

Эффективность и безопасность длительного применения пролонгированных бронходилататоров у больных с кардиопульмональной патологией и хронической сердечной недостаточностью

В.В. Евдокимов[✉], Е.Н. Ющук, А.Г. Евдокимова, Р.И. Стрюк

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]vvevdokimov@rambler.ru

Аннотация

Важной проблемой в реальной клинической практике является коррекция бронхообструктивного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Цель. Изучение безопасности и эффективности длительного назначения тiotропия бромид и индакатерола в составе базисной терапии больных с ХСН II–III функционального класса и ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Материалы и методы. Исследование включало 2 этапа: на I этапе наблюдения включены 110 больных, получавших базисную терапию ХСН и ХОБЛ в течение 6 мес; на II (продолжительностью 6–18 мес) в исследовании приняли участие 81 пациент, разделенные на 3 группы по приему бронходилататора: 1-я (n=29) получала в составе комплексной терапии тiotропия бромид, 2-я (n=27) – индакатерол, а 3-я (n=25) – комбинацию тiotропия и индакатерола. Исходно и через 6–18 мес проводилась оценка клинического состояния, степени тяжести ХСН и ХОБЛ по данным опросников качества жизни, переносимости физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой, динамики показателей эхокардиографии, суточного мониторирования артериального давления, функции внешнего дыхания. Группу сравнения составили 29 больных, выбывших после 6-месячного наблюдения из исследования.

Результаты. Длительное применение тiotропия и индакатерола и их комбинации в составе терапии больных с ХСН II–III функционального класса в сочетании с ХОБЛ является эффективным и безопасным, способствует улучшению качества жизни, уменьшению числа и продолжительности эпизодов ишемии, положительным изменениям показателей внутрисердечной гемодинамики, стабилизирует параметры спирометрии и улучшает прогноз.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, тiotропий, индакатерол, небиволол.

Для цитирования: Евдокимов В.В., Ющук Е.Н., Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность длительного применения пролонгированных бронходилататоров у больных с кардиопульмональной патологией и хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190433

Original Article

Efficacy and safety of long-term use of prolonged bronchodilators in patients with cardiopulmonary pathology and chronic heart failure

Vladimir V. Evdokimov[✉], Elena N. Yushchuk, Anna G. Evdokimova, Raisa I. Stryuk

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
[✉]vvevdokimov@rambler.ru

Abstract

The correction of the broncho-obstructive syndrome in patients with CHF of ischemic genesis in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important problem in real clinical practice.

Aim. The purpose of this study was to determine the safety and efficacy of long-term administration of tiotropium bromide and indacaterol as part of basic therapy of patients with CHF II–III FC and COPD of moderate and severe course.

Materials and methods. The study included 2 stages: at the first stage of observation, 110 patients received basic therapy for CHF and COPD for 6 months; at the 2nd stage (duration 6–18 months), 81 patients took part in the study, divided into 3 groups for receiving bronchodilator: 1st (29 people) received tiotropium bromide as part of complex therapy, 2nd (27 people) received indacaterol, and the 3rd (25 people) – a combination of tiotropium and indacaterol. At baseline and after 6–18 months, the clinical condition, the severity of CHF and COPD were assessed according to the quality of life questionnaires, exercise tolerance in the test with 6-minute walking, and the dynamics of echocardiography, BADM, and respiratory function. The comparison group consisted of 29 patients who retired after 6 months observations from the study.

Results. Long-term use of tiotropium and indacaterol in the treatment of patients with CHF II–III FC in combination with COPD is effective and safe, improves the quality of life, reduces the number and duration of ischemia episodes, positive changes in intracardiac hemodynamics, stabilizes spirometry parameters and improves the prognosis.

Key words: chronic heart failure, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, indacaterol, nebivolol.

For citation: Evdokimov V.V., Yushchuk E.N., Evdokimova A.G., Stryuk R.I. Efficacy and safety of long-term use of prolonged bronchodilators in patients with cardiopulmonary pathology and chronic heart failure. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190433

Современная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) определяется отечественными и международными рекомендациями (ОССН, 2016; GOLD, 2017). Однако следует констатировать, что в этих документах мало внимания уделяется таким коморбидным состояниям, как ХСН и ХОБЛ, с которыми довольно часто сталкиваются врачи в реальной клинической практике. Поэтому ведение больных с кардиопульмональной патологией и ХСН

является до настоящего времени предметом дискуссий [1–4], в основном касающихся эффективности и безопасности бронходилататоров как основы терапии стабильной ХОБЛ. Вопрос о том, могут ли бронходилататоры повышать риск прогрессирования сердечной недостаточности, развития побочных эффектов и ухудшать прогноз больных на фоне ХОБЛ, остается открытым.

Бронходилататоры в течение многих лет считались препаратами, обладающими потенциальным аритмогенным

эффектом. В основном это касалось короткодействующих β_2 -агонистов и теофиллинов, которые могут быть причиной развития тахикардии, мерцательной аритмии и экстрасистолии [5–8]. Большинство клинических исследований указывают, что длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) у больных ХОБЛ имеют удовлетворительный профиль сердечно-сосудистой безопасности [9]. Но это положение нельзя перенести полностью на больных с сердечно-сосудистой патологией, в частности с ХСН, при которой происходит изменение β -рецепторной системы, а именно на фоне сохранения неизменного уровня β_2 -рецепторов развивается даун-регуляция β_1 -рецепторов, приводящая к повышению чувствительности к инотропным эффектам [8]. Поэтому больные, принимающие ДДБА, требуют особого наблюдения, возможной госпитализации и экстренного оказания помощи по поводу ХСН в первые 2–3 нед, особенно у лиц со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 30% [10]. Однако в других исследованиях не продемонстрировано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов у больных с ХСН при применении ДДБА [9–11].

Короткодействующие антихолинергетики, такие как ипратропий бромид, также могут повышать риск развития сердечной недостаточности [10]. Что касается применения длительно действующих антихолинергических бронходилататоров (ДДАХ), таких как тиотропий, гликопироний, аклидий и даже их комбинации с ДДБА, в многочисленных клинических исследованиях у больных ХОБЛ не получено данных о повышении риска развития ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений [5, 11–13].

Кроме того, на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны лечиться иначе при сопутствующей ХСН (GOLD, 2017).

Особый интерес в длительной коррекции бронхообструктивного синдрома у больных с ХСН в сочетании с ХОБЛ представляют ДДАХ – тиотропий бромид и ДДБА – индакатерол и их комбинация. К настоящему времени оба препарата имеют высокую доказательную базу по улучшению показателей функции легких, безопасности, клинической эффективности и включены в рекомендации GOLD-2019.

Целью настоящего исследования является оценка клинического состояния, качества жизни, параметров внутрисердечной гемодинамики и бронхальной проводимости у больных с ХСН с кардиопульмональной патологией и возможностью их эффективной и безопасной терапии с включением пролонгированных бронхолитиков при длительном (18 мес) применении.

Материалы и методы

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте 45–75 лет, страдающие ХСН II–III функционального класса (ФК) ишемического генеза с постинфарктным кардиосклерозом и ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Легочный процесс – вне обострения. ФВ ЛЖ < 45% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

После подписания информированного согласия всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование. Оценку клинической эффективности терапии осуществляли по динамике симптомов ХСН и ХОБЛ с определением наличия и степени выраженности застойных явлений по малому и большому кругу кровообращения, явлений бронхообструкции. Ключевыми моментами в оценке клинического состояния были определение ФК ХСН по NYHA, степени выраженности одышки по шкале mMRC, степени выраженности ХОБЛ. Толерантность к физической нагрузке изучали с помощью пробы с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием опросника Миннесотского университета (Minnesota Living with Heart Failure

Questionnaire – MLHFQ) для больных с ХСН и Респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия (ST-George Respiratory Questionnaire – SGRQ).

Исследование параметров внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда с оценкой ФВ ЛЖ, степени легочной гипертензии (среднего давления в легочной артерии – СрДЛА) оценивали с помощью ЭхоКГ на аппарате Voluson 730 Expert (GE, США) с использованием двухфазной (В-режим), одномерной (М-режим) ЭхоКГ и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) выполнялась на спирометре открытого типа SpiroUSB, работающем с компьютерной программой Spirometry PC по стандартной методике. Бронходилатационный тест считался обратимым при приросте объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) более 15% или более 200 мл.

Для контроля артериального давления (АД), сердечного ритма и выявления эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) применяли суточное мониторирование АД с одновременной регистрацией электрокардиографии осциллометрическим методом с использованием портативного регистратора CardioTens (Meditech, Венгрия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Все больные получали стандартную терапию ХСН, включающую небиволол, лозартан; сердечные гликозиды, нитраты, диуретики (по потребности). Терапия ХОБЛ включала пролонгированные бронходилататоры: тиотропия бромид, индакатерол и их комбинация, ингаляционные глюкокортикостероиды назначались в низких дозах (по показаниям). Исследование осуществлялось в 2 этапа по продолжительности (I этап составил 6 мес, II – 6–12 мес).

Всего под наблюдением находились 110 больных с ХСН с кардиопульмональной патологией, однако 29 пациентов после 6-месячного лечения вышли из исследования по разным причинам и составили группу сравнения. Таким образом, в дальнейшем на II этапе исследования принял участие 81 пациент (основная группа) со средним возрастом 66,5±4,3 года, 58 (72%) мужчин и 23 (28%) женщины. Средний балл одышки по шкале mMRC составил 2,2±0,4, средний ФК ХСН – 2,5±0,4. Курильщики – 64 (79%) человека, стенокардия II–III ФК определялась у 34 (42%).

Пациенты (n=81) разделялись на 3 группы после подписания информированного согласия. Пациенты 1-й группы (n=29) получали тиотропия бромид (Спирива, «Берингер Ингельхайм, Фарма ГмбХ & Ко», Германия) в дозировке 18 мкг ингаляционно через ХандиХалер однократно в сутки в составе комплексной терапии; 2-й (n=27) – индакатерол (Онбрез Бризхалер, «Новартис») ингаляционно в дозе 150 мкг/сут; 3-й (n=25) – комбинацию индакатерола и тиотропия бромид ингаляционно в дозировке 18/150 мкг однократно в сутки. Результаты исследования об эффективности и безопасности применения в течение 6 мес ДДАХ и ДДБА у больных с ХСН II–III ФК ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ опубликованы ранее [11].

В дальнейшем в период 6–18 мес наблюдения на фоне развития внебольничной пневмонии и прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности в 1-й группе умерли 2 пациентов, во 2-й – 2, в 3-й смертей не было. Таким образом, в анализ результатов исследования вошли 77 больных.

Средняя дозировка лозартана составила 53,1±19,5 мг/сут (от 25 до 75 мг/сут), небиволола – 5,9±2,9 мг/сут (от 2,5 до 10 мг/сут).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

По основным демографическим и исходным клиническим показателям группы наблюдения были сопоставимы между собой.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ХСН II–III ФК и ХОБЛ (M±sd)
Table 1. Clinical characteristics of patients with functional class (FC) I–III chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease – COPD (m±sd)

Признаки	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=25)	3-я группа (n=25)
Мужчины/женщины	19/8	17/8	19/6
Средний возраст, лет	66,0±5,3	64,2±2,9	67,0±3,7
Курильщики, n (%)	21 (78)	20 (80)	20 (89)
Индекс курящего человека, пачка-лет	18,5±4,2	18,6±4,1	17,7±5,2
Средняя величина, ФК ХСН	2,4±0,4	2,6±0,3	2,5±0,6
Средняя величина одышки, MRC	2,3±0,3	2,2±0,6	2,4±0,5
Мерцательная аритмия, n (%)	10 (37)	7 (28)	9 (36)
Прием ингаляционных глюкокортикостероидов, n (%)	6 (21)	5 (19)	6 (24)
ТШХ, м	325±32	321±31,4	308±29,2
ШОКС, баллы	6,5±1,1	6,4±1,3	6,8±1,2
Средний балл качества жизни MLHFQ	57,5±4,3	54,7±6,1	59,2±5,2
Средний балл качества жизни SGRQ	69,4±6,5	68,5±4,1	72,3±4,2
ХОБЛ II стадии (50%<ОФВ ₁ <80%), n (%)	18 (66)	17 (68)	15 (60)
ХОБЛ III стадии (30%<ОФВ ₁ <50%), n (%)	9 (34)	8 (32)	10 (40)
ФВ ЛЖ, %	32,8±4,1	34,2±3,3	33,1±4,7
Частота сердечных сокращений, уд/мин	82,3±8,3	84,3±7,2	85,5±8,5
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	137,4±10,3	136,2±13,5	139,4±11,3
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	84,2±8,2	80,4±7,6	81,2±8,1

Таблица 2. Динамика клинических показателей спустя 6 и 18 мес от начала терапии у пациентов с ХСН II–III ФК в сочетании с ХОБЛ (Δ, %)
Table 2. Dynamics of clinical indicators at 6 and 18 months following a start of therapy in patients with FC II–III CHF in combination with COPD (Δ, %)

Показатели	1-я группа (n=27)		2-я группа (n=25)		3-я группа (n=25)		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	Длительность наблюдения, мес								
	1–6	1–18	1–6	1–18	1–6	1–18			
Средняя величина ФК ХСН	-18,1*	-30,8**	-18,7*	-29,8**	-19,5*	-34,1**	>0,05	>0,05	>0,05
Средняя величина одышки	-21,4**	-39,6**	-20,1*	-37,8**	-24,3*	-45,1**	>0,05	<0,05	<0,05
ТШХ, м	+17,9*	+40,4**	+20,1**	+46,0**	+26,5**	+64,7**	>0,05	<0,01	<0,01
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-26,5**	-36,9**	-24,2*	-34,7**	-29,4*	-44,9**	>0,05	<0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-16,9*	-33,0**	-18,4*	-33,2**	-25,1*	-42,9**	>0,05	<0,05	<0,05
ШОКС, баллы	-38,6**	-49,8**	-36,5**	-47,9**	-41,2**	-53,8**	>0,05	>0,05	<0,05
ФВ ЛЖ, %	+19,2*	+24,2**	+18,4*	+24,3**	+21,5*	+32,2**	>0,05	<0,05	<0,05
СрдЛА, %	-24,1*	-29,7**	-22,8**	-30,5**	-25,7*	-36,5**	>0,05	<0,05	<0,05
ОПСС, %	-17,3	-21,8**	-18,4**	-20,7**	-19,6*	-24,4**	>0,05	>0,05	>0,05
Количество эпизодов ББИМ, %	-22,3*	-34,2**	-32,1**	-43,0**	-28,5*	-43,8**	<0,05	<0,05	>0,05
Длительность эпизодов ББИМ	-14,2*	-25,2**	-26,4**	-43,2**	-28,1*	-42,1**	<0,05	<0,05	>0,05

Здесь и далее в табл. 3: *p<0,05; **p<0,01.
 Hereinafter in the table 3: *p<0,05; **p<0,01.

Проводимая терапия во всех 3 группах с применением ДДБА и ДДАХ хорошо переносилась больными, не вызывая значимых побочных реакций; отказов от приема препаратов за время наблюдения не было. Единственным побочным действием тиотропия бромида, наблюдаемым у 8% больных, стала небольшая сухость во рту, что соответствует результатам других исследований [13]. Хорошая переносимость отмечена и при применении индакатерола, только у 11% процентов больных отмечались легкий тремор и небольшое повышение активности, которые не потребовали отмены препарата и на ранних этапах лечения регрессировали. У 3% больных на начальных этапах лечения развивалась умеренная тахикардия, которая контролировалась приемом небиволола. Важным моментом исследования явились не только эффективность, но и безопасность 18-месячного назначения ДДАХ и ДДБА со стороны сердечно-сосудистой системы; не выявлено значимых нарушений ритма, прогрессирования ишемической болезни сердца, ХСН и ХОБЛ.

Динамика клинических показателей спустя 6 и 18 мес от начала терапии у пациентов с ХСН II–III ФК на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с ХОБЛ представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, на фоне проводимой терапии через 1,5 года отмечено дальнейшее высокодостоверное ($p<0,01$) уменьшение средней величины ФК ХСН во всех группах на 30,8, 29,8 и 34,1% соответственно. При этом межгрупповые различия носили недостоверный характер ($p>0,05$). Уменьшалась степень выраженности одышки по средним данным ($p<0,01$) на 39,6, 37,8 и 45,1% соответственно в 1–3-й группах. Причем положительные изменения в 3-й группе были достоверно более значимыми, чем в 1 и 2-й группах. Толерантность к физической нагрузке, оцениваемая в ТШХ, достоверно возросла во всех группах наблюдения (на 40,4, 46 и 64,7%). Максимальные значения достигнуты в 3-й группе и при межгрупповом сравнении носили высокодостоверный характер ($p<0,01$). При оценке дина-

Таблица 3. Динамика параметров ФВД при длительном наблюдении на фоне разных схем лечения (Δ, %)
Table 3. Dynamics of respiratory function parameters during long-term observation at different treatment regimens (Δ, %)

Показатели	1-я группа (n=27), тиотропий		2-я группа (n=25), индакатерол		3-я группа (n=25), тиотропий + индакатерол		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	Длительность наблюдения, мес								
	1–6	1–18	1–6	1–18	1–6	1–18			
ФЖЕЛ	+8,4*	+9,0*	+11,8*	+12,3*	+17,5*	+11,3*	>0,05	>0,05	>0,05
ОФВ ₁	+9,4*	+6,6*	+7,3*	+7,7*	+11,9*	+12,1*	>0,05	<0,05	<0,05
МОС ₂₅	+11,3*	+9,8*	+10,7*	+10,1*	+13,6*	+14,5*	>0,05	<0,05	<0,05
МОС ₅₀	+13,2*	+14,1*	+12,5*	+15,3*	+16,1*	+18,8*	>0,05	<0,05	<0,05
МОС ₇₅	+27,6**	+21,2**	+26,2**	+20,3**	+39,4**	+24,5**	>0,05	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	+0,9	-2,2	-4,0	-4,1	-4,8	+0,7	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 4. Частота госпитализаций и летальных исходов за 12 мес (6–18-й месяцы наблюдения) у пациентов, вышедших из исследования, и больных, продолживших лечение
Table 4. Hospitalization and death rates over 12 months (6–18 months of follow-up) in patients who discontinued participation in the study and patients who continued treatment

	Пациенты, вышедшие из исследования (n=29)		Пациенты 1–3-й группы (n=81)	
	абс.	%	абс.	%
Количество госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и ХОБЛ				
0 госпитализаций	4	13,8	31	38,3
1 госпитализация	7	24,1	37	45,7
2 госпитализации	10	34,5	8	9,8
3 и более госпитализации	8	27,6	5	6,2
Смертность				
Умерли	5	17,2	4	4,9

мики качества жизни по опросникам MLHFQ, SGRQ и Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) получено одностороннее достоверное улучшение показателей во всех группах наблюдения, в большей степени выраженное на фоне комбинированной бронхолитической терапии.

Систолическая функция ЛЖ улучшилась во всех группах наблюдения, ФВ ЛЖ достоверно увеличилась на 24,2, 24,3 и 32,2% соответственно ($p < 0,01$). Межгрупповые различия составили: $p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$, что указывает на более выраженный положительный эффект в 3-й группе. Анализ изменений СрДЛА и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) показал дальнейшее достоверное снижение исходно повышенных показателей ($p < 0,01$), на 29,7 и 21,8%; 30,5 и 20,7%; 36,5 и 24,4% соответственно в 1–3-й группах. При этом межгрупповое различие для СрДЛА было достоверным между 1–3-й ($p < 0,05$) и 2–3-й группами ($p < 0,05$), для ОПСС различия носили недостоверный характер. Динамика количества и длительности эпизодов ББИМ была положительной, высокодостоверной ($p < 0,01$) и составила соответственно 34,2 и 25,2%, 43 и 43,2%, 43,8 и 42,1% ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$).

Таким образом, проводимая терапия с включением небиволола, лозартана и пролонгированных бронходилататоров ДДАХ, ДДБА и их комбинации, сохраняла положительную динамику после 6-месячного лечения до 1,5 года. Отмечены уменьшение ФК ХСН, одышки, повышение качества жизни и толерантности к физической нагрузке, увеличение ФВ ЛЖ, снижение степени выраженности легочной гипертензии и ОПСС, количества и длительности эпизодов ББИМ.

Изменение параметров ФВД у больных с ХСН II–III ФК и ХОБЛ на фоне длительной терапии (18 мес)

Известно, что ХОБЛ характеризуется нарушением бронхиальной проходимости, изменением дыхательных объемов, поэтому нами исследовалась динамика скоростных и объемных показателей ФВД на фоне проводимой терапии.

Исходно в изучаемых группах больных были резко снижены следующие показатели ФВД: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ), максимальные объемные скорости (МОС) выдоха в большей степени на уровне мелких бронхов (МОС₇₅), что в целом свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Уменьшение ФЖЕЛ, по-видимому, обусловлено рестриктивными изменениями в легких на фоне пневмосклероза и застойных явлений в малом круге кровообращения.

Так, показатели МОС₂₅, характеризующие состояние крупных бронхов, составляли в процентах от должного в 1-й группе 63,1±2,2%, во 2-й – 64,2±1,2%, 3-й – 62,5±2,6%; значения МОС₅₀ в 1-й группе – 52,0±2,1%, во 2-й – 53,1±2,5%, 3-й – 52,3±2,4%; значения МОС₇₅, характеризующей проходимость мелких дыхательных путей, были снижены в 1-й группе до 40,4±2,1%, во 2-й – до 41,3±2,3%, 3-й – до 41,5±2,4%. Максимальное уменьшение МОС в точке выдоха 75% ЖЕЛ свидетельствует о преимущественном поражении мелких дыхательных путей, что наиболее характерно для ХОБЛ.

Динамика спирометрических показателей через 6 и 18 мес наблюдения на фоне различных схем терапии с включением ДДБА и ДДАХ и их комбинации представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, проводимая длительная терапия в течении 1,5 года привела к незначительному, но достоверному ($p < 0,05$) улучшению показателей спирометрии. Межгрупповые различия по динамике ОФВ₁, МОС₂₅ и МОС₅₀ были достоверными между 1–3, 2–3-й группами, что говорит о преимуществах применения комбинированной терапии бронходилататорами с различными механизмами действия. Сравнение динамики остальных показателей во всех 3 группах носило недостоверный характер ($p > 0,05$) и указывало на сопоставимую эффективность терапии.

Таблица 5. Характеристика больных с летальным исходом Table 5. Characteristics of patients with a fatal outcome					
Возраст, пол	ФК ХСН	ОФВ ₁ , %		ФВЛЖ, %	
		исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Выбывшие из исследования (n=29)					
59, муж.	III	31	34	34	36
72, муж.	III	32	36	32	35
68, муж.	III	43	47	28	34
71, муж.	III	33	37	27	32
74, жен.	III	37	36	25	28
Основные группы наблюдения (1–3-я; n=81)					
66, муж.	III	32	35	28	31
72, муж.	II	36	36	31	34
73, муж.	III	35	38	30	34
76, жен.	III	40	43	33	36

Стоит отметить, что ни в одной из групп наблюдения величины МОС, ФЖЕЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимости изменений бронхиальной стенки и паренхимы легкого у пациентов с ХОБЛ.

Через 18 мес в основных группах наблюдения госпитализации были более редкими по сравнению с группой пациентов, выбывших из исследования через 6 мес (табл. 4). Количество летальных исходов в основных группах составило 4 (4,9%) человека. В группе пациентов, выбывших из исследования, произошло 5 летальных исходов, т.е. смертность составила 17,2% (отношение шансов 38,4; 95% доверительный интервал 14,1–92,4), что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в основных группах (1–3-я; $n=81$).

Ретроспективный анализ 29 больных, не принимавших участие в дальнейшем исследовании, через 18 мес показал, что большинство пациентов не придерживались назначенного лечения, не соблюдали режим применения лекарственных препаратов, что значительно снизило приверженность проводимой базисной терапии. Неприверженность лечению приводила у 30% больных с ХСН с кардиопульмональной патологией к частым госпитализациям (более 3 в год) по поводу ХСН и ХОБЛ по сравнению с пациентами, принявшими участие в 18-месячном исследовании и находящимися под регулярным врачебным контролем. За истекший период скончались 5 (17,2%) больных: 4 – в возрасте 59–74 лет с тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ исходно – 31–34% соответственно) умерли от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности, один скончался во сне (ОФВ₁ – 37%, ФВЛЖ – 25%). Характеристика умерших представлена в табл. 5.

Умершие больные исходно имели III ФК ХСН с ФВЛЖ < 35% и тяжелую степень ограничения воздушного потока.

Таким образом, длительное (в течение 18 мес) применение тиаотропиума бромидом и индакатерола как по отдельности, так и в комбинации в составе базисной терапии ХСН II–III ФК и ХОБЛ II–III стадии ограничения воздушного потока существенно улучшает клиническое состояние, уменьшает ФК ХСН, снижает степень выраженности одышки, повышает переносимость физической нагрузки, качество жизни больных, сократительную способность ЛЖ, уменьшает степень легочной гипертензии, улучшает параметры ФВД и прогноз. Пролонгированные бронходилататоры (ДДБА и ДДАХ) и их комбинация при длительном применении являются эффективными и безопасными средствами лечения бронхообструктивного синдрома у больных с ХСН и ХОБЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40.
[Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. Serdechnaja nedostatochnost'. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian).]
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017.
3. Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г. и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией. CardioSomatika. 2018; 9 (1): 32–9. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39
[Evdokimov V.V., Kovalenko E.V., Evdokimova A.G. et al. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. Cardiosomatics. 2018; 9 (1): 32–9. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39 (in Russian).]
4. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting b2-agonists and muscarinic in COPD. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23: 257–67.
5. Айсанов З.В., Новиков Ю.К. Антихолинергические препараты в лечении ХОБЛ. Трудный пациент. 2012; 10 (5): 9–13.
[Aisanov Z.V., Novikov Ju.K. Antikholinergicheskie preparaty v lechenii KhOBL. Trudnyj patsient. 2012; 10 (5): 9–13 (in Russian).]
6. Чучалин А.Г., Айсанов А.З. ХОБЛ и сердечно-сосудистая коморбидность. Избранные лекции по терапии. Под ред. Г.П.Арутюнова. М., 2017; с. 6–15.
[Chuchalin A.G., Aisanov A.Z. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. Selected lectures on therapy. Moscow, 2017; p. 6–15 (in Russian).]
7. Авдеев С.Н. Результаты глобального исследования UPLIFT: влияние тиаотропиума на течение хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2008; с. 26–31.
[Avdeev S.N. Rezul'taty global'nogo issledovaniia UPLIFT: vliianie tioropiia na techenie khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Pul'monologija. 2008; p. 26–31 (in Russian).]
8. Княжеская Н.П. Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 13–7.
[Kniazheskaja N.P. Terapiia khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: vozmozhnosti indakaterola. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 13–7 (in Russian).]
9. Куценко М.А. Комбинированные бронхолитики длительного действия вилантерол/умеклидид бромид для лечения ХОБЛ. РМЖ. 2015; 18: 1109–15.
[Kutsenko M.A. Kombinirovannye bronkholitiki dlitel'nogo deistviia vilanterol/umeklidida bromid dlia lecheniia KhOBL. RMZh. 2015; 18: 1109–15 (in Russian).]
10. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61.
[Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61 (in Russian).]

11. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Воронина Г.В. Эффективность и безопасность применения бронходилататоров в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (3): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.180089. [Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Voronina G.V. Effectiveness and safety of bronchodilator use in chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis comorbid with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (3): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.180089 (in Russian).]
12. Watz H, Waschki B, Meyer T et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138 (1): 32–8.
13. Овчаренко С.И., Голикова Е.П. Спирива – эффективный препарат, уменьшающий одышку и частоту обострений при хронической обструктивной болезни легких (данные клинических испытаний). *Пульмонология*. 2003; 6: 100–4. [Ovcharenko S.I., Golikova E.P. Spiriva – effektivnyi preparat, umen'shaiushchii odyshku i chastotu obostrenii pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (dannye klinicheskikh ispytaniy). *Pul'monologiya*. 2003; 6: 100–4 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, проф. каф. клинической функциональной диагностики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: vvevdokimov@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>

Ющук Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Vladimir V. Evdokimov – Cand. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: vvevdokimov@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>

Elena N. Yushchuk – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Anna G. Evdokimova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>

Raisa I. Stryuk – D. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019