препаратами. Интересно, что среди этих пациентов отмечены наименьшие смертность (6,8%) и частота обострений ХОЗЛ (13,6%). Таким образом, терапия  $\beta$ -адреноблокаторами (особенно кардиоселективными) у больных ХОЗЛ сопровождается снижением риска общей смертности и обострений заболевания, по-видимому, как результат реализации двойного кардиопульмонального защитного эффекта.

Влияние дополнительного назначения  $\beta$ -адреноблокаторов к стандартной терапии ХОЗЛ на смертность, госпитализации, а также обострение заболевания изучено в ретроспективном когортном исследовании [45], включившем 5977 пациентов из базы данных больных ХОЗЛ (TARDIS, Шотландия). Период наблюдения составил в среднем 4,35 года, средний возраст на момент постановки диагноза – 69 лет, у 88% пациентов применялись кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (атенолол и бисопролол). Отмечено снижение смертности от всех причин на фоне терапии с добавлением  $\beta$ -адреноблокаторов на 22%. Более того, положительное влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на смерть от всех причин наблюдалось на всех этапах лечения ХОЗЛ. По сравнению с группой контроля (принимавшей  $\beta_2$ -агонисты короткого действия или антимускариновые препараты) в группе терапии ингаляционными кортикостероидами,  $\beta_2$ -агонистами и антимускариновыми средствами пролонгированного действия в сочетании с  $\beta$ -блокаторами скорректированный показатель ОР для смертности от всех причин составил 0,28 (95% ДИ 0,21-0,39) против 0,43 (95% ДИ 0,38-0,48) в группе не получавших  $\beta$ -адреноблокаторы. Установлено, что дополнительное назначение кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов к стандартной терапии ХОЗЛ позволило сократить применение пероральных кортикостероидов и снизить частоту госпитализаций по

причине респираторного заболевания. При этом не отмечено ухудшения функции легких на всех этапах лечения ХОЗЛ при дополнительном приеме кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов. Показано, что одновременный прием  $\beta_2$ -агонистов длительного действия или антимускариновых препаратов с кардиоселективными  $\beta$ -адреноблокаторами не приводит к ухудшению функции легких на всех этапах лечения. Следовательно, дополнительное назначение  $\beta$ -блокаторов к стандартной терапии ХОЗЛ улучшает показатели выживаемости и течение заболевания независимо от наличия сердечно-сосудистых заболеваний, не ухудшая функцию легких.

Важно отметить, что врачи зачастую избегают назначать  $\beta$ -адреноблокаторы больным ХОЗЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, опасаясь усиления бронхоконстрикции или конкуренции с  $\beta_2$ -агонистами. В исследовании Egred M. и соавт. [46] проведен анализ причин отказа от назначения  $\beta$ -блокаторов у 457 пациентов с острым коронарным синдромом, из которых лишь 246 (54%)  $\beta$ -блокаторы рекомендовались при выписке из стационара. Отмечено, что кардиологи чаще назначают данный класс препаратов, чем врачи общей практики, (70% против 30% соответственно). Среди причин отказа от назначения  $\beta$ -блокаторов были следующие: ХОЗЛ – 33%, сердечная недостаточность – 24%, другие – 16%, причина не указана – 27%. Среди 94 (21%) пациентов с ХОЗЛ только 58 (62%) были осмотрены пульмонологом или в анамнезе указывалось на проведение оценки функции легких. Среди 94 больных с ХОЗЛ только 15 (16%) пациентам были назначены  $\beta$ -блокаторы при поступлении, из них только у двух участников препараты были отменены из-за усиления одышки.

В ретроспективном обсервационном исследовании [47] изучено влияние **терапии кардиоселективными и неселективными  $\beta$ -блокаторами** на частоту госпитализаций и обращений в отделения неотложной помощи у 11 592 пациентов с бронхиальной астмой и/или ХОЗЛ. В основную группу вошли участники, получавшие не менее 30 дней кардиоселективные ( $n=3062$ ) и неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы ( $n=690$ ). В группу контроля включено 7840 больных, которым этот класс препаратов назначен не был. В сравнении с контрольной группой у пациентов с бронхиальной астмой с или без сопутствующего ХОЗЛ ОР госпитализаций на фоне приема кардиоселективных и неселективных  $\beta$ -блокаторов составил 0,89 (95% ДИ 0,53-1,50) и 2,47 (95% ДИ 1,37-4,48); ОР обращений в отделения неотложной помощи – 1,40 (95% ДИ 1,20-1,62) и 1,21 (95% ДИ 0,91-1,62) соответственно. У больных только ХОЗЛ лечение кардиоселективными  $\beta$ -блокаторами ассоциировалось с ОР госпитализаций 0,64 (95% ДИ от 0,43 до 0,96) и ОР обращений в отделения неотложной помощи 1,19 (95% ДИ от 1,02 до 1,39); в подгруппе терапии неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами – 1,02 (95% ДИ 0,52-2,02) и 0,51 (95% ДИ от 0,33 до 0,80) соответственно. Таким образом, пациентам с бронхиальной астмой  $\beta$ -блокаторы следует назначать в случае, если риск сердечно-сосудистых событий превышает риск легочных осложнений, и при сопутствующем заболевании сердца, для которого этот класс препаратов снижает смертность, например, перенесенный ИМ или наличие хронической сердечной недостаточности. У пациентов с ХОЗЛ кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы снижали риск госпитализаций, но незначительно повышали риск обращений в отделения неотложной помощи. Неселективные  $\beta$ -блокаторы при ХОЗЛ снижают частоту посещений отделений неотложной помощи и общее число посещений врача. Эти данные свидетельствуют о большей безопасности

$\beta$ -блокаторов у больных ХОЗЛ, чем у пациентов с бронхиальной астмой с или без ХОЗЛ. Важно отметить, что в исследовании не проводился анализ дозировок принимаемых  $\beta$ -блокаторов. В то же время с увеличением дозы кардиоселективность  $\beta$ -блокаторов снижается. Это обстоятельство, возможно, внесло свой вклад в полученные результаты об отсутствии преимуществ кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов в сравнении с неселективными. В недавнем ретроспективном когортном исследовании Farland M. и соавт. [48] представлена оценка влияния  $\beta$ -блокаторов на частоту обострений у 412 пациентов с ХОЗЛ, из которых 166 получали  $\beta$ -блокаторы; остальным препараты этого класса назначены не были. Установлено, что на фоне лечения  $\beta$ -блокаторами обострение ХОЗЛ было менее вероятным (ОР 0,61; 95% ДИ 0,40-0,93) и более легким (ОР 0,56; 95% ДИ 0,34-0,89).

Влияние приема  $\beta$ -блокаторов на летальность у пациентов, госпитализированных с обострением ХОЗЛ, изучено в исследовании Dransfield [49], включившем 825 больных из базы данных университетской клиники (Алабама, США). Госпитальная летальность составила 5,2%. Отмечено, что лица, получающие  $\beta$ -блокаторы ( $n=142$ ), были старше по возрасту и чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем пациенты, которым этот класс препаратов назначен не был. При многофакторном анализе с поправками, включившими «шкалу склонности» (propensity score), продемонстрировано, что прием  $\beta$ -блокаторов ассоциировался со снижением смертности (ОР 0,39; 95% ДИ 0,14-0,99). Также установлено, что возраст, продолжительность пребывания в стационаре, количество предыдущих обострений, наличие дыхательной недостаточности, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и патология печени ухудшают прогноз пациентов ( $p<0,05$ ). Полученные данные позволили авторам заключить, что использование  $\beta$ -блокаторов у стационарных больных с обострением ХОЗЛ хорошо переносится и ассоциируется со снижением смертности.

Вопросам оптимального использования  $\beta$ -блокаторов при обострениях ХОЗЛ посвящено ретроспективное когортное исследование Stefan M.S. и соавт. [50], в котором изучена взаимосвязь между терапией  $\beta$ -блокаторами и госпитальной летальностью, проведением искусственной вентиляции легких на второй день госпитализации, частотой повторных госпитализаций в течение 30 дней наблюдения и продолжительностью пребывания в стационаре. В исследование вошло 35 082 пациента в возрасте  $\geq 40$  лет с ИБС, хронической сердечной недостаточностью или АГ, госпитализированных в связи с обострением ХОЗЛ. 29% больных получали  $\beta$ -адреноблокаторы в первые два дня госпитализации, из них 22%  $\beta_1$ -селективные и 7% – неселективные  $\beta$ -блокаторы. В ходе анализа не отмечено ассоциации между приемом  $\beta$ -блокаторов и внутрибольничной летальностью (ОР 0,88; 95% ДИ 0,71-1,09), 30-дневной повторной госпитализацией (ОР 0,96; 95% ДИ 0,89-1,03) или последующим проведением искусственной вентиляции легких (ОР 0,98; 95% ДИ 0,77-1,24). В то же время лечение неселективными  $\beta$ -блокаторами ассоциировалось с повышенным риском 30-дневной повторной госпитализации (ОР 1,25; 95% ДИ 1,08-1,44) в сравнении с подгруппой, получавшей селективные  $\beta$ -блокаторы. Таким образом, в исследовании продемонстрировано, что  $\beta$ -блокаторы, особенно кардиоселективные, не увеличивают риск внутрибольничной летальности и других неблагоприятных исходов у пациентов с ХОЗЛ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

Продолжение на стр. 34.

А.Н. Беловол, академик НАМН України, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

## Лечение ишемической болезни сердца, ассоциированной с хроническим обструктивным заболеванием легких: место $\beta$ -адреноблокаторов

Продолжение. Начало на стр. 32.

госпитализированных в связи с тяжелым обострением ХОЗЛ.

Оценка влияния  $\beta$ -блокаторов на функцию легких у пациентов с ХОЗЛ представлена в метаанализе [51], включившем данные рандомизированных плацебо-контролируемых слепых исследований. Изучено влияние кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов на ОФВ<sub>1</sub>, клинический статус и необходимость применения ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов. Анализ было подвергнуто 19 исследований с однократным приемом  $\beta$ -блокаторов и 10 исследований, в которых указанная группа лекарственных средств применялась длительно. Установлено, что у больных с легкой и средней степенью тяжести обструкции ОФВ<sub>1</sub> существенно не изменялся, как при однократном приеме  $\beta$ -блокаторов (изменение ОФВ<sub>1</sub> составило -5,28%), так и длительном лечении (изменение ОФВ<sub>1</sub> +1,07). Результаты метаанализа позволили заключить, что кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы не приводят к заметному ухудшению вентиляционной функции при бронхообструктивном синдроме. В другом метаанализе [52], включившем 11 исследований с однократным приемом  $\beta$ -блокаторов и 8 исследований по длительному применению  $\beta$ -блокаторов в подгруппах пациентов, на фоне приема кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов также не отмечено существенных изменений ОФВ<sub>1</sub> или респираторных симптомов по сравнению с плацебо. Существенных изменений указанных показателей не наблюдалось и в подгруппах пациентов как с тяжелой ХОЗЛ, так и обратной обструкцией дыхательных путей.  $\beta$ -Адреноблокаторы за счет своего основного действия могут снижать повышенную адренергическую активность, отмечающуюся при ХОЗЛ [53]. Таким образом,  $\beta$ -адреноблокаторы — класс лекарственных средств, применение которых патогенетически оправдано у больных ХОЗЛ с сердечно-сосудистой патологией.

По мнению Gottlieb S., одно лишь допознание на наличие гиперчувствительности к  $\beta$ -адреноблокаторам и отсутствие однозначных признаков (клинических или инструментальных) бронхальной астмы или бронхоспазма делает возможной хотя бы попытку применения препарата у таких пациентов [54]. Безусловно, у части из них может наблюдаться ухудшение бронхальной проходимости и эту терапию придется отменить, однако реальный шанс продлить жизнь больного оправдывает этот риск [55]. Следует отметить, что кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы редко вызывают бронхообструктивные реакции. К тому же при ХОЗЛ бронхоспастический компонент обычно не играет существенной роли и пациентам могут быть назначены  $\beta$ -адреноблокаторы (АСС/АНА, 2004). Продemonстрировано, что прием  $\beta$ -адреноблокаторов даже снижает риск обострения ХОЗЛ независимо от селективности препаратов [48].

В рекомендациях Глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких (GOLD) пересмотра 2011 г. обозначены следующие позиции [11].

• Лечение ИБС у пациентов с ХОЗЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что ИБС следует лечить иначе при наличии ХОЗЛ. Большинству больных ИБС показаны  $\beta$ -адреноблокаторы, как для лечения стабильной

стенокардии, так и после ИМ. Терапия селективными  $\beta_1$ -адреноблокаторами считается безопасной, однако эти сведения основаны на данных относительно небольшого числа краткосрочных исследований. Польза от назначения селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов при ИБС значительно больше, чем связанный с лечением потенциальный риск, даже у пациентов с тяжелой ХОЗЛ.

• Лечение ХОЗЛ у больных ИБС должно проводиться как обычно, поскольку нет данных о том, что ХОЗЛ следует лечить иначе при наличии ИБС. Это утверждение основано на результатах крупных долгосрочных исследований, посвященных только ХОЗЛ. Однако крупные долгосрочные испытания, которые включали бы пациентов с сочетанием ХОЗЛ и ИБС, не проводились. Несмотря на отсутствие исследований применения препаратов для лечения ХОЗЛ у больных нестабильной стенокардией, по-видимому, целесообразно не использовать особенно высокие дозы  $\beta_2$ -агонистов.

Важно подчеркнуть, что при применении кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с ХОЗЛ необходимо контролировать функцию внешнего дыхания. При появлении клинических симптомов ухудшения бронхальной проходимости и неблагоприятном влиянии на показатели функции внешнего дыхания дозировку  $\beta$ -адреноблокаторов следует уменьшить, а при сохранении снижения показателей функции внешнего дыхания их необходимо отменить. У больных ИБС при терапии ХОЗЛ применение  $\beta_2$ -агонистов по возможности нужно ограничить вследствие их негативного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы — предпочтительнее использование антихолинергических препаратов [56].

**Заключение.** ХОЗЛ и ИБС являются ведущими причинами заболеваемости и смертности в мире и обладают высокой коморбидностью. Частое сочетание ИБС и ХОЗЛ может быть связано с тесной патогенетической общностью этих двух заболеваний. Присутствующее как при ИБС, так и при ХОЗЛ неспецифическое персистирующее воспаление низкой градации, окислительный стресс, и, как следствие, развивающаяся эндотелиальная дисфункция могут не только способствовать взаимоотягощению этих патологий, но и являться пусковыми факторами на пути формирования каждого заболевания. Особое место занимает проблема терапии пациентов с ХОЗЛ в сочетании с ИБС, особенно с учетом частых сердечно-сосудистых событий в обеих группах. Ведение больных с сочетанной патологией требует от врача глубоких знаний основ патологии, клинической фармакологии, тщательного анализа клинической ситуации, способности четко определять цели терапии и предвидеть ближайшие результаты.

ХОЗЛ считается относительным противопоказанием к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов из-за опасений, что их прием приведет к нарастающему бронхальному обструктивному заболеванию. К сожалению, практикующие врачи часто не учитывают благоприятное влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на прогноз у таких пациентов. Имеются доказательства того, что применение кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у больных ИБС в сочетании с ХОЗЛ является безопасным и польза от приема препаратов этой группы превышает возможные риски обострения ХОЗЛ.

### Литература

- Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. — К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», 2011. — 165 с.
- Амосова К.М. Практикум з внутрішньої медицини. — К.: Український медичний вісник, 2010. — 416 с.
- Murray C.J., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 1269-1276.
- Державна служба статистики. 2012 // По матеріалам сайту <http://www.ukrstat.gov.ua/>
- Чазова Л.В. и соавт. Прогностическая значимость основных факторов риска ишемической болезни сердца и ее изменения при проведении профилактических мероприятий // Тер. архив. — 1989. — № 8. — С. 87-92.
- Pena V.S., Miravittles M., Gabriel R. et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study // Chest. — 2000. — Vol. 118. — P. 981-989.
- Talamo C., de Oca M.M., Halbert R. et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities // Chest. — 2007. — Vol. 131 (1). — P. 60-67.
- Краснова Ю.Н., Гримайлова Е.В., Дзининский А.А., Черняк Б.А. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в Иркутской области // Пульмонология. — 2006. — № 16. — С. 98-102.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2010. <http://www.goldcopd.org>
- Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002 // JAMA. — 2005. — Vol. 294. — P. 1255-1259.
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. // По материалам сайта [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/)
- Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature // Chest. — 2005. — Vol. 127. — P. 1952-1959.
- Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study // Chest. — 2000. — Vol. 118. — P. 656-664.
- Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // N Engl J Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 775-789.
- Абдрахманова Г.М. Особенности клинико-функционального состояния и фармакотерапии у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Авторефер... канд. мед. н. — Уфа, 2010.
- Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотягощения, диагностика, прогнозирование и лечение // Авторефер... канд. мед. н. — Благовещенск. — 2012. — 23 с.
- Desalu O.O. Increased risk of respiratory symptoms and chronic bronchitis in women using biomass fuels in Nigeria / O.O. Desalu, A.O. Adekoya, B.A. Ampitan // J. Bras. Pneumol. — 2010. — Vol. 36 (4). — P. 441-446.
- Rabinovich R.A., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities // British journal of hospital medicine. — 2011. — Vol. 72. — P. 137-145.
- Buch P., Friberg J., Scharling H., Lange P., Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // Eur Resp J. — 2003. — Vol. 21 (6). — P. 1012-1016.
- Warnier M.J., Blom M.T., Bardai A. et al. Increased risk of sudden cardiac arrest in obstructive pulmonary disease: a case-control study // PLoS One. — 2013. — Vol. 8 (6). — P. e65638.
- Hogg J.C., Chu F., Utocaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // N Engl J Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 2645-2653.
- Gan W.Q., Man S.F., Senthilvelan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis // Thorax. — 2004. — Vol. 59. — P. 574-580.
- Sin D.D., Man S.F. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 2007. — Vol. 85. — P. 141-7.
- Wouters E.F.M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein // Eur Respir J. — 2006. — Vol. 27. — P. 877-879.
- Sin D.D., Leung R., Gan W.Q. et al. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study // BMC Pulm. Med. — 2007. — Vol. 7. — P. 13.
- Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // Chest. — 2010. — Vol. 137. — P. 1091-1097.
- Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K.F. Systemic Manifestations of COPD // Chest. — 2011. — Vol. 139 (1). — P. 165-173.
- Barnes P.J. New concepts in COPD // Ann Rev Med. — 2003. — Vol. 54. — P. 113-129.
- Cella G., Sbarai A., Mazza G. et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // Clin Appl Thromb Hemost. — 2001. — Vol. 7 (3). — P. 205-208.
- Ли В.В., Задонченко В.С., Адашева Т.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия — метафизика и диалектика // CardioСоматика. — 2013. — № 1.
- Topsakal R., Kalay N., Ozdogru I. et al. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis // Heart Vessels. — 2009. — Vol. 24. — P. 164-168.
- Enriquez J.R., Parikh S.V., Selzer F. et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry // Chest. — 2011. — Vol. 140(3). — P. 604-610.
- Vanfleteren L.E., Kocks J.W., Stone I.S. et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? // Thorax. — 2013 Jun 22.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. — К., 2011.
- Комаров Ф.И., Клейстер Е.Б., Шойхет Я.Н. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. — 2009. — Т. 87, № 3. — С. 76.
- Salpeter S.R., Buckley N.S., Salpeter E.E. Meta-analysis: Anticholinergics, but not  $\beta$ -agonists, Reduce Severe Exacerbations and Respiratory Mortality in COPD // J Gen Intern Med. — 2006. — Vol. 21 (10). — P. 1011-1019.
- Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. 2007. — № 2. — С. 104-116.
- Задонченко В.С., Нестеренко О.И., Погонченко И.В., Шикота А.М. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Сердечная недостаточность. — 2006. — № 1 (35): 8-13.
- Matera M.G., Calzetta L., Cazzola M. TNF-alpha inhibitors in asthma and COPD: we must not throw the baby out with the bath water // Pulm Pharmacol Ther. — 2010. — Vol. 23 (2). — P. 121-8.
- Cruikshank J.M. Правильно ли мы оцениваем роль  $\beta$ -адреноблокаторов? // Therapia. Укр. Медич. Вісник. — 2008. — № 7-8. — С. 46-61.
- Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т. / Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. — 2009. — Т. 3. — 512 с.: ил.
- Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // Am Coll Cardiol. — 2001. — Vol. 37 (7). — P. 1950-6.
- Dransfeld M.T., Rowe S.M., Johnson J.E., Bailey W.C., Gerald L.B. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD // Thorax. — 2008. — Vol. 63. — P. 301-305.
- Rutten F.H., Zuidhoff N.P., Hak E. et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Arch Intern Med. — 2010. — Vol. 170 (10). — P. 880-887.
- Short P.M., Lipworth S.L., Elder D.H. et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // BMJ. — 2011. — Vol. 342. — P. d2549.
- Egred M., Shaw S., Mohammad B. et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease // QJM. — 2005. — Vol. 98 (7). — P. 493-497.
- Brooks T.W., Creekmore F.M., Young D.C. et al. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27 (5). — P. 684-690.
- Farland M.Z., Peters C.J., Williams J.D. et al.  $\beta$ -Blocker use and incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // Ann Pharmacother. — 2013. — Vol. 47 (5). — P. 651-656.
- Dransfeld M.T., Rowe S.M., Johnson J.E. et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD // Thorax. — 2008. — Vol. 63 (4). — P. 301-305.
- Stefan M.S., Rothberg M.B., Priva A. et al. Association between  $\beta$ -blocker therapy and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension // Thorax. — 2012. — Vol. 67 (11). — P. 977-984.
- Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis // Ann Intern Med. — 2002. — Vol. 137 (9). — P. 715-25.
- Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // Respir Med. — 2003. — Vol. 97 (10). — P. 1094-101.
- Sakamaki F., Oya H., Nagaya N. et al. Higher prevalence of obstructive airway disease in patients with thoracic or abdominal aortic aneurysm // J Vasc Surg. — 2002. — Vol. 36. — P. 35-40.
- Gottlieb S., McCarter R., Vogen R. Effects of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction // N Engl J Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 489-497.
- Агеев Ф.Т. Применение бета-блокаторов после инфаркта миокарда // РМЖ. — 1999. — № 5. — С. 733-6.
- Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Место  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. — 2012. — № 12.