

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шальнова С.А., Вихирева. О.В.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

Резюме

Исследование предпринято с целью оценки и сравнения влияния селективного и неселективного бета-адреноблокаторов (ББ) у курящих и некурящих пациентов с ИБС на показатели спирограммы. В исследование было набрано 15 некурящих пациентов (средний возраст — $62 \pm 8,6$ года) и 16 курящих (средний возраст — $57 \pm 8,1$ лет) с доказанной ИБС, страдающих стенокардией напряжения II-III ФК (все мужчины). Для распределения больных в группы, в зависимости от фактора курения, применялся метод СО-метрии. До и через 4 недели регулярного лечения каждым препаратом всем пациентам выполнялась спирография. Определялись следующие показатели спирограммы: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), моментные объемные скорости (МОС) при выдохе — 25%, 50%, 75% от ЖЕЛ (средний показатель МОС — 25-75%).

При лечении подобранными эффективными дозами бисопролола (5-10 мг/сут) на фоне хорошей антиангинальной активности препарата не отмечено статистически значимого ухудшения показателей спирографии в обеих исследуемых группах. На фоне терапии подобранными дозами пропранолола (160-320 мг/сут) и отмечающейся более низкой антиангинальной эффективности, выявлено ухудшение показателей механики внешнего дыхания, характеризующих бронхиальную проходимость: ОФВ1 и ФЖЕЛ у некурящих и ОФВ1 — у курящих.

У некурящих больных ИБС, по сравнению с курящими пациентами, зарегистрировано большее снижение ФЖЕЛ при лечении ББ. Различие между группами по изменению показателя ФЖЕЛ на фоне терапии бисопрололом было статистически значимым ($p=0,04$).

Таким образом, неселективный ББ пропранолол вызывает ухудшение бронхиальной проходимости, независимо от фактора курения, с приблизительно одинаковым снижением показателей спирограммы и у некурящих больных, и у скомпрометированных по бронхиальным изменениям курящих пациентов. Селективный бисопролол не оказывает отрицательного влияния на параметры бронхиальной проходимости у курящих, вызывая их снижение у некурящих пациентов (статистически незначимое).

Ключевые слова: селективные и неселективные бета-адреноблокаторы, спирограмма, курение.

На сегодняшний день бета-адреноблокаторы (ББ) — одни из основных антиангинальных препаратов. По рекомендациям Американской Ассоциации Сердца от 1999 года β -адреноблокаторы являются основными препаратами для лечения ИБС. Даже при отсутствии предшествующего инфаркта миокарда, Комитет по выработке рекомендаций вышеупомянутой ассоциации поддерживает применение β -адреноблокаторов в качестве начальной терапии ИБС [1]. В зависимости от способности блокировать только β_1 или β_1 - и β_2 -адренорецепторы, ББ делятся на селективные и неселективные. Индекс кардиоселективности, характеризующий ее степень, неодинаков для разных препаратов и составляет для пропранолола 1,8:1, для метопролола это соотношение 1:20, для атенолола и бетаксолола — 1:35, для бисопролола — 1:75 [2]. Следует учитывать, что такая селективность относительна: в тка-

нях содержатся рецепторы обоих типов, но преобладает лишь один из видов. Поэтому, при применении больших доз кардиоселективных (β_1 -селективных) β -адреноблокаторов проявление селективности может снижаться или полностью исчезать [3].

Однако результаты ряда исследований [4, 5] свидетельствуют, что ББ используются неоправданно мало, что объясняется, прежде всего, опасением развития побочных реакций. Одним из противопоказаний к назначению ББ являются хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма, так как препараты могут спровоцировать бронхоспазм у таких больных [1, 3, 6]. Курение, как фактор риска, сближает такие патологические состояния, как ХОБЛ и ИБС. В 80-90% случаев ХОБЛ главным фактором риска является курение [7].

Таким образом, возникает дилемма: назначение ББ таким пациентам необходимо, но может быть

затруднено на фоне совместного неблагоприятного влияния курения и блокады β_2 -рецепторов на проходимость бронхиального дерева. В практической медицине этот вопрос чаще всего решается не в пользу ББ.

Целью настоящего исследования явилось сравнение влияния селективного ББ бисопролола и неселективного пропранолола на показатели функции внешнего дыхания (ФВД) у курящих и некурящих больных с доказанной ИБС со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

В исследование был включен 31 человек — все мужчины, страдающие стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, с доказанной ИБС, в возрасте от 46 до 76 лет. Средний возраст некурящих больных составил $62 \pm 8,6$ года, курящих — $57 \pm 8,1$ лет ($p=0,10$). По протоколу исследования для выявления статистических различий между курящими и некурящими больными ИБС решено было сформировать две группы с одинаковым количеством человек (по 15 пациентов в каждой). Больные распределялись в ту или другую группу, в зависимости от анамнеза курения и показателей СО-метрии (измерение концентрации угарного газа — СО в выдыхаемом воздухе): в группу курящих было набрано 16 человек, у которых продолжительность и интенсивность курения составляла 10 пачек/лет и более, а содержание СО превышало 6 р.р.т., что свидетельствует об отсутствии влияния активного курения у данного больного [8]. Один пациент в дальнейшем был исключен из исследования в связи с нарушением протокола. В группу некурящих пациентов были включены 15 некурящих или бросивших курить более одного года назад мужчин с показателями СО-метрии ≤ 6 р.р.т.

Исследование было выполнено с использованием рандомизированного двойного слепого перекрестного метода. Для лечения применялись селективный ББ бисопролол — конкор («Мерк КГаА», Германия для Никомед) и неселективный — пропранолол (анаприлин, ОАО «Акрихин», Россия) в подобранных суточных дозах: 5-10 мг/сут бисопролола или 160-320 мг/сут пропранолола. Эффективность каждого препарата оценивалась с помощью фармакодинамического исследования (ФДИ), которое заключалось в проведение проб с физической нагрузкой на тредмиле до приема препарата и через 2 часа после приема ББ (пик действия обоих препаратов) [3]. До и после четырех недель регулярной терапии всем больным на аппарате SP-100 «Schiller» проводилась спирография с оценкой основных параметров механики внешнего дыхания: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекса

Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), моментных объемных скоростей (МОС) при выдохе 25%, 50%, 75% от ЖЕЛ (рассчитывался средний показатель МОС — 25-75%).

Наибольшее значение при оценке данных и заключении отводилось скоростным показателям спирограммы: ФЖЕЛ, ОФВ1, индексу Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), характеризующим бронхиальную проводимость. Заключение о типе и выраженности вентиляционных нарушений основывалось на сопоставлении фактических величин с их должными значениями [9].

Оценка результатов исследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев. При нормальном распределении количественных данных результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее, σ — среднее квадратичное отклонение), при отличном от нормального распределении количественных признаков и для качественных признаков — в виде Me (25-й/75-й процентиля) (Me — медиана). Различия расценивались, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

По основным антропометрическим, клиническим, возрастным показателям группы не отличались друг от друга. Однако в группе курящих хронический обструктивный бронхит встречался в 2 раза чаще, чем у некурящих ($p=0,16$), значения основных показателей бронхиальной проходимости были ниже, среди них отличия в значениях ФЖЕЛ были статистически значимы ($p=0,049$).

Статистически значимого изменения спирографических показателей после 4 недель лечения бисопрололом в подобранной суточной дозе у некурящих больных ИБС (5 человек получали бисопролол в дозе 5 мг/сут, а 10 — в дозе 10 мг/сут) обнаружено не было. После 4 недель регулярной терапии пропранололом, получаемым 9-ю больными в суточной дозе 160 мг/сут, а 6-ю пациентами — 320 мг/сут, отмечалось статистически значимое ухудшение показателей бронхиальной проходимости: ОФВ1 ($p=0,03$), ФЖЕЛ ($p=0,02$), индекса Тиффно ($p=0,03$), табл. 1.

Курящим пациентам для достижения антиангинального эффекта в 2 раза чаще требовалось назначение удвоенных доз ББ: бисопролол в дозе 10 мг/сут (10 человек) и пропранолол в дозе 320 мг/сут (10 человек). Анализ показателей спирограммы на фоне регулярного лечения бисопрололом в течение 4 недель в группе курящих не выявил отрицательного действия препарата на показатели бронхиальной проходимости. Это подтверждает высокую селективность бисопролола и его незначимое влияние на проходимость бронхов, как у некурящих, так и у курящих больных, скомпрометированных по нарушениям функции внешнего дыхания (ФВД). Лечение пропранололом у курящих пациентов так же, как и у некурящих, вызва-

Таблица 1

Влияние лечения бисопрололом и пропранололом на показатели ФВД в группе некурящих больных ИБС

Данные группы некурящих	Бисопролол			Пропранолол		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ЖЕЛ, % от должного	109 (84;117)	95 (83;103)	0,10	96 (91;105)	102 (93;115)	0,11
ОФВ1, % от должного	93 (73;103)	87 (77;96)	0,08	92 (77;104)	83 (68;94)	0,03*
ФЖЕЛ, % от должного	92 (74;104)	83 (72;88)	0,06	88 (71;100)	76 (70;89)	0,02*
ОФВ1/ЖЕЛ, % от должного	92 (80;94)	88 (82;97)	0,83	92 (74;97)	82 (66;89)	0,03*
МОС 25-75 % от должного	109 (66;131)	103 (70;150)	0,23	95 (85;108)	92 (77;123)	0,75

Примечание: * – $p < 0,05$

Таблица 2

Влияние лечения бисопрололом и пропранололом на показатели ФВД в группе курящих больных ИБС

Данные группы курящих	Бисопролол			Пропранолол		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ЖЕЛ, % от должного	92 (79;104)	89 (81;96)	0,46	95 (89;103)	94 (84;100)	0,05
ОФВ1, % от должного	79 (71;88)	82 (73;100)	0,51	84 (80;93)	79 (76;88)	0,02*
ФЖЕЛ, % от должного	73 (65;80)	77 (72;92)	0,22	81(68;83)	79 (71;85)	0,07
ОФВ1/ЖЕЛ, % от должного	84 (76;94)	88 (78;97)	0,55	84 (78;88)	89 (77;91)	0,84
МОС 25-75% от должного	96 (70;119)	93 (63;131)	0,65	93 (73;108)	93 (72;114)	0,37

Примечание: * – $p < 0,05$

ло нарушение механики внешнего дыхания по обструктивному типу, способствуя статистически значимому снижению одного из основных показателей бронхиальной проходимости – объема форсированного выдоха за первую секунду ($p=0,02$), табл. 2.

При сравнении влияний препаратов в каждой группе обнаружено, что у курящих пропранолол приводил к статистически значимому снижению ОФВ1 по сравнению с влиянием на этот показатель бисопролола ($p=0,03$). По остальным показателям влияние двух ББ на показатели ФВД статистически значимо не различалось.

Отличие в эффектах препаратов между группами курящих и некурящих было обнаружено только в воздействии лечения бисопрололом на ФЖЕЛ ($p=0,04$): у некурящих бисопролол вызывал большее снижение ФЖЕЛ (в среднем, на 4%), а у курильщиков – незначительный прирост данного показателя (рис.).

Четверо курящих жаловались на возникновение или усиление имевшейся одышки и при лечении бисопрололом, и при терапии пропранололом. Среди некурящих пациентов только у одного человека при лечении пропранололом появилась одышка.

Обсуждение

По данным проведенного исследования выявлено, что курящим больным со стабильной стенокардией напряжения для достижения выраженного антиангинального эффекта в 2 раза чаще требуется назначение больших доз ББ: 10 мг/сут бисопролола или 320 мг/сут пропранолола. Следует учитывать, что негативное действие ББ на бронхиальную проходимость связано с наличием кардиоселективности и степенью ее выраженности у препарата, а, следовательно, с воздействием на бета2-адренорецепторы бронхов. Индекс кардиоселективности для пропранолола составляет 1,8:1, а для бисопролола – 1:75 [2]. При увеличении дозы препаратов степень их селективности сни-

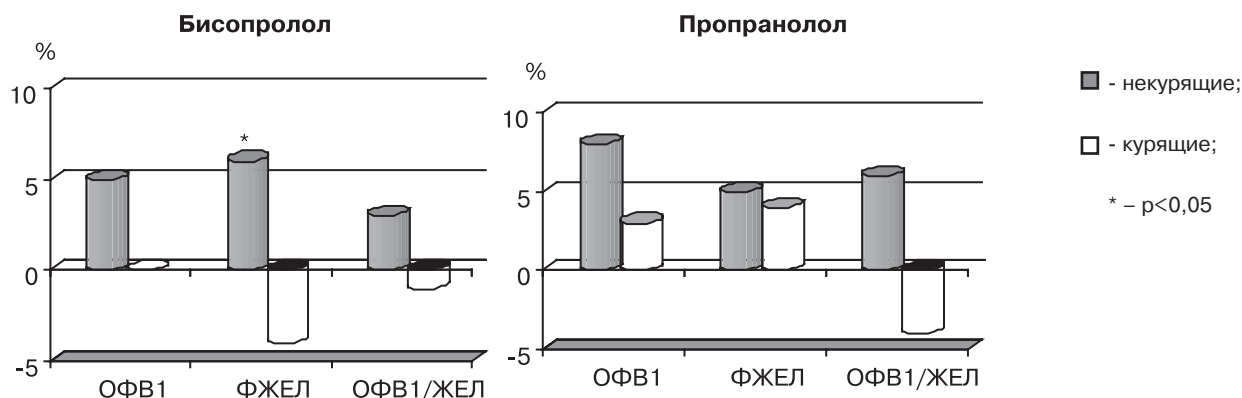


Рис 1. Сравнение групп курящих и некурящих пациентов по влиянию ББ на показатели бронхиальной проходимости.

жается [3]. Пропранолол — неселективный бета-адреноблокатор, бисопролол — высокоселективный. Это подтверждается данными нашего исследования, которые доказывают высокую селективность бисопролола в дозах 5-10 мг/сут. В связи с этим, препарат хорошо переносился пациентами обеих исследуемых групп, не вызывал статистически значимого ухудшения показателей спирограммы.

При сравнении действия бисопролола и пропранолола у курящих пациентов с ИБС выявлено статистически значимое различие по изменению одного из основных показателей бронхиальной проходимости, — ОФВ₁: неселективный пропранолол вызывал ухудшение бронхиальной проходимости по сравнению с бисопрололом. Следует подчеркнуть, что у некурящих больных оба ББ вызывали снижение показателей бронхиальной проходимости, которое было статистически значимым лишь на фоне лечения пропранололом. У курящих, изначально имевших более низкие показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ и индекса Тиффно, прием бисопролола не оказывал негативного влияния на проходимость бронхов, а лечение пропранололом приводило к значимому снижению ОФВ₁, что подчеркивает необходимость применения селективного ББ при лечении курящих больных ИБС. Это согласуется с данными других исследований, установивших безопасность применения селективного ББ бисопролола у больных с ХОБЛ [10, 11].

Кроме того, у курящих значительно чаще, чем у некурящих пациентов, при приеме ББ (и селективного, и неселективного) развивалась одышка. По-видимому, это связано с тем, что курящие в большем числе случаев скомпрометированы по различным нару-

шениям механики внешнего дыхания. По представленным данным, хронический бронхит у последних встречается приблизительно в два раза чаще, чем у некурящих, а параметры спирограммы, характеризующие бронхиальную проходимость, имеют более низкие значения (ФЖЕЛ отличается статистически значимо), чем у некурящих пациентов. Следовательно, курящим больным особенно показаны селективные ББ.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что применение высокоселективного ББ бисопролола имеет ряд преимуществ перед использованием пропранолола, особенно у курящих больных с хронически протекающей ИБС. Бисопролол в применяемых дозах (5-10 мг/сут) обладает высокой кардиоселективностью, не вызывает значимых нарушений механики внешнего дыхания и хорошо переносится, независимо от фактора курения. Неселективный пропранолол вызывает ухудшение показателей бронхиальной проходимости, что является нежелательным, особенно у курящих больных, скомпрометированных по ХОБЛ. Так как статистически значимого отличия между группами не выявлено, то всем больным с хронической ИБС рекомендовано применение селективных ББ, а курящим больным — только высокоселективных препаратов.

При назначении ББ курящим следует учитывать, что таким пациентам в 2 раза чаще требуется назначение более высоких доз препаратов под тщательным врачебным контролем за течением имеющихся ХОБЛ, появлением симптомов бронхоспазма, состоянием ФВД.

Литература

1. ACC/AHA/ACP — ACIM.Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines// J.Amer.Coll.Cardiol. 1999; 33: 2092-198
2. Wellstein A., Palm D., Belz G.G. et al. Concentration kinetics of propranolol, bisoprolol and atenolol in humans assessed with chemical detection and a subtype-selective beta-adrenoreceptor assay// J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986; 8, Suppl.11:S41-S45
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. - 2-е изд., перераб. и доп./ М., Изд-во "БИНОМ" — СПб.: Невский диалект, 2002: 134-159.
4. Terol I., Plaza L., Rodrigo F. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris// J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990; 16, Suppl.5: S208- S212
5. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice//J. Amer. Coll. Cardiol. 1995; 25: 1327-32
6. Gottlieb S.S., McCarter R.G., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction// N. Engl. J. Med. 1998; 339: 489-97
7. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа МЗ РФ. Всероссийское научное общество пульмонологов. М. 1999: 3-15
8. Middleton E.T., Morice A.H. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit//Chest. 2000; 11793: 758-63
9. Клиническая интерпретация данных исследования функции внешнего дыхания. Методические рекомендации (под ред. акад.РАМН, проф.Чучалина А.Г.) М. 1999: 3-47.
10. Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effect of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstruction lung disease and angina pectoris// Eur. J. Clin. Pharmacol. 1986; 31: 143-147
11. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И. и др. Применение селективного β-адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом//Кардиология; 2000; 9: 42-44

Поступила 12/01-2004