

Комбинированный препарат аскорил при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца

Н.Ю. ГРИГОРЬЕВА, А.Н. КУЗНЕЦОВ, Т.В. КОРОЛЕВА, М.Е. КОРОЛЕВА

Нижегородская государственная медицинская академия; МЛПУ городская клиническая больница №5, Нижний Новгород

The combined drug ascoril in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease concurrent with coronary heart disease

N.YU. GRIGORYEVA, A.N. KUZNETSOV, T.V. KOROLEVA, M.E. KOROLEVA

Nizhny Novgorod State Medical Academy; City Clinical Hospital Five, Nizhny Novgorod

Резюме

Цель исследования. Оценка клинической эффективности комбинированного препарата аскорил («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд», Индия) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) I—II степени тяжести в стадии обострения с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Обследовали 60 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 43 до 68 лет (в среднем 55,1±9,9 года), в том числе 12 (20%) женщин и 48 (80%) мужчин. Больные разделены на 2 группы. Пациентам 1-й группы назначен комбинированный препарат бронхолитического и отхаркивающего действия аскорил, больным 2-й группы — муколитик амброксол. Период наблюдения составил 7 дней.

Результаты. Со 2-го дня лечения аскорилом у всех больных отмечалось достоверное снижение интенсивности кашля, который был полностью купирован к 7-му дню лечения у 26 (87%) пациентов. До начала лечения аскорилом частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла 64,4±5,5 в 1 мин. Через 20 мин после первого приема препарата отмечалось достоверное увеличение ЧСС до 72,7±10,1 в 1 мин ($p < 0,05$), а через 60 мин — снижение до 68,6±10,5 в 1 мин. На 7-й день лечения ЧСС была 63,0±6,5 в 1 мин, что не отличалось от ЧСС до лечения аскорилом ($p = 0,6$).

Заключение. Комбинированный препарат аскорил у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС оказывает благоприятное бронхолитическое и отхаркивающее действие, не оказывая при этом выраженного отрицательного влияния на ЧСС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, кашель, аскорил, частота сердечных сокращений.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of the combined drug ascoril (Glenmark, India) in patients with grade I—II chronic obstructive pulmonary disease (COPD) concurrent with coronary heart disease (CHD).

Subjects and methods. Sixty patients, including 12 (20%) women and 48 (80%) men, aged 43 to 68 years (mean age 55.1±9.9 years), with COPD were examined. The patients were divided into 2 groups. Group 1 used the combined broncholytic and expectorant drug ascoril and Group 2 took mucolytic agent ambroxol. The follow-up period was 7 days.

Results. On day 2 of ascoril treatment, all the patients showed a significant reduction in the intensity of cough that was completely relieved in 26 (87%) patients by treatment day 7. Prior to ascoril treatment, heart rate (HR) was 64.4±5.5 beats/min. A significant increase in HR to 72.7±10.1 beats/min was observed 20 min after the first drug intake ($p < 0.05$) and a decrease to 68.6±10.5 beats/min was seen after 60 min. On treatment day 7, HR was 63.0±6.5 beats/min, which was similar to that before ascoril treatment ($p = 0.6$).

Conclusion. In the patients with COPD concurrent with CHD, the combined drug ascoril exerts broncholytic and expectorant effects, with no pronounced negative action on HR.

Key words: coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, cough, ascoril, heart rate.

АД — артериальное давление
ДН — дыхательная недостаточность
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ПСВ — пиковая скорость выхода

ФВД — функция внешнего дыхания
ФК — функциональный класс
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС — частота сердечных сокращений

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости хронической обструктивной болезнью лег-

ких (ХОБЛ) во всем мире. По прогнозам к 2020 г. это заболевание займет 5-е место среди 12 наиболее распространенных болезней в мире, а также 3-е место (сейчас

Сведения об авторах:

Кузнецов Александр Николаевич — д.м.н., проф., зав. каф. факультетской и поликлинической терапии ГБОУ ВПО НижГМА

Королева Татьяна Викторовна — зав. кардиологическим отд-нием ГКБ № 5

Королева Мария Евгеньевна — студентка V курса НижГМА

Контактная информация:

Григорьева Наталья Юрьевна — д.м.н., ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии ГОУ ВПО НижГМА Росздрава; 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1.; тел.: +(831)438-9819; e-mail: grigoreva28@mail.ru

6-е) среди причин смертности [1, 2]. Согласно статистическим данным ведущей причиной смертности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность (ДН), а ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3]. Крупные эпидемиологические исследования показали, что риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ повышен в 2–3 раза, а число летальных исходов составляет около 50% от их общего числа [4, 5].

Частота сочетания ИБС и ХОБЛ составляет 18,7–58,3% [6]. Имеются сведения о том, что в период обострения ХОБЛ стабильная стенокардия наблюдается у 63% больных, прогрессирующая стенокардия — у 57% [7]. Высокая распространенность сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии обуславливает необходимость исследований для изучения влияния лекарственных средств на сочетанную патологию.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности комбинированного препарата аскорил («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд», Индия) у больных ХОБЛ I–II степени в стадии обострения с сопутствующей ИБС.

Материалы и методы

ХОБЛ диагностировали в соответствии с признаками, изложенными в Международной программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2009) [2]. Диагноз стабильной стенокардии устанавливали на основании общепринятых критериев [8, 9]. Использована классификация ИБС по ВОЗ (1979) с поправками ВКНЦ АМН СССР (1984). Критериями включения были ХОБЛ I–II степени в стадии обострения, сопутствующая стабильная стенокардия не выше III функционального класса (ФК). В исследование не включали больных с ДН более II степени, другими легочными заболеваниями, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 5 мес, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью выше III ФК.

Обследовали 60 пациентов ХОБЛ с сопутствующей ИБС в возрасте от 43 до 68 лет (в среднем $55,1 \pm 9,9$ года), в том числе 12 (20%) женщин и 48 (80%) мужчин. Стабильная стенокардия II ФК была у 48 (80%), III ФК — у 12 (20%). У всех больных имелась артериальная гипертония I–II степени. На момент включения в исследование у всех больных отсутствовали симптомы стенокардии. Путем медикаментозной коррекции у них удалось достичь близких к целевым уровнем артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), изложенных в российских рекомендациях по ведению пациентов стабильной стено-

кардией [9]. После включения в исследование больные продолжали прием антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков. Бронхолитические препараты из группы м-холинолитиков, β_2 -агонистов или другие пациенты не получали. Все они имели ХОБЛ не выше средней степени тяжести вне обострения, что согласно рекомендациям по ведению больных ХОБЛ, требует курсового (при обострении ХОБЛ I стадии) или постоянного (начиная со II стадии ХОБЛ) приема бронхолитиков [2]. В дальнейшем, после завершения исследования, такие рекомендации были даны. Обращало внимание, что 40 пациентов получали высокоселективный β -адреноблокатор бисопролол, который, как показали многочисленные исследования, не влияет на степень бронхиальной обструкции у пациентов с ХОБЛ [10].

Больным проведено полное клинико-инструментальное обследование. Эффективность лечения оценивалась ежедневно самими пациентами (субъективная оценка выраженности симптомов, прежде всего кашля) и исследователем путем заполнения специально разработанного протокола. Основной клинический симптом — кашель — оценивали по шкале на основании тяжести его проявлений по следующей шкале: 0 баллов — кашель отсутствует, 1 балл — кашель в течение одного короткого периода, 2 балла — кашель более 2 периодов, 3 балла — частый кашель, не мешающий повседневной активности, 4 балла — частый кашель, мешающий повседневной активности, 5 баллов — изматывающий кашель.

Измерение АД и ЧСС в лечебном учреждении согласно протоколу исследования проведено до приема назначаемого препарата, через 20 мин после первого приема препарата, через 60 мин, а также на 2, 3 и 7-й дни. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) («Spirosift 3000», Япония) проведено до начала терапии, а также в динамике на 7-й день лечения.

Методом закрытых конвертов больные разделены на 2 группы, которые были сопоставимы по изучаемым показателям (табл. 1). Пациентам I-й группы назначали комбинированный препарат бронхолитического и отхаркивающего действия аскорил, больным 2-й группы — муколитик амброксол. Период наблюдения составил 7 дней.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи лицензионной программы Statistica 8.0. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение; SD — среднее квадратичное отклонение. Распределение значений изучаемых параметров было нормальным или близким к таковому, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80% шанс обнаружения достоверных различий средних всех изучаемых параметров при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Детальный анализ клинических проявлений, прежде всего кашля, в 2 группах больных на фоне лечения пока-

Таблица 1. Исходные показатели больных различных групп, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (аскорил)	2-я группа (амброксол)	<i>p</i>
Число больных	30	30	—
Женщины, абс. (%)	4 (13)	8 (26)	0,4
Мужчины, абс. (%)	26 (87)	22 (74)	0,5
Средний возраст, годы	$55,1 \pm 7,3$	$57,9 \pm 5,9$	0,8
Стабильная стенокардия II ФК, абс. (%)	25 (84)	23 (77)	0,9
Стабильная стенокардия III ФК, абс. (%)	5 (16)	7 (23)	0,9
ХОБЛ I степени, абс. (%)	20 (67)	23 (77)	0,8
ХОБЛ II степени, абс. (%)	10 (33)	7 (23)	0,9
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	5 (16)	9 (30)	0,5
Систолическое АД, мм рт.ст.	$135,4 \pm 15,1$	$134,1 \pm 10,9$	0,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$86,1 \pm 8,1$	$80,8 \pm 10,4$	0,9
ЧСС в 1 мин	$64,4 \pm 5,5$	$66,1 \pm 4,4$	0,8
Кашель, баллы	4,3	4,2	0,8

зал следующее (см. рисунок, а). В 1-й группе (аскорил) интенсивность кашля до начала терапии соответствовала $4,3 \pm 0,6$ балла. Со 2-го дня лечения аскорилом отмечалось достоверное снижение интенсивности кашля до $3,7 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$). К 7-му дню лечения показатель снизился до $0,5 \pm 0,2$ балла ($p < 0,001$ по сравнению с исходным), причем 26 (87%) пациентов отмечали полное исчезновение кашля. Пиковая скорость выхода (ПСВ), полученная при пикфлоуметрии, увеличилась на 17%. Основным показателем, характеризующий степень бронхиальной обструкции при исследовании ФВД, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) в динамике на 7-й день лечения увеличился на 8% от исходного.

Во 2-й группе (амброксол) интенсивность кашля до начала терапии соответствовала $4,2 \pm 0,8$ балла. На 2-й день лечения амброксом достоверной динамики в интенсивности кашля не произошло — показатель остался прежним у всех обследуемых больных, однако у 16 (53%) кашель стал более влажным. К 7-му дню лечения показатель снизился до $2,1 \pm 0,6$ балла ($p < 0,001$ по сравнению с исходным), и 16 (53%) пациентов отмечали полное исчезновение кашля. ПСВ увеличилась на 9%; $ОФВ_1$ через 7 дней лечения практически не изменился.

Хорошо известно, что многие лекарственные препараты, используемые для лечения ХОБЛ, могут оказывать отрицательное влияние на течение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [11]. В состав изучаемого нами комбинированного препарата аскорил кроме бромгексина и гвайфенезина входит селективный β_2 -агонист короткого действия салбутамол, благодаря которому до-

стигается выраженное быстрое бронхолитическое действие с одновременной стимуляцией секреции слизи и активности реснитчатого эпителия. Однако одновременная стимуляция β -адренорецепторов сердца при приеме салбутамола может привести к увеличению ЧСС. В связи с этим нами проведена оценка влияния аскорила на ЧСС.

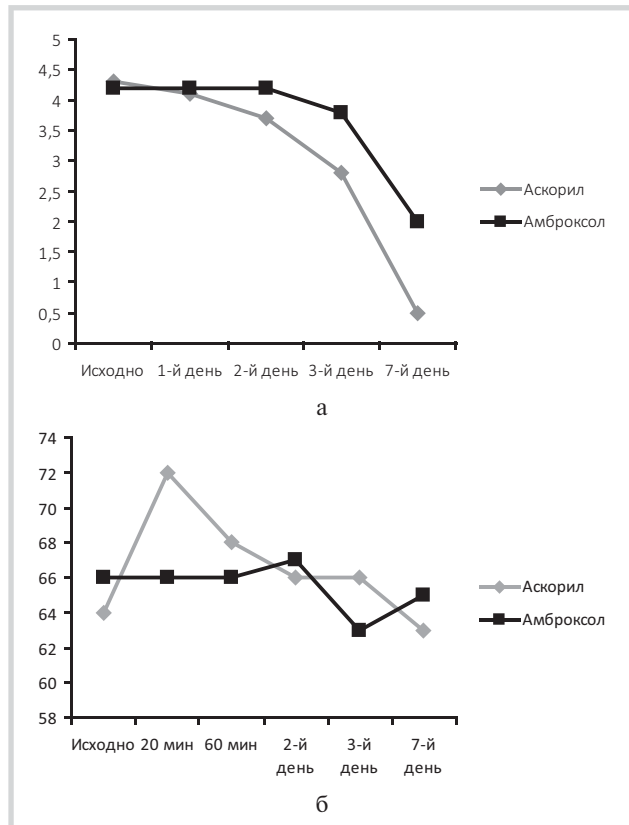
Анализ ЧСС, измеренной во время осмотра пациента согласно протоколу исследования, показал следующее (см. рисунок, б). В 1-й группе (аскорил) ЧСС до начала терапии была $64,4 \pm 5,5$ в 1 мин. Через 20 мин после первого приема препарата отмечалось достоверное увеличение ЧСС до $72,7 \pm 10,1$ в 1 мин ($p < 0,05$), сопровождающееся у 8 (27%) сердцебиением и у 1 (3%) тремором рук. При тщательном анализе выявлено, что эти жалобы предъявляли пациенты с признаками гиперсимпатикотонии. Возможно, у таких пациентов перед началом лечения аскорилом следует провести коррекцию селективными β -адреноблокаторами или уменьшить дозу препарата в 2 раза. Через 60 мин ЧСС снизилась до $68,6 \pm 10,5$ в 1 мин, и лишь у 1 (3%) пациента сохранялась жалоба на сердцебиение. На 7-й день лечения ЧСС была $63,0 \pm 6,5$ в 1 мин, что не отличалось от ЧСС до лечения аскорилом ($p = 0,6$).

Во 2-й группе (амброксол) ЧСС до начала терапии была $66,1 \pm 4,4$ в 1 мин. В процессе лечения достоверной динамики этого показателя не произошло. На 7-й день лечения ЧСС составила $65,1 \pm 8,4$ в 1 мин, что не отличалось от ЧСС до лечения амброксом ($p = 0,8$).

Данные сравнительного анализа клинических проявлений и инструментальных исследований у больных 2 групп приведены в табл. 2. Видно, что лечение аскорилом оказалась более эффективным, чем амброксом. Об этом свидетельствует не только субъективная оценка кашля по балльной шкале, но и данные пиклоуметрии и ФВД, проведенные через 7 дней лечения. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, доказавших, что лечение аскорилом у больных с ОРВИ более эффективно, чем монотерапия другими муколитическими препаратами (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, растительные мукокинетики) по критериям динамики дневного/ночного кашля, количеству и характеру мокроты [12, 13]. Этими же исследователями доказана безопасность аскорила при бронхолегочной патологии. Согласно полученным данным выраженных побочных эффектов при приеме этого препарата не отмечалось, однако у 6–8% пациентов возникали кратковременное сердцебиение и тремор рук при приеме дозы 30 мл/сут [14]. При снижении дозы эти явления исчезали, поэтому авторы рекомендуют таким больным назначать меньшую дозу аскорила.

В нашем исследовании тяжелых побочных эффектов, потребовавших отмены аскорила, также не наблюдалось. Через 20 мин после приема первой таблетки отмечено достоверное увеличение ЧСС, сопровождающееся у 8 (27%) больных сердцебиением и у 1 (3%) тремором рук, что связано с входящим в состав аскорила салбутамолом, который может вызывать стимуляцию β -адренорецепторов сердца. Однако через 60 мин после приема препарата эти явления были практически полностью купированы.

Особо следует обратить внимание, что в нашем исследовании все больные имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию в стадии компенсации. Возможно с



Динамика интенсивности кашля (а) и ЧСС (б) у больных сравниваемых групп.

Таблица 2. Показатели больных исследуемых групп через 7 дней лечения

Показатель	1-я группа (аскорил)	2-я группа (амброксол)	<i>p</i>
Кашель, баллы	0,5±0,2	2,1±0,6	0,001
ПСВ, л/мин	255,1±17,5	180,9±25,8	0,034
ОФВ ₁ , % от должного	68,4±12,9	63,1±10,9	0,048
ЧСС в 1 мин	63,0±6,5	65,1±8,4	0,1

наличием гиперсимпатикотонии у таких пациентов можно связать большее количество побочных явлений, в частности жалоб на сердцебиения, чем в других исследованиях. В любом случае препарат неплохо переносился и был высокоэффективен, что позволяет рекомендовать его в дальнейшем не только больным с ХОБЛ, но и с сопутствующей ИБС.

Заключение

Комбинированный препарат аскорил у больных ХОБЛ оказывает благоприятное бронхолитическое и отхаркивающее действие. Это лекарственное средство у пациентов ХОБЛ с сопутствующей ИБС не вызывает клинически значимого отрицательного влияния на ЧСС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2000; 343 (4): 269—280.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2009. www.goldcopd.org.
3. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respiratory Critical Care Med* 2005; 171: 591—597.
4. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения. *Сердце* 2007; 6: 305—309.
5. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514—1519.
6. Краснова Ю.Н., Петухова Е.А., Дзизинский А.А. Безопасность титропиум бромида у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Пульмонология* 2006; 1: 94—96.
7. Бова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению ИБС у больных ХОБЛ. *Мед новости* 2007; 9: 7—14.
8. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27 (11): 1341—1381.
9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации (второй пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов. *Кардиоваск тер и проф* 2008; 7: Приложение 4.
10. Остроумова О.Д., Батунина А.М. Выбор безопасного бета-блокатора у больных с сопутствующими хроническими obstructивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола. *Рус мед журн* 2003; 11: 548—550.
12. Свиридов А.А., Манцурова А.В., Гринева З.О. Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими obstructивными заболеваниями легких и возможности лечения. *Рос кардиол журн* 2000; 1: 68—72.
13. Генне Н.А., Селиверстова Н.А., Берия Т.Т. и др. Совершенствование терапии кашля у детей. *Вопр практ педиатр* 2009; 4: 20—25.
14. Клячкина И.Л. Лечение кашля при острой респираторной инфекции и гриппе у пациентов группы риска. *Фарматека* 2010; 5: 125—132.
15. Клячкина И.Л. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. *Рус мед журн* 2012; 1: 1—7.

Поступила 10.06.2013