

ВЛИЯНИЕ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Х.Х. Шугушев*, М.В. Гурижева, В.М. Василенко

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова.
360004 Нальчик, ул. Чернышевского, 173

Влияние бронхолитической терапии на желудочковые нарушения ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких

Х.Х. Шугушев*, М.В. Гурижева, В.М. Василенко

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова. 360004 Нальчик, ул. Чернышевского, 173

Цель. Оценить влияние бронхолитической терапии на структуру желудочковых нарушений ритма и показатели ЭКГ высокого разрешения у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Обследовали 144 больных ХОБЛ (54 женщины и 90 мужчин; возраст $47,1 \pm 1,5$ года) и 35 лиц контрольной группы без заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем (23 мужчин и 12 женщин; возраст $42,4 \pm 2,8$ года). Помимо рутинного обследования выполнены суточное мониторирование ЭКГ, регистрация ЭКГ высокого разрешения с временным и спектрально-временным картированием желудочкового комплекса.

Результаты. На фоне терапии теофилином пролонгированного действия и комбинацией салметерола/флутиказона у больных как со среднетяжелой, так и с тяжелой ХОБЛ отмечено снижение частоты желудочковых аритмий. Указанный эффект был более выражен у салметерола/флутиказона. Лечение теофилином пролонгированного действия пациентов с тяжелой ХОБЛ сопровождалось увеличением среднего количества желудочковых экстрасистол. На фоне терапии салметеролом/флутиказоном среднее число желудочковых экстрасистол существенно не менялось. Бронхолитическая терапия оказывала положительное влияние на процессы деполаризации желудочков, что проявлялось улучшением показателей ЭКГ высокого разрешения желудочкового комплекса и достоверным снижением частоты поздних потенциалов желудочков.

Заключение. У пациентов с тяжелой ХОБЛ и желудочковыми нарушениями ритма сердца для бронхолитической терапии более целесообразно применение комбинации салметерола/флутиказона, чем теофилина пролонгированного действия.

Ключевые слова: ХОБЛ, бронхолитическая терапия, теофиллин пролонгированного действия, салметерол/флутиказон, желудочковые нарушения ритма.

РФК 2009;5:63-66

Influence of broncholytic therapy on ventricular rhythm disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Kh.Kh. Shugushev*, M.V. Gurizheva, V.M. Vasilenko

Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov. Tchernyshevsky 173, Nalchik, 360004 Russia

Aim. To evaluate effects of broncholytic therapy on ventricular rhythm disorders and high resolution electrocardiogram indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. 144 patients (54 women and 90 men; aged $47,1 \pm 1,5$ y.o.) with COPD and 35 patients of control group without respiratory and cardiovascular diseases (23 men and 12 women; aged $42,4 \pm 2,8$ y.o.) were examined. 24-hour ECG monitoring and high resolution ECG with time and spectral-time mapping of ventricular ECG complex were performed in patients additionally to routine examination.

Results. Reduction of ventricular rhythm disorders rate was detected during therapy with extended-release theophylline or salmeterol/fluticasone in patients with moderate and severe COPD. This effect was more significant for salmeterol/fluticasone treatment. Treatment with extended-release theophylline led to increase of a number of ventricular extra systoles in patients with severe COPD. Salmeterol/fluticasone treatment did not influence number of ventricular extrasystoles. Broncholytic therapy had positive influence on processes of ventricular depolarization. It was shown by high resolution ECG indicators improvement and by late ventricular potential rate reduction.

Conclusion. Salmeterol/fluticasone combination is more reasonable than extended-release theophylline for broncholytic therapy in patients with severe COPD and ventricular rhythm disorders.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), broncholytic therapy, extended-release theophylline, salmeterol/fluticasone, ventricular rhythm disorders.

Rational Pharmacother. Card. 2009;5:63-66

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): muna1947@mail.ru

Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в мире с каждым годом растет, и к 2020 году она будет занимать пятое место по заболеваемости и третье место в структуре смертности [1,2]. При этом осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности различные нарушения ритма сердца (НРС), являются одной из основных причин смерти больных ХОБЛ, риск которой повышен в 2-3 раза и составляет около 50% [3,4].

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ развиваются ввиду тесной анатомической и функциональной связи сердца и легких. В то же время, бронхолитическая терапия может по-разному влиять на течение и исход НРС. Бронхолитики, улучшая общее состояние больных, могут способствовать уменьшению НРС. В то же время, меняя вегетативную регуляцию сердца и электрофизиологические параметры миокарда, они могут способствовать появлению НРС или усугубить их течение. Современные неинвазивные методы исследо-

вания существенно расширили возможности оценки электрической стабильности сердца и состояния его вегетативной регуляции. Несмотря на то, что бронходилататоры являются препаратами выбора лечения больных ХОБЛ, в настоящее время окончательно не разработаны критерии безопасности их применения при ХОБЛ в сочетании с НРС.

Цель настоящего исследования — анализ структуры желудочковых нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ, их взаимосвязи с показателями ЭКГ высокого разрешения и спектрально-временного картирования желудочкового комплекса, а также оценка влияния на них бронхолитической терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 179 человек. Основную группу составили 144 больных ХОБЛ в стадии обострения (54 женщины и 90 мужчин; средний возраст $47,1 \pm 1,5$ года), находившихся на лечении в пульмоно-

логическом отделении городской клинической больницы №1 г. Нальчик. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц без заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем (23 мужчин и 12 женщин; средний возраст $42,4 \pm 2,8$ года). Всем пациентам проведено клиническое обследование, включающее оценку жалоб, анамнеза, данных объективного состояния, лабораторно-инструментальные исследования. Диагноз ХОБЛ был установлен на основании критериев Федеральной программы [5]. Тяжесть течения ХОБЛ оценивалась по критериям Европейского респираторного общества [6], в соответствии с которыми пациенты были разделены на две подгруппы: 97 (67,4%) пациентов со среднетяжелым и 47 (32,6%) с тяжелым течением ХОБЛ.

Больные ХОБЛ были разделены на две группы. Помимо антибактериальной и муколитической терапии пациентам первой группы ($n=83$) с бронхолитической целью был назначен теофиллин пролонгированного действия (Теотард, KRKA) в суточной дозе 700 мг. Пациентам второй группы (61 пациент) назначен комбинированный препарат салметерола и флутиказона (Серетид, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals) в виде дозированного аэрозоля для ингаляций 25/125 мкг/доза по 2 дозы 2 раза в сутки. Указанные группы не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности основного заболевания и его тяжести.

При выполнении данной работы соблюдались этические принципы проведения клинических исследований: больные были проинформированы о задачах исследования, было получено согласие пациентов.

Помимо общеклинических и лабораторных исследований всем пациентам в течение первых двух дней и на 14 сутки пребывания в стационаре были проведены спирометрия и комплексное электрокардиографическое обследование. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью носимых мониторов «Кардиотехника – 4000» (Санкт-Петербург). Регистрация ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) с временным и спектрально-временным анализом желудочкового комплекса производилась с использованием компьютерного кардиографа «KARDi» (Зеленоград, Россия). Критерием обнаружения поздних потенциалов желудочков (ППЖ) считали наличие как минимум двух измененных показателей: QRSf более 110 мс, LAS40 более 38 мс, RMS40 менее 20 мкВ [7]. При анализе спектрально-временных карт комплекса QRS и подсчете количества и показателей локальных пиков весь диапазон был разделен на три части: частотный – до 40 Гц, от 41 до 90 Гц и более 90 Гц, временной – до 35 мс, от 36 до 75 мс и более 75 мс [8].

После проверки распределения количественных переменных для анализа и оценки полученных данных были использованы стандартные методы параметрической статистики. Достоверность различий средних значений между группами определялась с помощью непарного теста Стьюдента, внутри группы – с помощью парного теста Стьюдента. Значимость различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков оценивалась с

помощью критерия α^2 Пирсона. Для оценки взаимосвязи количественных показателей был выполнен корреляционный анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft).

Результаты и обсуждение

По данным суточного мониторирования ЭКГ, у больных ХОБЛ отмечена существенно более высокая частота обнаружения желудочковых нарушений ритма сердца по сравнению с контрольной группой. Желудочковые экстрасистолы регистрировались у 43 (29,9%) пациентов, у 5 (3,5%) из них зафиксированы желудочковые аритмии высоких градаций. В группе пациентов с тяжелым течением ХОБЛ отмечены более высокая частота обнаружения желудочковых аритмий и их среднее количество. Аналогичные результаты продемонстрированы в работах Лышовой О.В. с соавторами [9], Ануфриева И.И. и Кустовой Е.В. [10], также отметивших более высокую частоту желудочковых аритмий у больных с высокой степенью тяжести ХОБЛ.

При повторном обследовании на фоне приема бронходилататоров желудочковая экстрасистолия обнаружена только у 26 пациентов (18,1%): у 15 больных (18%), получавших теофиллин пролонгированного действия, и у 11 больных (18,1%), получавших салметерол/флутиказон. При этом у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, получавших салметерол/флутиказон, частота обнаружения желудочковой экстрасистолии снизилась почти вдвое – с 56,5% до 30,4% ($p<0,01$).

На фоне терапии теофиллином пролонгированного действия у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ происходило уменьшение среднего количества одиночных желудочковых экстрасистол с 410 ± 195 до 176 ± 99 ($p<0,01$), а у больных с тяжелым течением – их увеличение с 650 ± 229 до 914 ± 354 . У пациентов со среднетяжелой ХОБЛ терапия салметеролом/флутиказоном сопровождалась снижением среднего количества одиночных желудочковых экстрасистол с 572 ± 211 до 216 ± 92 ($p<0,01$), а у пациентов с тяжелым течением отмечена тенденция к их увеличению с 971 ± 359 до 1256 ± 400 .

При анализе показателей ЭКГ ВР желудочкового комплекса у больных ХОБЛ отмечены более выраженные нарушения процессов деполяризации миокарда. Как видно из табл. 1, у пациентов с ХОБЛ длительность фильтрованного комплекса QRS и низкоамплитудных сигналов LAS40 была выше, а квадрат амплитуды последних 40 мс RMS40 был ниже по сравнению с контрольной группой. Кроме того, имелась взаимосвязь данных показателей со степенью бронхиальной обструкции – у пациентов с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ эти изменения были максимально выражены. ППЖ были обнаружены у 9 (6,3%) больных ХОБЛ и у 1 (2,9%) представителя контрольной группы.

ППЖ отражают процессы замедленного проведения электрического сигнала в миокарде – так называемые «потенциалы замедленной деполяризации миокарда». Уста-

Таблица 1. Показатели ЭКГ ВР желудочкового комплекса на фоне терапии теofilлином пролонгированного действия у больных с различной степенью тяжести ХОБЛ (M±m)

Параметр ЭКГ ВР	Контрольная группа (n=35)	Среднетяжелая ХОБЛ (n=59)		Тяжелая ХОБЛ (n=24)	
		Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения
QRSf, мс	92,14±2,9	95,89±2,23 ^b	93,33±2,01	101,60±2,45 ^{bc}	103,33±2,32 ^{bc}
LAS40, мс	24,39±1,86	38,43±4,0 ^b	37,93±4,19 ^b	42,80±7,26 ^b	45,67±8,34 ^b
RMS40, мкВ	66,51±8,37	76,01±6,06 ^b	68,51±5,3 ^{ab}	72,54±9,17 ^b	64,22±4,2 ^{ab}
ППЖ	1 (2,9%)	3 (5,08%)	0	4 (16,67%)	2 (8,33%)

a – p<0,05 по отношению к соответствующему показателю до лечения, b – p<0,05 по отношению к контрольной группе, c – p<0,05 по отношению к группе пациентов со среднетяжелой ХОБЛ

новлено, что субстратом возникновения и регистрации ППЖ служат электрофизиологическая и анатомическая неоднородность миокарда, когда здоровые кардиомиоциты чередуются с ишемизированными участками или участками некроза и фиброза. Замедленная фрагментированность возникает при нарушении естественной параллельной ориентации миокардиальных волокон и разделении участков жизнеспособного миокарда соединительной тканью. При отсутствии изменений миокарда появление поздних потенциалов можно объяснить негомогенностью электрофизиологических свойств миокарда вследствие неравномерных функциональных изменений кардиомиоцитов в условиях острой или хронической ишемии, перегрузки [11, 12]. Следовательно, неблагоприятные изменения желудочкового комплекса по данным ЭКГ ВР у больных ХОБЛ могут быть связаны с нарушением электролитного баланса, увеличением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, наличием зон замедленного проведения в миокарде. Это проявлялось увеличением длительности фильтрованного комплекса QRSf и низкоамплитудных сигналов LAS40, возникновением различных нарушений ритма и проводимости. Исследования P. Yildiz с соавторами [13] и T. Tukek с соавторами [14] показали более высокий процент наличия ППЖ, которые были выявлены примерно у 30% больных ХОБЛ.

У больных со среднетяжелой ХОБЛ терапия теofilлином пролонгированного действия сопровождалась снижением продолжительности QRSf и LAS40, а при тяжелом течении отмечалось увеличение этих показателей. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ на фоне терапии салметеролом/флутиказоном

отмечена тенденция к улучшению показателей ЭКГ ВР желудочкового комплекса. Значимое уменьшение продолжительности QRSf было отмечено только у пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ (табл. 2). Бронхолитическая терапия сопровождалась снижением частоты обнаружения ППЖ. Последние были обнаружены только у 2 пациентов с тяжелой ХОБЛ, получавших теofilлин пролонгированного действия.

В рандомизированном клиническом испытании TRIS-TAN [15] комбинированный препарат, содержащий салметерол и флутиказон, гораздо эффективнее улучшал проходимость бронхов, чем его компоненты по отдельности. Кроме того, он имел преимущества в плане улучшения самочувствия больных и уменьшения выраженности симптомов ХОБЛ. Высокая бета-2-селективность салметерола обеспечивала минимальный риск развития побочных эффектов, особенно кардиальных.

Таким образом, в целом прием бронходилататоров сопровождается улучшением процессов деполяризации желудочков, что проявляется улучшением показателей ЭКГ ВР желудочкового комплекса и достоверным снижением частоты регистрации поздних потенциалов желудочков на 77,8%.

По данным анализа спектрально-временных карт желудочкового комплекса пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ на фоне лечения теofilлином пролонгированного действия обнаружено некоторое снижение общего количества локальных пиков за счет низкочастотных и среднечастотных локальных пиков, расположенных в середине желудочкового комплекса. Терапия теofilлином пролонгированного действия больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ сопровождалась увеличением коли-

Таблица 2. Показатели ЭКГ ВР желудочкового комплекса на фоне терапии салметеролом/флутиказоном у больных с различной степенью тяжести ХОБЛ (M±m)

Параметр ЭКГ ВР	Контрольная группа (n=35)	Среднетяжелая ХОБЛ (n=38)		Тяжелая ХОБЛ (n=23)	
		Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения
QRSf, мс	92,14±2,9	94,47±1,93	91±1,53 ^a	108,20±2,42 ^{bc}	104±2,87 ^{abc}
LAS40, мс	24,39±1,86	35,73±2,17 ^b	34,08±1,18 ^b	40,60±4,98 ^b	37,60±3,99 ^b
RMS40, мкВ	66,51±8,37	73,00±3,33	74,78±3,61 ^b	70,20±3,6	68,80±2,51 ^c
ППЖ	1 (2,9%)	0	0	2 (8,70%)	0

a – p<0,05 по отношению к соответствующему показателю до лечения, b – p<0,05 по отношению к контрольной группе, c – p<0,05 по отношению к группе пациентов со среднетяжелой ХОБЛ

Таблица 3. Среднее количество локальных пиков желудочкового комплекса в различных ортогональных отведениях у больных ХОБЛ на фоне терапии теофиллином пролонгированного действия и салметеролом/флутиказоном (M±m)

		Теотард				Серетид			
		Среднетяжелая ХОБЛ (n=59)		Тяжелая ХОБЛ (n=24)		Среднетяжелая ХОБЛ (n=38)		Тяжелая степень тяжести (n=23)	
I	II	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Q	X	2,11±0,03	1,27±0,11 ^a	2,47±0,05 ^c	2,00	1,71±0,05	0,65±0,08 ^a	2,22±0,11 ^c	0,65±0,08 ^{ac}
Q	Y	1,85±0,04	1,00	2,14±0,04 ^c	2,56±0,06 ^{ac}	1,80±0,10	0,69±0,05 ^a	2,29±0,14 ^c	0,73±0,17 ^{ac}
Q	Z	1,85±0,04	1,00	2,14±0,04 ^c	2,47±0,06 ^{ac}	1,90±0,10	0,58±0,08 ^a	2,37±0,09 ^c	0,60±0,04 ^{ac}
R	X	1,80±0,03	1,42±0,12 ^a	2,25±0,08 ^c	2,30±0,14 ^{ac}	1,61±0,05	0,57±0,04 ^a	2,19±0,07 ^c	0,52±0,05 ^{ac}
R	Y	1,91±0,05	1,00	2,09±0,04	2,82±0,07 ^{ac}	1,52±0,04	0,62±0,04 ^a	2,44±0,17 ^c	0,85±0,17 ^{ac}
R	Z	1,60±0,04	1,22±0,02 ^a	2,05±0,04 ^c	2,70±0,04 ^{ac}	1,44±0,05	0,64±0,07 ^a	2,22±0,10 ^c	0,79±0,11 ^{ac}

I – зубец, по которому проведено усреднение комплекса спектрально-временных карт; II – ортогональные отведения; а – p<0,05 по отношению к соответствующему показателю до лечения, с – p<0,05 по отношению к группе пациентов со среднетяжелой ХОБЛ

чества локальных пиков всех частот, расположенных преимущественно в середине желудочкового комплекса. Лечение салметеролом/флутиказоном сопровождалось снижением общего количества локальных пиков на спектрально-временных картах желудочкового комплекса у пациентов как со средней, так и с тяжелой ХОБЛ (табл. 3).

При оценке взаимосвязи нарушений ритма с параметрами ЭКГ высокого разрешения желудочкового комплекса обнаружена положительная зависимость между длительностью фильтрованного комплекса QRS и количеством одиночных желудочковых экстрасистол (r=0,84, p<0,01). Как до лечения, так и на фоне терапии теофиллином пролонгированного действия и салметеролом/флутиказоном существенных различий между количеством желудочковых аритмий в подгруппах больных с поздними потенциалами желудочков и без них выявлено не было.

Обнаружена взаимосвязь между средним количеством желудочковых экстрасистол и наличием на спектрально-временных картах низкочастотных и высокочастотных локальных пиков в середине желудочкового комплекса, а также высокочастотных локальных пиков в

конце желудочкового комплекса. Присутствие последних можно считать маркерами высокого риска возникновения желудочковых аритмий.

Заключение

У больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми пациентами отмечена более высокая частота желудочковых нарушений ритма сердца. При этом количество последних достоверно связано с тяжестью ХОБЛ. Бронхолитическая терапия больных ХОБЛ сопровождается снижением частоты желудочковых аритмий, особенно на фоне комбинированной терапии салметеролом/флутиказоном. Оба препарата оказывали положительное влияние на показатели ЭКГ высокого разрешения желудочкового комплекса. Однако у пациентов с тяжелой ХОБЛ терапия теофиллином пролонгированного действия сопровождалась неблагоприятными изменениями ЭКГ высокого разрешения. Поэтому в качестве бронхолитической терапии у больных с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ и аритмиями более целесообразным является использование комбинированного препарата салметерола и флутиказона.

Литература

1. Чучалин А.Г., редактор. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М.: АТМОСФЕРА; 2006.
2. Явелов И.С. О безопасности длительнодействующих бета2-агонистов. Взгляд кардиолога. Пульмонология 2007;(1):112-6.
3. Engström G., Wollmer P., Hedblad B. et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from «men born in 1914», Malmö, Sweden. Circulation 2001;103(25):3086-91.
4. Rutten F.H., Moons K.G., Gramer M.J. et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. BMJ 2005;331(7529):1379.
5. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. ПМЖ 2001;9(1):9-34.
6. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2008. Available on <http://www.goldcopd.com/download.asp?intid=504>
7. Иванов Г.Г., Грачев С.В., Сыркин А.Л., редакторы. Электрокардиография высокого разрешения. М.: Триада-Х; 2003.
8. Бойцов С.А., Гришаев С.Л., Тищенко О.Л. и др. Новый метод описания результатов спектрально-временного картирования ЭКГ ВР и оценка его диагностической эффективности. Вестник аритмологии 1999;(14):25-9.
9. Лышова О.В., Проворотов В.М., Гречкин В.И. Нарушение сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких. Тезисы докладов 13 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: 2003. С.333.
10. Ануфриев И.И., Кустова Е.В. Особенности развития дисфункции миокарда у больных ХОБЛ. Тезисы докладов 13 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: 2003. С.321.
11. Иванов Г.Г., Ковтун В.В., Фоломеев В.Н., Востриков В.А. Анализ поздних потенциалов желудочков сердца у больных с дыхательной недостаточностью. Анестезиология и реанимация 1991;(6):46-8.
12. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М. Поздние потенциалы желудочков. Вестник аритмологии 2008;(53):44-55.
13. Tukek T., Yildiz P., Tuzcu V. et al. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Cardiol 2003;88(2-3):199-206.
14. Yildiz P., Tukek T., Akkaya V. et al. Ventricular arrhythmias in patients with GOLD are associated with QT dispersion. Chest 2002;122(6):2055-61.
15. Цой А.Н., Кепанова Е.Б., Архипов В.В. Клиническая эффективность серетиды у больных ХОБЛ по материалам исследования TRISTAN. Пульмонология 2004;(4):122-4.