

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.248:615.03

Нарушения ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией и бронхиальной астмой в процессе лечения дилтиаземом или ивабрадином

Е. И. Тарловская¹, А. А. Одегова²

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров, Россия

Контактная информация:

Одегова Алла Андреевна,
ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА
Минздрава России,
пл. Минина и Пожарского, д. 10,
Нижний Новгород, Россия, 603005.
E-mail: moshkina_aa@mail.ru

Статья поступила в редакцию
07.09.16 и принята к печати 10.01.17.

Резюме

Цель исследования — изучить особенности показателей 24-часового мониторингирования электрокардиограммы по Холтеру (ХМ-ЭКГ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с бронхиальной астмой (БА) исходно и после терапии ретардной формой дилтиазема или ивабрадином. **Материалы и методы.** В исследование включены 67 пациентов с БА в сочетании с АГ 1–2-й степени с высоким или очень высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE. Все обследованные пациенты были амбулаторными, для базисной терапии БА использовали ингаляционные глюкокортикостероиды и β_2 -адреномиметики (β_2 -АМ) короткого действия. Всем испытуемым проводилось ХМ-ЭКГ. Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 35 человек (средний возраст $58,5 \pm 8,34$ года), получавшие ретардную форму дилтиазема; вторую — 32 пациента (средний возраст $55,2 \pm 9,21$ года), получавшие ивабрадин. Наблюдение за больными продолжалось 12 недель. **Результаты.** В результате 12-недельной терапии ивабрадином у пациентов с сочетанием АГ и БА наблюдалась более значимая по сравнению с дилтиаземом регрессия эктопических нарушений сердечного ритма. Кроме того, в обоих случаях имело место снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) до целевого уровня. На фоне терапии ивабрадином и дилтиаземом-ретард у больных АГ в сочетании с БА по данным ХМ-ЭКГ отмечалось значимое снижение частоты желудочковых экстрасистол за сутки ($p < 0,05$). **Выводы.** Эффективность ивабрадина и ретардной формы дилтиазема в отношении снижения ЧСС и частоты желудочковых экстрасистол была сопоставима.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бронхиальная астма, дилтиазем, ивабрадин, сердечный ритм

Для цитирования: Тарловская Е. И., Одегова А. А. Нарушения ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией и бронхиальной астмой в процессе лечения дилтиаземом или ивабрадином. Артериальная гипертензия. 2017;23(1):74–82. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-74-82.

Heart rhythm disorders in hypertensive patients with bronchial asthma: the effect of ivabradine versus diltiazem

E. I. Tarlovskaya¹, A. A. Odegova²

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy,
Nizhny Novgorod, Russia

² Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Corresponding author:

Alla A. Odegova,
Nizhny Novgorod State Medical
Academy,
10 Minina and Pozharskogo area,
Nizhny Novgorod, 603005 Russia.
E-mail: moshkina_aa@mail.ru

Received 7 October 2016;
accepted 10 January 2017.

Abstract

Objective. Bronchial asthma (BA) is a serious problem. The rate of arterial hypertension (HTN) in BA patients is about 30 %. The objective of our study was the assessment of efficacy of diltiazem-retard and ivabradine on myocardial structural and functional changes and HR in hypertensive patients with BA. **Design and methods.** Outpatients (n = 91) with BA with HTN 1, 2 degree with high or very high cardiovascular risk by SCORE. All participants used inhaled corticosteroids and β 2-agonists. All patients underwent Holter electrocardiogram monitoring (HM-ECG, GE SEER MC Marquette Medical System, USA). Based on HM-ECG data myocardial ischemia was found in 18 patients. Altogether 67 patients were included in the further analysis. They were divided into 2 groups: 1st group (n = 35, age $58,5 \pm 8,34$ years) received diltiazem-retard, 2nd group (n = 32, age $55,2 \pm 9,21$ years) took ivabradine. Duration of follow-up was 12 weeks. **Results.** In hypertensive patients with BA, both ivabradine and diltiazem decrease the frequency of ventricular premature beats and HR ($p < 0,05$), and supraventricular premature beats. Compared to ivabradine, diltiazem showed comparable efficiency regarding the decrease in HR, ventricular and supraventricular premature beats ($p > 0,05$). After 12-week therapy ivabradine led to a more significant decrease in ventricular premature beats compared to diltiazem in hypertensive patients with BA. **Conclusions.** Ivabradine and diltiazem demonstrate comparable efficiency regarding decrease of HR and ventricular premature beats in hypertensive patients with BA.

Key words: arterial hypertension, bronchial asthma, diltiazem, ivabradine, heart rhythm

For citation: Tarlovskaya EI, Odegova AA. Heart rhythm disorders in hypertensive patients with bronchial asthma: the effect of ivabradine versus diltiazem. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(1):74–82. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-74-82.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и бронхиальная астма (БА) являются широко распространенными социально значимыми заболеваниями [1]. Частота АГ у больных БА встречается приблизительно с той же частотой, что и в популяции, и колеблется от 25 до 33 % [2–4]. Нередко у этой категории пациентов регистрируются потенциально опасные аритмии. Важно отметить, что при тяжелой дыхательной недостаточности частота жизнеопасных аритмий приближается к таковым при остром инфаркте

миокарда [1, 3, 5]. Многие исследователи показывают, что даже в состоянии вне обострения бронхообструктивного синдрома аритмии выявляются более чем у 84 % больных, а в стадии обострения частота выявления аритмий может достигать 96,7 % случаев, при этом преобладают наджелудочковые аритмии [1, 3, 6]. Результаты исследований, посвященных патогенетическим механизмам повышения артериального давления (АД) и нарушений ритма при БА противоречивы. АГ, безусловно, усиливает негативное влияние БА на внутрилегочную гемо-

динамику, бронхиальную проходимость и электрическую стабильность миокарда. По данным литературы структура нарушений ритма у больных БА весьма противоречива, и отсутствует информация о сравнительном анализе нарушений ритма и проводимости в зависимости от степени тяжести БА, а особенно при сочетании с АГ.

Фармакологические аспекты лечения больных с сочетанной кардиореспираторной патологией остаются актуальной проблемой, так как попытка активного воздействия на одно заболевание сопряжена с угрозой ятрогенного обострения сопутствующего. Антагонисты кальция (АК) в настоящее время являются одними из основных средств лечения АГ в сочетании с БА. Клиническая эффективность АК при лечении хронических форм ишемической болезни сердца и АГ показана в многочисленных клинических исследованиях (TIBET, APSIS, MDPT, DEFiant, CAPE, INTACT, PREVENT), что позволяет широко использовать данную группу препаратов [7, 8].

Появление относительно новых препаратов — If-блокаторов — открывает новые возможности коррекции синусовой тахикардии на фоне БА. Ивабрадин является избирательным и специфическим ингибитором ионных токов If, уменьшающим скорость спонтанной диастолической деполяризации, снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), приводит к регрессу ремоделирования сердца [5, 7–9]. Однако возможности использования ивабрадина у пациентов с АГ в сочетании с БА изучены недостаточно.

Цель исследования — изучить особенности показателей 24-часового мониторинга электрокардиограммы по Холтеру (ХМ-ЭКГ) у пациентов с АГ в сочетании с БА исходно и после терапии ретардной формой дилтиазема или ивабрадином.

Материалы и методы

Изначально был обследован 91 пациент с АГ 1–2-й степени тяжести в сочетании с различной степенью тяжести контролируемой БА. Включенные пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести сопутствующей БА. Из них 26 пациентов (29%) с легкой степенью тяжести БА (БАЛАГ), 34 (37%) — со средней степенью тяжести БА (БАСАГ), 31 (34%) — с тяжелой степенью БА (БАТАГ).

Все обследованные пациенты были амбулаторными, не менее чем 6 месяцев после обострения БА, и получали адекватно подобранную базисную терапию БА ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Испытуемые использовали

β_2 -адреномиметики (β_2 -АМ) короткого действия до приема ИГКС и по потребности. Исходно включенные пациенты получали таблетки индапамид 2,5 мг по поводу АГ 1–2-й степени, после подписания согласия на время исходного обследования они продолжали принимать индапамид. Кроме того, им были даны рекомендации по поводу немедикаментозной терапии АГ и коррекции факторов риска, а также они были информированы о необходимости ежедневного ведения дневника контроля АД.

Для оценки результатов исследования были сформированы 2 контрольные группы. Первую группу сравнения составили 32 пациента с БА различной степени тяжести в стадии контроля без АГ и другой значимой сопутствующей патологии (далее — БА группа).

Вторая группа сравнения — 30 пациентов с АГ 1–2-й степени без нарушения функции внешнего дыхания. Они получали индапамид 2,5 мг в сутки и следовали рекомендациям по поводу немедикаментозной терапии АГ.

Критериями невключения в исследование были: вторичная или злокачественная АГ; острый коронарный синдром, реваскуляризация миокарда в анамнезе, клиника стенокардии; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность $\geq$ IIБ стадии; неконтролируемая БА; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность и лактация.

Диагноз БА был поставлен согласно критериям GINA (Доклад рабочей группы GINA 2014). Диагноз АГ и степень повышения АД устанавливали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2014 [2].

ХМ-ЭКГ проводилось на аппарате GE SEER MC Marquette Medical System с обработкой результатов программой “Software Version 2 A”. При анализе 24-часовой записи ЭКГ оценивали: ЧСС; частоту и характер наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма; суточное распределение нарушений ритма; преходящие блокады; динамику сегмента ST, количество эпизодов депрессии и элевации сегмента ST за сутки, их продолжительность, общую продолжительность изменений сегмента ST за сутки. Учитывались субъективные ощущения пациента на основании дневника самонаблюдения.

У 18 из 91 (19,8%) включенного пациента с сочетанной патологией при исходном ХМ-ЭКГ были выявлены признаки преходящей ишемии миокарда (ранее она не была диагностирована), из них у 5 пациентов (3 мужчин и 2 женщины) — болевая форма

ишемии миокарда и у 13 (5 мужчин и 8 женщин) — безболевого ишемии миокарда. Эти пациенты были исключены из дальнейшего исследования. Из оставшихся 73 пациентов с сочетанием АГ и БА без признаков ишемии миокарда исследование продолжили те пациенты, у которых риск по SCORE был $> 5\%$ (высокий и очень высокий). Им дополнительно был назначен аторвастатин в адекватной дозировке. Количество испытуемых составило 67 человек, позднее с помощью таблицы случайных чисел они были распределены на 2 группы.

Первую группу составили 35 пациентов, средний возраст $58,5 \pm 8,34$ года, которые получали антагонист кальция — ретардную форму дилтиазема. Подбор суточной дозы проводился индивидуально. Начальная доза составляла 90 мг 1 раз в сутки. При хорошей переносимости доза постепенно титровалась под контролем уровня АД и ЧСС, до 360 мг в сутки. Средняя суточная доза дилтиазема составила $168,0 \pm 56,2$ мг в сутки.

Во вторую группу вошли 32 пациента, средний возраст $55,2 \pm 9,21$ года, которые получали ивабрадин (Кораксан, Сервье Лабораториз, Франция). Начальная доза препарата составила от 5 до 10 мг в сутки, с последующим увеличением дозы до средней терапевтической (10–15 мг в сутки). Средняя суточная доза ивабрадина составила $11,5 \pm 3,42$ мг в сутки. Необходимо уточнить, что в данной ситуации препарат применялся “off-label”.

Все препараты назначались в таблетированной форме.

Наблюдение за больными, получавшими ивабрадин или ретардную форму дилтиазема, продолжалось в течение 12 недель. У всех больных старались достичь адекватного контроля ЧСС и нормотензии. Через 12 недель после начала терапии проводился контроль показателей ХМ-ЭКГ.

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика больных, исходно включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, группы были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим данным. При клиническом обследовании жалобы на периодические ощущения учащенного сердцебиения и перебоев в работе сердца при легкой степени БА предъявляли 34,6% пациентов (9 обследуемых), при средней степени — 44,1% (15 пациентов), при тяжелой степени БА — 74,2% (23 больных). В группе АГ эти симптомы встречались у 33,3% (10 пациентов), в группе БА — в 53,1%, то есть у 17 человек. Данное различие в результатах еще раз подтверждает взаимоотношения между сочетанной патологией.

При анализе данных ХМ-ЭКГ выявлено увеличение числа больных БА с синусовой тахикардией (90–113 ударов в минуту) при прогрессировании заболевания: при легкой степени — 12% случаев, при средней степени — 18% случаев, а при тяжелой степени — 58%, при этом значимые различия выявлены между 1-й и 3-й группами ($p = 0,002$) (табл. 2).

Сравнительный анализ с группой БА показал, что у лиц с тяжелой степенью БА частота выявляе-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ИСХОДНО ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ (n = 91)

Признак	БАЛАГ (n = 26)	БАСАГ (n = 34)	БАТАГ (n = 31)	БА (n = 32)	АГ (n = 30)	p
Возраст, годы	$46,35 \pm 8,2$	$56,2 \pm 5,7$	$54,8 \pm 7,2$	$48,18 \pm 9,4$	$53,3 \pm 7,4$	$p > 0,05$
Мужчины/Женщины, n	11/15	12/22	12/19	11/21	16/14	$p > 0,05$
Стаж БА, годы	$11,32 \pm 6,84$	$14,35 \pm 7,63$	$14,52 \pm 4,32$	$13,27 \pm 9,12$	—	$p > 0,05$
Стаж АГ, годы	$6,4 \pm 4,6$	$9,3 \pm 3,6$	$7,2 \pm 5,1$	—	$8,2 \pm 4,5$	$p > 0,05$
САД, мм рт. ст.	$144,2 \pm 2,8$	$143,2 \pm 3,2$	$145,4 \pm 4,7$	$134,6 \pm 3,7$	$145,9 \pm 3,6$	$p > 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$89,4 \pm 3,1$	$90,4 \pm 2,1$	$91,2 \pm 5,3$	$83,7 \pm 2,5$	$88,1 \pm 3,4$	$p > 0,05$

Примечание: БАЛАГ — артериальная гипертензия с бронхиальной астмой легкой степени тяжести; БАСАГ — артериальная гипертензия с бронхиальной астмой средней степени тяжести; БАТАГ — артериальная гипертензия с бронхиальной астмой тяжелой степени; БА — бронхиальная астма; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — значимость различий между показателями 1-й и 2-й группы; ** — между показателями 2-й и 3-й группы; *** — между показателями 1-й и 3-й группы.

СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Вид аритмии	БА (n = 32)		БАЛАГ 1-я группа (n = 26)		БАСАГ 2-я группа (n = 34)		БАТАГ 3-я группа (n = 31)		P ₁	P ₂	P ₃
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Синусовая тахикардия	9	28	3	12	6	18	18	58	0,058	0,058	0,002
ЖЭС (по Lown–Wolf)	14	44	6	23	5	15	12	38	0,65	0,43	0,87
I класс	11	35	4	16	4	12	10	32	0,43	0,39	0,93
II класс	1	3	1	3,5	1	3	2	6	0,87	1,0	0,67
III класс	1	3	1	3,5	0	0	0	0	1,0	–	1,0
IV класс	1	3	0	0	0	0	0	0	0,18	0,27	–
НЖЭС	15	47	9	35	16	47	26	84	0,523	0,014	0,005
Редкая	11	35	7	27	12	35	16	52	0,354	0,83	0,176
Частая	2	6	0	0	2	6	8	26	0,005	0,01	0,002
Групповая	2	6	2	8	2	6	2	6	0,548	0,79	0,06

Примечание: БА — бронхиальная астма; БАЛАГ — артериальная гипертензия с бронхиальной астмой легкой степени тяжести; БАСАГ — артериальная гипертензия с бронхиальной астмой средней степени тяжести; БАТАГ — артериальная гипертензия с бронхиальной астмой тяжелой степени; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия; P₁ — значимость различий между показателями 1-й и 2-й группы; P₂ — значимость различий между показателями 2-й и 3-й группы; P₃ — значимость различий между показателями 1-й и 3-й группы.

ния синусовой тахикардии значимо выше ($p < 0,05$) (табл. 2).

Усугубление необратимой бронхиальной обструкции ведет к нарастанию степени гипоксии. Водитель синусового узла в результате механизмов компенсации возбуждается чаще, приводя, соответственно, к повышению ЧСС [1, 5].

При изучении желудочковых аритмий не выявлено значимых различий в частоте желудочковых экстрасистол (ЖЭС) при различных степенях тяжести БА (табл. 2). В группе БАЛАГ ЖЭС зарегистрированы в 23 % случаев, из них: 1-й класс ЖЭС по Lown–Wolf — в 16 %, 2-й класс — в 3,5 % и 3-й класс по Lown–Wolf — в 3,5 % случаев. В группе БАСАГ ЖЭС зарегистрированы в 15 % случаев, из них: 1-й класс по Lown–Wolf — в 12 %, 2-й класс по Lown–Wolf — в 3 % случаев. При тяжелом течении БА ЖЭС зафиксированы в 38 % случаев, из них: 1-й класс по Lown–Wolf — в 32 % случаев, 2-й класс по Lown–Wolf — в 6 %.

При изучении наджелудочковых аритмий выявлено статистически значимое увеличение частоты наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) в зависимости от степени тяжести БА ($p < 0,05$) (табл. 2). На фоне базового синусового ритма зарегистрированы редкие одиночные НЖЭС (с частотой < 30 в час) у 27 % пациентов группы БАЛАГ, у 35 % пациентов группы БАСАГ и у 52 % пациентов группы БАТАГ. Частые одиночные НЖЭС (с частотой > 30 в час) не выявлены у пациентов БАЛАГ группы, у 6 % пациентов группы БАСАГ и у 26 % пациентов с тяжелой степенью БА в сочетании с АГ, со зна-

чимыми различиями между данными 1-й и 2-й групп ($p = 0,005$), между данными 1-й и 3-й групп ($p = 0,002$), 2-й и 3-й групп ($p = 0,01$). Групповые НЖЭС зарегистрированы у 8 % лиц с БАЛАГ, у 6 % пациентов с БАСАГ и у 6 % больных БАТАГ. Сравнительный анализ с группой пациентов АГ выявил, что частота выявления НЖЭС существенно выше при тяжелой степени БА в сочетании с АГ, чем при изолированной АГ. При легкой и средней степенях БА, сочетанной с АГ, статистически значимых различий с группой больных АГ в частоте встречаемости НЖЭС выявлено не было (табл. 3).

При анализе синусовой тахикардии (табл. 3) у больных БА отмечен рост данного показателя в зависимости от степени выраженности бронхообструктивного синдрома. При сравнительном анализе синусовой тахикардии у больных с сочетанием АГ и БА выявлены различия между показателями группы больных АГ и пациентов с БАТАГ ($p = 0,01$).

Наджелудочковая тахикардия выявлена у 28 % пациентов группы изолированной БА и 23 % больных группы БАТАГ (табл. 3).

НЖЭС выявлена у 84 % больных БАТАГ, пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий зарегистрированы также у 7 пациентов (7,7 %) из обследованных больных с сочетанной патологией при средней и тяжелой степени БА.

Нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде АВ блокады I и II степени выявлены у 5 обследованных больных с сочетанной патологией АГ и БА. А именно — переходящая АВ блокада I степени

Таблица 3

**СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
В СРАВНЕНИИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГРУППЫ С ИЗОЛИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Вид аритмии	АГ (n = 30)		БА (n = 32)		БАЛАГ (n = 26)		БАСАГ (n = 34)		БАТАГ (n = 31)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Синусовая тахикардия	3	10	9*	28	3	12	6	18*	18	58
ЖЭС (по Lown–Wolf)	5	17	14	44	6	23	5	15	12	38
I класс	2	7	11*	35	4	16	4	12	10*	32
II класс	2	7	1	3	1	3,5	1	3	2	6
III класс	1	3	1	3	1	3,5	0	0	0	0
IV класс	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0
НЖЭС	17	57	15	47	9	35	16	47	26*	84
Редкая	15	50	11	35	7*	27	12	35	16	52
Частая	1	3	2	6	0	0	2	6	8*	26
Групповая	1	3	2	6	2	8	2	6	2	6

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; БАЛАГ — артериальная гипертензия с бронхиальной астмой легкой степени тяжести; БАСАГ — артериальная гипертензия с бронхиальной астмой средней степени тяжести; БАТАГ — артериальная гипертензия с бронхиальной астмой тяжелой степени; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия; * — значимость различий между показателями группы контроля (АГ) и БА, БАЛАГ, БАСАГ, БАТАГ.

Таблица 4

**ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ДИЛТИАЗЕМОМ-РЕТАРД И ИВАБРАДИНОМ
НА ДИНАМИКУ НАРУШЕНИЙ РИТМА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Показатель	Дилтиазем-ретард (n = 35)		Ивабрадин (n = 32)		p ₁	p ₂	p ₃
	До лечения	После	До лечения	После			
НЖЭС, число	1532,10 ± 513,6	118,09 ± 93,12	543,29 ± 404,87	44,76 ± 45,18	0,006	0,034	0,064
ЖЭС, число	42,89 ± 15,45	8,20 ± 6,43	48,32 ± 14,19	7,25 ± 6,14	0,038	0,014	0,79
ЧСС, уд/мин	75,5 ± 7,14	66,43 ± 6,20	78,32 ± 10,78	61,12 ± 4,82	0,02	0,005	0,58

Примечание: НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; ЧСС — частота сердечных сокращений; p₁ — значимость различий между показателями в группе до и после лечения дилтиаземом-ретард; p₂ — значимость различий между показателями в группе до и после лечения ивабрадином; p₃ — значимость различий между показателями в группах 1 и 2 после лечения.

выявлена у 3,5 % пациентов БАЛАГ, у 3 % больных БАСАГ и у 6 % больных БАТАГ (табл. 2, 3). Преходящая АВ блокада II степени Мобитц 1 зарегистрирована лишь в 1 случае в группе БАЛАГ (табл. 2, 3). Паузы в работе синусового узла выявлены в 1 случае в группе БАСАГ. Блокада правой ножки пучка Гиса выявлена у 3 больных БАСАГ и у 3 пациентов в группе БАТАГ. Данные нарушения проводимости не являются закономерными среди обследованных нами больных БА. Блокада левой ножки пучка Гиса зарегистрирована у 1 пациента БАСАГ и 2 испытуемых группы БАТАГ (табл. 3).

На фоне терапии ретардной формой дилтиазема и ивабрадином у больных БА по данным ХМ-ЭКГ отмечалось значимое снижение частоты регистрации ЖЭС за сутки и ЧСС ($p < 0,05$), незначительно уменьшилось количество НЖЭС в сутки (табл. 4).

Количество ЖЭС на фоне терапии ретардной формой дилтиазема уменьшилось на 82,45 %, на фоне терапии ивабрадином — на 85,8 %, изменения были значимы в обеих группах при сопоставлении с исходными данными. Количество НЖЭС на фоне терапии ретардной формой дилтиазема уменьшилось на 87,1 %, а на фоне терапии ивабрадином — на 94,8 %. Отмечено снижение среднесуточной ЧСС на $16,3 \pm 0,8$ % на фоне приема ретардной формы дилтиазема и на $21,3 \pm 0,9$ % на фоне приема ивабрадина по сравнению с исходным показателем.

На фоне терапии во всех группах пульсурежающий и антиаритмический эффекты достигли уровня статистической значимости. Однако между группами различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Таким образом, оба препарата продемонстрировали

равный эффект в отношении достижения целевой ЧСС и антиаритмического эффекта.

Обсуждение

По данным ряда авторов, у больных БА чаще регистрируются наджелудочковые нарушения ритма, тогда как желудочковые аритмии встречаются редко [8, 10]. В работах других исследователей показаны значительная роль и распространенность желудочковых нарушений ритма среди пациентов с бронхообструктивным синдромом (в отдельных работах до 83 %) [4, 11]. Было выявлено, что у больных с выраженной гипоксией и гиперкапнией наблюдается удлинение интервала QT, что можно расценить как признак гетерогенной реполяризации и желудочковой электрической нестабильности [4].

Исследования Л. И. Козловой (2001) говорят о преобладании сочетанных нарушений ритма (наджелудочковых и желудочковых). Их количество достигает 63,8 % [3].

В последнее время появился ряд работ, опубликованных преимущественно в зарубежной литературе, посвященных частоте и характеру нарушений ритма у больных БА. В данных исследованиях показано, что 8 % пациентов с бронхообструктивным синдромом (вне зависимости от стадии) умирают от различных нарушений ритма [4, 6, 12].

В качестве пусковых механизмов нарушений ритма у больных БА обсуждается гипоксия: проводящая система сердца особенно чувствительна к недостатку кислорода. Синусовый узел (СУ) в результате механизмов компенсации возбуждается чаще, приводя к соответствующему повышению ЧСС, что при удовлетворительных сократительных способностях миокарда усиливает циркуляцию крови в легких, повышает газообмен и способствует уменьшению гипоксии. Кроме того, имеет значение повышение уровня катехоламинов, ассоциированное с гипоксией (при обострении бронхообструктивного синдрома концентрация норадреналина в плазме повышается в 2–3 раза). Симпатическая стимуляция приводит к повышению потребности миокарда в кислороде и к реализации проаритмогенного эффекта катехоламинов вплоть до фатальных аритмий; к гипоксемии, гиперкапнии, к респираторному ацидозу, к гипокалиемии [10, 11].

Обращает на себя внимание возможность аритмогенного эффекта некоторых лекарственных препаратов, таких как теofilлин, бета-адренергические стимуляторы, широко применяющихся при лечении больных с БА. Теофиллин может стать причиной возникновения синусовой тахикардии, суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий,

унифокальной и мультифокальной предсердной тахикардии, желудочковых аритмий. Аритмогенное действие теofilлина строго зависит от дозы. Содержание 30 мг/л теofilлина в крови является кардиотоксической концентрацией, вызывающей выраженные аритмии [4, 10].

Агонисты β_2 -адренорецепторов салбутамол и тербуталин часто вызывают тахикардию и аритмии. Кроме того, из-за большей активности фено-терол (независимо от дозы) оказывает более выраженное влияние на уровень K^+ в сыворотке крови по сравнению с салбутамолом [10].

Безусловно, совместное протекание АГ и БА, как в нашем исследовании, накладывает отпечаток на картину ХМ-ЭКГ: у пациентов преобладают наджелудочковые нарушения ритма, причем с прогрессированием БА увеличивается частота выявления данных нарушений ритма. Результат можно объяснить следующим: парасимпатикотония, преобладающая при БА, сопровождается повышением циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и предотвращает развитие желудочковых эктопических аритмий. Стимуляция бета-адренорецепторов способствует локальному повышению концентрации адреналина в синусовом узле и увеличивает скорость проведения импульсов через АВ узел [1, 5], что ведет к относительно редкому возникновению желудочковых нарушений ритма у пациентов с сочетанной патологией.

В последнее время АК играют большую роль в лечении системной АГ у больных БА. Выявлена эффективность пролонгированных АК (амлодипина, нифедипина-ретард, дилтиазема-ретард) в лечении системной и легочной гипертензии у больных БА. Показано, что под влиянием АК у пациентов с бронхообструктивным синдромом отмечается снижение среднесуточных цифр АД, снижаются СрДЛА и общее легочное сопротивление [2,9]. Слабой стороной недигидропиридиновых АК является резкое уменьшение ЧСС к 30 суткам за счет кумулирующего эффекта препаратов [2]. Кроме того, возможно развитие толерантности к действию АК через 2–8 недель у 49–64 % больных; время восстановления чувствительности к действию АК в среднем 4 недели [8]. Исследование CRIS показало отсутствие различий при применении АК недигидропиридинового ряда в сравнении с плацебо в показателях общей смертности [2]. Дилтиазем-ретард — антиаритмический препарат IV класса, применяется для лечения и профилактики наджелудочковых нарушений ритма. Конечно, представляется спорным, что препарат данной группы обладает способностью уменьшать желудочковую эктопию, что наблюдалось в нашем исследовании. Однако

можно предположить, что регрессия ЖЭС на фоне приема дилтиазема-ретард возникает за счет снижения ЧСС, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Препарат ивабрадин, точкой приложения которого являются If-каналы пейсмекеров синусового узла, оказывал положительное влияние на клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы и показатели внутрисердечной гемодинамики у больных БА [5, 13, 14].

If-каналы играют важную роль в генерации ритмической активности синусового узла. Тем не менее их активность не ограничивается специализированными клетками-пейсмейкерами. Исследования электрофизиологии миокарда, накопленные за последние 10 лет, показали, что If-каналы также присутствуют в кардиомиоцитах предсердий и желудочков у пациентов с дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией, с выраженной гипертрофией левого желудочка, с постинфарктным кардиосклерозом и с трансплантированным сердцем. Известно, что в норме If-каналы широко представлены в кардиомиоцитах в эмбриональном и раннем постнатальном периоде. Так как ивабрадин является специфическим ингибитором If-каналов, многие эксперты считают, что он является потенциально антиаритмическим препаратом [12]. Антиаритмические эффекты ивабрадина изучены на моделях желудочковых и суправентрикулярных аритмий в эксперименте [6, 11, 13], а также показаны в клинических исследованиях [8, 14], что согласуется с некоторыми нашими данными.

Выводы

1. У пациентов с АГ в сочетании с БА чаще имеют место НЖЭС, ЖЭС, синусовая тахикардия, чем у пациентов с изолированной АГ. Преобладают НЖЭС, причем с прогрессированием тяжести БА увеличивается частота их выявления.

2. У пациентов с сочетанием АГ и БА терапия ретардной формой дилтиазема в сочетании с индапамидом позволяет добиться снижения ЧСС и уменьшения количества эктопических нарушений сердечного ритма.

3. На терапии ивабрадином в сочетании с индапамидом у пациентов с сочетанием АГ и БА наблюдалось урежение ЧСС и регрессия НЖЭС и ЖЭС.

Данный результат, полученный на небольшой группе пациентов приведенного исследования, может быть очень интересен и в дальнейшем способен открыть новые перспективы для применения ивабрадина, в том числе у пациентов с сочетанием АГ и БА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Задонченко В. С., Гринева З. О., Погонченкова И. В., Свиридов А. А. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Пульмонология. 2003;6:88–92. [Zadionchenko VS, Grineva ZO, Pogonchenkova IV, Sviridov AA. Cardiac arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. Pulmonology. 2003;6:88–92. In Russian].
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 2014. Blood Press. 2014;23(1):3–16. doi: 10.3109/08037051.2014.868629.
3. Козлова Л. И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология. 2001;2:9–12. [Kozlova LI. Chronic obstructive pulmonary diseases and ischemic heart disease. Some aspects of functional diagnostics. Pulmonology. 2001;2:9–12. In Russian].
4. Gorecha D. Cardiac arrhythmias in chronic bronchobstructive syndrome. Monaldi Arch Chest Dis. 2013;52(3):278–281.
5. Козиолова Н. А., Суровцева М. В., Чернявина А. И. Выявление антиаритмического эффекта ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца с нарушениями ритма. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, приложение 1. 2011;10(6):300. [Koziova NA, Surovtseva MV, Chernyavina AI. The detection of antiarrhythmic effect of ivabradine in patients with coronary heart disease and heart rhythm disorders. Cardiovascular Therapy and Prevention. Suppl. 1. 2011;10(6):300. In Russian].
6. Surovtseva M, Chernyavina A, Eltsova M. Changes of markers for sudden cardiac death in patients with arterial hypertension and coronary artery disease during ivabradine therapy. J Hypertens. e-Supplement A. 2011;29: e559.
7. Ерофеева С. Б., Манешина О. А. Место ивабрадина — первого If-ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Качественная клиническая практика. 2006;1:10–22. [Yerofeeva SB, Maneshina OA. The ivabradine place as the first If-inhibitor of selective and specific action in the treatment of cardiovascular diseases. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinic Practice. 2006;1:10–22. In Russian].
8. Тарловская Е. И. Бета-адреноблокаторы и пульсурежающая терапия: взгляд практического врача. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014;6:383–388. [Tarlovskaya EI. Beta-adrenoblockers and heart-rate-lowering therapy: practitioner's view. Serdtse = Russian Heart Journal. 2014;6:383–388. In Russian].
9. Суровцева М. В., Козиолова Н. А., Чернявина А. И. Оценка динамики суточного профиля и вариабельности артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(5):661–666. [Surovtseva MV, Koziova NA, Chernyavina AI. Assessment of the changes in blood pressure circadian profile and variability in patients with chronic heart failure and arterial hypertension during combined therapy including ivabradine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(5):661–666. In Russian].
10. Antonelli R, Ristelli R, Fuso L. Cardiac arrhythmia and left ventricular function in respiratory from chronic bronchobstructive syndrome. Chest. 2007;97:1092–1097.
11. Suenari K, Cheng C, Chen Y, Lin Y, Nakano Y, Kihara Y et al. Effects of ivabradine on the pulmonary vein electrical activity and modulation of pacemaker currents and calcium homeostasis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23.

12. DiFrancesco D. Funny channel gene mutations associated with arrhythmias. J Physiol. 2013;591(Pt 17):4117–24.

13. Mackiewicz U, Gerges J, Chu S. Ivabradine protects against ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction in the rat. 2014;229(6):813–23. doi: 10.1002/jcp.24507

14. Swedberg K, Komajda M, Behm M. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875–85.

Информация об авторах

Тарловская Екатерина Иосифовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская ГМА» Минздрава России;

Одегова Алла Андреевна — врач-терапевт клиники ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России.

Author information

Ekaterina I. Tarlovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Department for Internal Diseases, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia;

Alla A. Odegova, MD, Physician, Kirov State Medical University, Kirov, Russia.

Alere Cholestech LDX®

Alere Cholestech LDX® - портативный легкоуправляемый анализатор. Качество получаемых результатов на приборе подтверждено многочисленными исследованиями в США, Англии и многих других странах. Анализатор имеет регистрацию МЗ РФ и рекомендован к применению в клинической практике.



- Результат в течение 5 минут
- Портативный (21 × 12 см)
- Не требует калибровки
- Не требует пробоподготовки (40 мкл цельная капиллярная или венозная кровь)
- Прост в эксплуатации
- Наличие принтера

ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ:

- ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН
- ГЛЮКОЗА
- ЛПНП
- ЛПВП
- ТРИГЛИЦЕРИДЫ
- ИНДЕКС АТЕРОГЕННОСТИ

ГАРАНТИРОВАННОЕ ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО ПОЛУЧАЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Качество сопоставимо с результатами больших аналитических лабораторий (соответствие рекомендациям NCEP) Lab-accurate quality: Meets National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines
- Точность и воспроизводимость:
- Сертифицировано по программам CDC's LSP и CRMLN (стандарты точности тестов на липиды)
- Автоматический расчет суммарного сердечно-сосудистого риска