УДК 616.24:615.2

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЛТИАЗЕМА ЛАННАХЕР У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

[1]Селезнёва Н.М., [2]Котляров А.А., [1]Бурнашкина О.Н.

[1]ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail:dep-general@adm.mrsu.ru,olesa151187@mail.ru;

[2]Обнинский институт атомной энергетики, филиал ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, e-mail: kaa97@rambler.ru

В статье приводится оценка эффективности и безопасности терапии дилтиаземом ланнахер у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. Рассматриваются переносимость физической нагрузки и вероятность выживаемости пациентов с ХОБЛ на фоне лечения дилтиаземом ланнахер. Установлено, что использование данного препарата в комплексной терапии пациентов с ХОБЛ сопровождается достоверным повышением сатурации крови кислородом, уменьшением выраженности одышки по Боргу и увеличением пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, снижением потребности в β_2–агонистах короткого действия в дневное и ночное время суток как средствах «скорой помощи». Таким образом, включение дилтиазема ланнахер в схему лечения пациентов с ХОБЛ в дозе 180–360 мг/сут, улучшает гемодинамический профиль, снижает риск развития желудочковых нарушений ритма сердца, уменьшает количество наджелудочковых экстрасистол и нормализует среднее давление в лёгочной артерии.

Ключевые слова: дилтиазем ланнахер, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), BODEиндекс

THE STUDY OFDILTIAZEM LANNAKHER THERAPEUTIC EFFICIENCY FOR PATIENTS WITH A CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

[1]Selezneva N.M., [2]Kotlyarov A.A., [1]Burnashkina O.N.

[1]The Mordovian N.P. Ogarev State University, Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru,olesa151187@mail.ru;

[2]Obninsk Institute of Nuclear Power Engineering National Research Nuclear University «Moscow Engineering Physics Institute», Obninsk, e-mail: kaa97@rambler.ru.

The assessment of efficiency and safety of diltiazem lannakher therapy has been made for patients with the chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the acceptability of physical loads and probability of survival of patients with COPD being cousidered against the background of diltiazem lannakher treatment. It has been established that the use of this preparation in a complex therapy for COPD patients is accompanied by a reliable increase in oxygen, blood saturation, by a decrease in shallow breath, (by Borg scale) and by the alongation of a passable distance in a 6 minute walk test, and by a decrease in a need of short action agonists-$\beta_2$at daytime and night as «urgent aid ambulance». Thus, the inclusion of diltiazem lannakher in the treatment of COPD patients in a dose of 180–360 mg/day, improves the haemodynamic profile, decreases the risk of development of hearts rhythm ventricular desorders, the quantity of supraventricular extrasystoles and normalizes the average pressure in the lung artery.

Keywords: diltiazem lannakher, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), BODE index

В современном обществе, по словам Чучалина А.Г. [8], хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) наряду с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом составляют ведущую группу хронических заболеваний; на их долю приходится более 30% среди всех других форм патологии человека. По прогнозу на период до 2020 года, составленному экспертами ВОЗ, ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных форм патологии человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов. Увеличение смертности обусловлено нарастанием эпидемии курения и изменением демографических показателей – ростом в популяции числа пожилых и старых людей [8]. Чрезвычайно важной характеристикой ХОБЛ является ее неуклонно прогрессирующее и инвалидизирующее течение, что приносит социально-экономический ущерб не только самим больным, членам их семей, но и обществу в целом.

В настоящее время ВОЗ для сравнения социального ущерба от ХОБЛ в разных странах использует показатель DALY (год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью). Согласно прогнозам экспертов, к 2020 году ХОБЛ станет 5-й причиной потерь DALYs в мире, пропустив вперед только ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, депрессии и несчастные случаи [4]. Сочетание ХОБЛ и АГ в среднем встречается в 35% случаев [2]. На протяжении более 40 последних лет дискутируется вопрос о выделении симптоматической «пульмоногенной» АГ у пациентов с ХОБЛ [5].

Впервые связь АГ с бронхообструктивным синдромом была отмечена Н.М. Мухарлямовым, который описывал подъемы АД после нарастания явлений бронхообструкции и наблюдал снижение цифр АД без применения гипотензивных препаратов на фоне купирования бронхоспазма и уменьшения явлений гипоксемии. Также в пользу «пульмоногенных» механизмов АГ у больных ХОБЛ свидетельствует развитие артериальной гипертонии через несколько лет после манифестации ХОБЛ [5].

Для терапии АГ у пациентов с ХОБЛ препаратами выбора, безусловно, являются антагонисты кальция, так как они являются не только вазо-, но и бронходилататорами [2,7]. Особенно они эффективны при обострении легочного процесса, когда степень гипоксемии особенно выражена [1]. Сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, высвобождение биологически активных веществ – все это кальцийзависимые процессы. АК могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперсекрецию слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов [3, 6].

Основной целью настоящего исследования явилось изучение влияние дилтиазема ланнахер на эффективность терапии у пациентов хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы исследования

Материалом для наших исследований послужили 46 больных ХОБЛ в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РМ «РКБ № 4» в 2010–2012 гг. Все пациенты были мужского пола, что очередной раз доказывает, что ХОБЛ является привилегией мужчин. Критериями отбора для исследования явилось наличие у пациента:

– хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка);

– $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 70 % от должного;

– усиление одышки;

– увеличение количества мокроты и усиление «гнойности» мокроты;

– согласие больного на участие в исследовании.

Таким образом, все пациенты отвечали критериям среднетяжелого течения ХОБЛ (2 стадия) (GOLD, 2008).

В исследование не включались пациенты, имеющие тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, принимающие ГКС peros, тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострениями других хронических заболеваний.

Пациенты были разделены на 2 группы.

Пациенты I группы ($n = 34$, группа контроля) получали лечение согласно рекомендациям международных согласительных документов (GOLD, 2008): ГКС (дексаметазон в дозе 8 мг внутривенно № 10),метилксантины (теопэк 0,3 г 2 раза в день), отхаркивающие средства (бромгексин 16 мг 3 раза в день peros), беродуал в дозе 2 мл (1 мг фенотерола и 500 мкг ипратропия бромида) через небулайзер PARIMASTER 4 раза в день. Для купирования симптомов заболевания по потребности применялись β_2–агонист короткого действия Сальбутамол или комбинированный препарат «Беродуал». С антибактериальной целью все пациенты получали амикацин по 500 мг 3 раза в день внутримышечно 7 дней. Пациентам II группы ($n = 12$, группа исследования) дополнительно назначали дилтиазем ланнахер (производитель «Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ» в дозе 180–360 мг/сут peros в течение 14 дней.

Информированное согласие пациента при проведении исследования было обязательным.

Результаты исследования и их обсуждение

В I группе наблюдались 34 пациента мужского пола, средний возраст пациентов 56 ± 3 года. Индекс курящего человека составил в этой группе 55 ± 9 пачек/лет. Профессиональные вредности в анамнезе (работа сварщиками, стекольщиками, кочегарами в течение 5–15 лет) имели 15 % наблюдавшихся пациентов. Средняя длительность заболевания в исследуемой группе составила 10 ± 4 года. II группу составили 12 мужчин (средний возраст 65 ± 5 лет). Индекс курильщика в этой группе составил 42 ± 9 пачек/лет. Указание на профессиональные вредности в анамнезе имели 17 % больных. Средняя длительность заболевания в этой группе была 12 ± 3 года.

В день поступления в стационар пациенты I группы с ХОБЛ оценивали одышку в 4,89 ± 0,28 балла. После проведения ТШХ все пациенты отмечали усиление одышки на 19 % ($p < 0,05$). Через 14 дней лечения пациенты I группы отмечали уменьшение выраженности одышки на 14 % ($p > 0,05$) по сравнению с исходными данными, а после ТШХ одышка усиливалась на 13 % ($p > 0,05$). Постнагрузочный показатель уровня одышки по Боргу после лечения был на 18 % ниже, чем аналогичный показатель до лечения ($p < 0,05$). Пациенты II группы до лечения оценивали одышку в 4,4 ± 0,17 балла. После проведения ТШХ одышка достоверно усиливалась у больных II группы на 18 % ($p < 0,05$). К окончанию курса лечения пациенты II группы отмечали достоверное уменьшение выраженности одышки на 25 % ($p < 0,05$), а после ТШХ одышка усилилась недостоверно на 6 % ($p > 0,05$), но этот показатель был достоверно ниже постнагрузочного уровня одышки до лечения на 33 % ($p < 0,05$).

По данным спирометрии, у пациентов I группы на момент поступления $ОФВ_1$ составлял 32 ± 3 %, ТТ–53 ± 4 %. К 14 дню терапии отмечалась положительная динамика $ОФВ_1$ (36 ± 3 %) и ТТ (61 ± 5 %). У пациен-

тов II группы при поступлении в стационар $ОФВ_1$ составлял 30 ± 7 %, ТТ–53 ± 6 %. К 14 дню терапии отмечалась положительная динамика $ОФВ_1$ (39 ± 7 %) и ТТ (62 ± 7 %).

Большую предсказательную точность, чем $ОФВ_1$ и ТТ, имеет индекс BODE. На основании показателя данного индекса можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ. BODE индекс у пациентов I группы на фоне традиционной 14-дневной терапии уменьшился и составил 5,67 ± 0,53 балла ($p > 0,05$), вероятность 4-летней выживаемости увеличилась на 13 % (p > 0,05) (рис. 1).

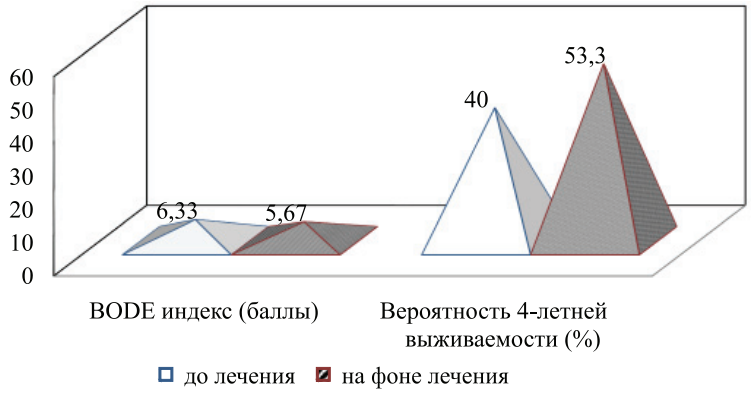

Рис. 1. Динамика BODE индекса и 4-летней выживаемости у пациентов I группы

У пациентов II группы на фоне проводимой терапии наблюдали снижение BODE индекса с 7,8 ± 0,4 до 5,1 ± 0,7 баллов ($p < 0,05$) и увеличение 4-летней выживаемости на 39 % ($p < 0,05$) (рис. 2).

При сравнении расстояния, пройденного в течение 6 минут с должным показателем для каждой группы пациентов, выявили, что больные I группы прошли до лечения 43 ± 2 % от должной дистанции, а на фоне лечения – 49 ± 5 % ($p > 0,05$); пациенты II группы – до лечения прошли 43 ± 3 % от должной дистанции, а через 14 дней лечения – 57 ± 1 % ($p < 0,05$) (таблица).

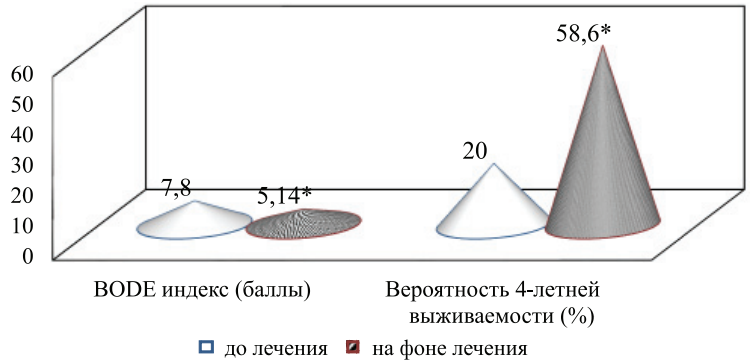

Рис. 2. Динамика BODE индекса и 40-летней выживаемости упациентов II группы.
*Примечание: – * значения, где p < 0,05 по отношению к показателям до лечения*

Пройденная дистанция в ТШХ на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней
	I группа		II группа	
Пройденное расстояние, % от должного	43 ± 2	49 ± 5	43 ± 3	57 ± 1*

Примечание. * – достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

При проведении ХМ ЭКГ у пациентов I группы на момент поступления были выявлены следующие НРС: у 18 (53 %) пациентов НЖЭ, у 9 (26 %) – НЖЭ и ЖЭ, у 7 (21 %) – ЖЭ; наряду с вышеперечисленными НРС у 10 (29 %) наблюдались эпизоды (НЖТ). На фоне лечения наблюдалось снижение максимальной ЧСС с 137 ± 10 до 118 ± 6 ($p > 0,05$), увеличение минимальной ЧСС с 53 ± 5 до 63 ± 5 ($p > 0,05$), снижение

средней ЧСС с 79 ± 5 до 77 ± 5 ($p > 0,05$). К 14 дню лечения у пациентов данной группы сохранялись все НРС, выявленные на момент поступления. Проводимая терапия достоверно не повлияла на их количество. Циркадный индекс на фоне терапии снизился на 4 % ($p > 0,05$), но оставался в пределах нормы.

Во II группе на момент поступления у 11 (92 %) больных наблюдались НРС по типу НЖЭ, у 1 (8 %) – ЖЭ. К 14 дню лечения отмечали снижение максимальной ЧСС на 24 % ($p > 0,05$), минимальной ЧСС на 6 % ($p > 0,05$) и средней ЧСС на 7 % ($p > 0,05$). На фоне дополнительной терапии дилтиаземом ланнахер (180–360 мг/сут) выявлено достоверное уменьшение количества НЖЭ на 92 %, ЖЭ – на 97 %. У 3-х пациентов (25 %) II группы к 14 дню терапии НРС по типу НЖЭ выявлены не были. Циркадный индекс до лечения был снижен и составлял 1,15 ± 0,03, а на фоне терапии отмечали уменьшение ЦИ на 9 % ($p > 0,05$).

По данным ЭхоКГ, у пациентов I группы через 14 дней лечения показатели внутрисердечной гемодинамики не изменились. У пациентов II группы КСР ЛЖ увеличился на 16 % ($p > 0,05$), КДР ЛЖ уменьшился на 0,5 % ($p > 0,05$), ФВ ЛЖ уменьшилась на 5 % ($p > 0,05$). Размеры правого желудочка и толщина ПСПЖ уменьшились на 2 % ($p > 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение среднего давления в лёгочной артерии с 34 ± 3до 28 ± 2 мм рт. ст. (19 %).

При проведении пульсоксиметрии у пациентов наблюдали увеличение сатурации кислорода к 14 дню проводимой терапии: в I группе – с 89,8 ± 0,7 до 90,3 ± 0,6 % ($p > 0,05$), во II группе – с 91,9 ± 0,7 до 94,3 ± 0,5 % ($p < 0,05$) (рис. 3).

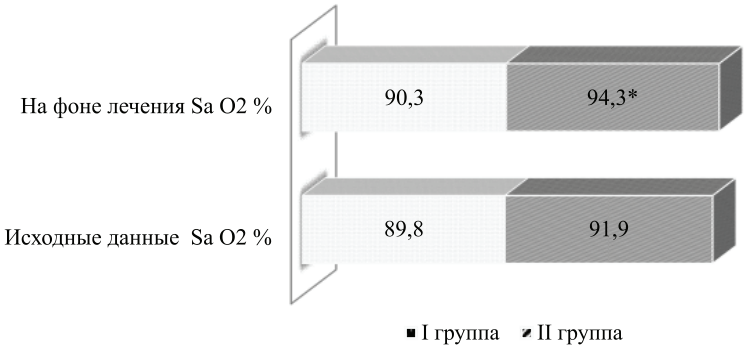

Рис. 3. Динамика сатурации кислорода у пациентов I и II групп.
*Примечание: – * значения, где p < 0,05 по отношению к показателям до лечения*

Одним из важных параметров течения ХОБЛ является потребность в β_2-агонистах короткого действия в дневное и ночное время. Пациенты обеих групп на фоне лечения отмечали достоверное уменьшение потребности в β_2-агонистах короткого действия как средствах «скорой помощи» в дневное и ночное время. Пациенты I группы реже пользовались сальбутамолом – днем на 24 % ($p < 0,005$), ночью – на 31 % ($p < 0,05$); пациенты II группы: на 28 % ($p < 0,005$) и 41 % ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, включение дилтиазема ланнахер в комплексную терапию ХОБЛ повышает качество жизни и прогноз больных. 14-дневное лечение антагонистом кальция сопровождается достоверным повышением сатурации крови кислородом, уменьшением выраженности одышки по Боргу и увеличением пройденной дистанции в ТШХ, снижением потребности в β_2-агонистах короткого действия в дневное и ночное время как средствах «скорой помощи».

Выводы

1. Дилтиазем ланнахер повышает толерантность к физической нагрузке, тем самым повышая качество жизни пациентов, и вероятность 4-летней выживаемости у пациентов с ХОБЛ.

2. Включение дилтиазема ланнахер в схему лечения пациентов с ХОБЛ уменьшает количество больных с наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями ритма сердца, а также снижает среднее давление в лёгочной артерии.

Список литературы

1. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Демичева О.Ю. Антагонисты кальция – доказанные эффекты и клинические преимущества // Remedium. – 2009. – № 12.

2. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Мациевич М.В. Артериальная гипертония и ХОБЛ – рациональный выбор терапии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т.14, № 10. – С. 795–800.

3. Адашева Т. В., Фёдорова И.В., Задионченко В.С. Антигипертензивная терапия у больных хронической об-

структивной болезнью лёгких: преимущества антагонистов кальция // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 5. – С. 39–45.

4. Белевский А.С. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких (пересмотр 2008): пер. с англ. – М.: Издательский холдинг Атмосфера, 2009. – 100 с.

5. Дворецкий Л.И. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, № . 10. – С. 672–675.

6. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение // Русский медицинский журнал. – 2008. – 16 (21). – С. 1445–1457.

7. Чазова И.Е. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких // Consiliummedicum. – 2006. – Т. 8, № 2.

8. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

References

1. Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Demicheva O.Y. Antagonists of calcium – the proved effects and clinical advantages, Remedium, 2009, no 12.

2. Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Matsievich M.V. Arterial hypertension and COPD – a rational choice of therapy,Russian medical magazine, 2006, T. 14, no. 10, pp. 795–800.

3. Adasheva T.V, Fedorova I.V, Zadionchenko V.S. Antihypertensive therapy at patients with the chronic obstructive pulmonary disease: advantages of antagonists of calcium, Rational pharmacotherapy in cardiology, 2008, no. 5, pp. 39–45.

4. Belevsky A.S. Global strategy of diagnostics, treatment and prevention of the chronic obstructivepulmonary disease (revision 2008): M: Publishing Atmosphere, 2009, pp. 100.

5. Dvoretsky L.I. Arterial hypertension in patients with COPD, the Russian medical magazine, 2005, T.13, no. 10, pp. 672–675

6. Karpov Y.A. Arterial hypertension of patients with accompanyingconditions and diseases: how to choose optimum treatment, the Russian medical magazine, 2008,16 (21), pp. 1445–1457.

7. Chazova I.E. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, Consilium medicum, 2006, T.8, no. 2.

8. Chuchalin A.G. The chronic obstructive pulmonary disease and accompanying diseases, Pulmonology, 2008, no. 2, pp. 5–14.

Рецензенты:

Напалкова С.М., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Зорькина А.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедройполиклинической терапии и функциональной диагностики с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 29.01.2013.