

ХОЗЛ и сопутствующие заболевания — сложный

Особенности диагностики и терапии ХОЗЛ

По данным ВОЗ, в настоящее время хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) страдают примерно 210 млн человек во всем мире, что заставляет врачей всех специальностей уделять пристальное внимание решению этой проблемы. К сожалению, течение ХОЗЛ зачастую сопряжено с развитием сопутствующих заболеваний респираторной и других систем организма (сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, эндокринной и др.), что значительно затрудняет диагностику и лечение этих состояний.

Решение проблемы ХОЗЛ и сопутствующих заболеваний требует применения междисциплинарного подхода и тесного сотрудничества всех врачей, занимающихся диагностикой и лечением этой патологии. Свое видение решения этой проблемы в нашей стране представили известные отечественные специалисты в области пульмонологии, терапии, кардиологии и др.



Роль ХОЗЛ в структуре пульмонологической патологии, а также основные подходы к лечению этой нозологии и ее осложнений охарактеризовала **член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной**

медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева.

— На сегодняшний день ХОЗЛ входит в группу наиболее значимых хронических патологий как по распространенности, так и по социальному значению. В ставшей уже классической работе Murgay и Lopez (1997) был составлен прогноз, согласно которому до 2020 г. ХОЗЛ не только будет одной из самых распространенных болезней человека, но и войдет в число лидирующих причин смертельных исходов, хотя благодаря достижениям современной медицины уровень смертности от инфаркта миокарда, онкологических заболеваний и туберкулеза неуклонно снижается.

Одной из особенностей ХОЗЛ является увеличение ее распространенности у лиц старшего возраста («болезнь второй половины жизни»). До 35% пациентов с ХОЗЛ старше 65 лет и 0,9% всего населения страдают тяжелой или очень тяжелой формой заболевания (OLIN, 2006). Кроме того, у данной категории больных отмечается высокая частота сопутствующей патологии. Соответственно и смертность среди лиц с ХОЗЛ от непulмонологических причин достоверно выше, чем в среднем в популяции. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ХОЗЛ в 2-5 раз выше, чем у лиц без этой патологии (S.K. Surkendall, 2004). Наличие ХОЗЛ снижает выживаемость больных раком легких (V.A. Kiri et al., 2004); у женщин с этой патологией почти в два раза увеличивается риск смерти от сахарного диабета (СД) 2 типа (J.S. Rana et al., 2004).

Среди сопутствующих заболеваний при ХОЗЛ особое место отводится другим легочным патологиям. Негативное влияние на течение болезни оказывает в первую очередь инфекционная патология нижнего отдела дыхательной системы (Ю.И. Фещенко, 2008). Среди многообразных форм инфекционного процесса, локализуясь в дыхательных путях, ведущее место занимают пневмонии. Следует подчеркнуть значение дыхательной недостаточности, с нарастанием которой возрастает роль граммотрицательных патогенов (например, синегнойной палочки). В отличие от тяжелых форм ХОЗЛ при легких на первое место выходят пневмококки, гемофильная палочка, моракселла и др.

Другой клинической проблемой сочетанного течения болезней является ХОЗЛ и бронхиальная астма (БА). Принято считать, что около 10% пациентов с обструктивными заболеваниями легких имеют эти две болезни. При некотором сходстве в лечебных программах ХОЗЛ и БА имеются различия, которые касаются выбора доз глюкокортикостероидов, симпатомиметиков; особое место в лечебной программе при ХОЗЛ занимают М-холинолитики (тиотропия бромид — Спирива®) (Ю.И. Фещенко, 2008).

К сожалению, сегодня недостаточно обсуждается вопрос о сочетанном течении туберкулеза и ХОЗЛ. Эти две формы легочной патологии оказывают негативное влияние на течение каждой

из них. Возможно, высокий процент лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в значительной степени связан с тем, что больные не получают адекватного лечения ХОЗЛ. Особая сложность в лечении ХОЗЛ, сочетающегося с другой инфекционной патологией, заключается в том, что ингаляционные глюкокортикостероиды повышают риск обострения инфекционных процессов и могут содействовать активизации туберкулезного процесса. С другой стороны, если больные ХОЗЛ переносят пневмонию, всегда возникает обострение болезни и дальнейшее утяжеление ее течения.

На сегодняшний день ХОЗЛ рассматривается не только как заболевание респираторной системы, но, безусловно, как патология всего организма. О системных эффектах начинают говорить, когда у больных ХОЗЛ появляются метаболические нарушения, дисфункция скелетной мускулатуры, остеопороз, признаки патологии сердечно-сосудистой системы, осложненной развитием сердечной недостаточности (СН).

Все вышеизложенное в значительной мере усложняет медикаментозную терапию ХОЗЛ. Назначение многих препаратов для лечения сопутствующих заболеваний может усугубить состояние больных. Так, в лечении сопутствующей кардиальной патологии (ишемической болезни сердца — ИБС, артериальной гипертензии — АГ) следует ограничить использование β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В то же время для контроля ХОЗЛ у данной категории больных нужно с осторожностью назначать симпатомиметики и глюкокортикостероиды. Основные бронходилататоры для них — антихолинергетики, в том числе и пролонгированные (Спирива®). При сочетании ХОЗЛ и БА в программу терапии обязательно нужно включать холинолитики.

Следует помнить, что при наличии хронической персистирующей инфекции нижних дыхательных путей (например, при сопутствующей бронхоэктатической болезни или туберкулезе) необходимо с особой осторожностью назначать глюкокортикостероиды. Решение о применении этих препаратов должно быть особенно взвешенным и при сопутствующем остеопорозе, СД и хакексии.

При развитии пневмонии у больных с ХОЗЛ выбор антибиотика должен осуществляться в соответствии со степенью нарушений бронхиальной обструкции (по мере усугубления бронхиальной обструкции увеличивается вероятность инфицирования грамотрицательной флорой).



Заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук профессор Юрий Михайлович Мостовой рассказал о факторах развития ХОЗЛ.

— В настоящее время доказанным фактором риска развития ХОЗЛ является курение, с которым также связывают развитие инфаркта миокарда (ИМ), АГ, рака легкого. Поэтому во всем мире объявлена настоящая война этой вредной привычке: принимаются беспрецедентные меры по ограничению продажи табачных изделий; потребление табака в общественных местах и на работе жестко регламентируется.

Врач любой специальности на своем рабочем месте обязан разьяснять курильщикам, насколько пагубна эта привычка. Во многих странах на государственном уровне разрабатываются и внедряются программы по борьбе с курением. Украина также присоединилась к этому процессу, в связи с чем возникла необходимость принять государственную программу по борьбе с табаком.

ХОЗЛ является многофакторным заболеванием, в его развитии принимают участие как экзогенные, так и эндогенные факторы. Несомненно, существенную роль в развитии данной патологии играют генетические механизмы. Согласно данным исследований, которые были проведены в середине 1990-х гг., вклад генетического компонента в развитие этой болезни составляет около 40%. Ожидается, что в ближайшем будущем будут выяснены индивидуальные особенности, которые предрасполагают к развитию ХОЗЛ.

Не менее значимым фактором, способствующим развитию ХОЗЛ, является загрязнение окружающей среды. Подтверждением этого является факт, что в регионах с большей загазованностью и запыленностью пациентов с этим заболеванием значительно больше, чем в экологически благополучных регионах.

Проблема ХОЗЛ в настоящее время, бесспорно, актуальна. Эта патология поражает преимущественно лиц пожилого возраста; таким образом, в связи с постарением населения подобных пациентов будет становиться все больше и больше, поэтому будет возрастать как прямые, так и непрямые расходы на их лечение. По прогнозам эпидемиологов, в 2010 г. ХОЗЛ может занять третье место в структуре общей смертности.

В определении ХОЗЛ, совместно принято в 2004 г. Американским торакальным обществом (American Thoracic Society — ATS) и Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society — ERS), сказано, что, хотя это заболевание поражает легкие, оно также вызывает значительные системные изменения, которые выражаются в системном окислительном стрессе, повышенной циркуляции цитокинов, активации клеток воспаления. Уменьшение функции легких ассоциируется с увеличением уровня системных воспалительных маркеров. Системное воспаление, которое возникает при ХОЗЛ, ухудшает течение болезни и приводит к увеличению смертности от ССЗ, нарушению структуры и функции мышц, утрате мышечной массы, поражению скелета, нарушению метаболизма аминокислот. У пациентов со стажем болезни более 10 лет наблюдается прогрессивное снижение веса. Вследствие системной гипоксии нарушается функционирование практически всех органов и систем. Все компоненты, отражающие качество жизни человека, — физический, психический и социальный статус — резко снижаются. Больной ХОЗЛ испытывает существенный дискомфорт.

У большинства пациентов с ХОЗЛ диагностируются различные по степени выраженности признаки ремоделирования костной ткани. У 35-50% больных этой патологией со стажем болезни более 5 лет диагностируется остеопенический синдром, у 30-40% — остеопороз. Как следствие, переломы позвоночника возникают у данной категории пациентов почти в 2 раза чаще, чем у здоровых лиц. Риск переломов позвоночника особенно высок у больных, которые принимают системные глюкокортикостероиды, что в настоящее время признано ошибочной тактикой; между тем, при приеме ингаляционных глюкокортикостероидов вероятность переломов позвоночника и других костей минимальна.

Помимо этого, около 50% мужчин, страдающих этим заболеванием, имеют сниженный андрогенный статус, что может быть вызвано комбинацией факторов — первичной тестикулярной дисфункцией и/или гиподисфункцией гипоталамо-гонадотропной цепи (сниженный уровень тестостерона коррелирует с мышечной слабостью). Почти у 30% больных ХОЗЛ выявляют один или более компонентов метаболического синдрома.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Марина Николаевна Долженко представила точку зрения кардиолога на проблему ХОЗЛ.

пациент в фокусе междисциплинарной проблемы

у отдельных категорий пациентов



— В настоящее время ХОЗЛ вполне оправданно считается предиктором кардиоваскулярной смертности. На основании данных анализа свидетельств о смерти было обнаружено, что у больных ХОЗЛ в 42% случаев причина смерти представлена кардиоваскулярной нозологией, в 26% — легочной, а в 9% — онкопатологией. Разумеется, свидетельства о смерти не являются предметом точной диагностики, но результаты исследова-

ний других авторов, наблюдавших за 5648 больными, говорят о том, что у пациентов с ХОЗЛ заболеваемость ССЗ в 1,9, а смертность — в 2 раза выше по сравнению с пациентами только с кардиоваскулярной патологией. Кроме того, было установлено, что 11,5% из 6669 больных, госпитализированных с острым ИМ, был поставлен диагноз ХОЗЛ. Следует отметить, что выживаемость у данной когорты была значительно хуже: в 65,9% случаев развивалась застойная СН.

У больных ХОЗЛ следует отметить повышенную частоту развития внезапной коронарной смерти (ВКС), особенно в период обострения заболевания. Еще в 1995 г. в American Journal of Medicine были представлены данные ретроспективного исследования причин смерти пациентов с ХОЗЛ, которые показали, что ВКС составила свыше 14% случаев при четырех независимых факторах: пожилом возрасте, альвеоло-артериальном градиенте, превышающем 41 мм рт. ст., желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной в возможном механизме развития ВКС у больных этой патологией в период обострения заболевания. Доказано, что у таких больных преобладают желудочковые нарушения ритма (74%), а суправентрикулярная тахикардия встречается в 52% случаев.

Снижение показателей ОФВ₁ является фактором, влияющим на частоту регистрируемых аритмических эпизодов. В 1988 г. в журнале Chest были представлены данные о том, что выраженная гипоксемия у больных ХОЗЛ провоцировала суправентрикулярную тахикардию более чем в 69%, а желудочковые формы нарушения ритма сердца — в 83% случаев. Среди больных, у которых наблюдались отеки ног, гиперкапния и другие признаки легочного сердца, желудочковые формы нарушения ритма встречались еще чаще. Таким образом, развитие легочного сердца у больных ХОЗЛ способствует возникновению желудочковых форм нарушения ритма сердца, которые и могут являться причиной развития ВКС у этой категории пациентов.

Патогенез развития аритмий у больных ХОЗЛ носит многофакторный характер. По данным А.Г. Чучалина, среди факторов, провоцирующих развитие аритмии, выделяют лекарственные средства, назначаемые таким больным и вызывающие дисфункцию автономной проводящей системы сердца, ИБС, АГ, дисфункцию левого и правого желудочков, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. В числе прочих аритмогенных факторов отмечаются гипокалиемия, гипомагниемия, респираторный ацидоз. К сожалению, большой вклад в развитие данной патологии вносит сопутствующая ИБС и наличие левожелудочковой недостаточности.

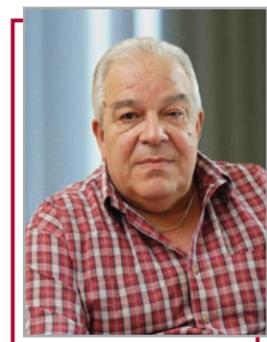
Говоря о фармакотерапии ХОЗЛ, следует упомянуть аритмогенные эффекты теофиллина и его дериватов, которые могут привести к развитию синусовой и суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий, желудочковым аритмиям. При этом возникновение как предсердных, так и желудочковых аритмий находится в прямой зависимости от концентрации теофиллина в сыворотке крови (терапевтическое окно данного препарата колеблется в пределах 10-15 мг/л). Токсическим эффектам теофиллина могут способствовать табакокурение, прием макролидов, антигистаминных препаратов. Определенное значение в развитии аритмогенных эффектов теофиллина играет возраст, а также сопутствующая патология — ИБС, заболевания печени и др.

Другой группой лекарственных средств, которая применяется в лечебных программах больных ХОЗЛ, являются агонисты β_2 -рецепторов. В повседневной клинической практике наиболее широко используется сальбутамол, который относится к лекарственным препаратам с проаритмогенным эффектом. Как было установлено при проведении

метаанализа 33 рандомизированных плацебо контролируемых исследований, посвященных назначению β_2 -агонистов при ХОЗЛ, однократное применение лекарственного средства приводит к увеличению числа сердечных сокращений в среднем на 9 уд/мин. К другим эффектам относится снижение концентрации калия в среднем на 0,36 ммоль/л и хлора на 0,18-0,54 ммоль/л. β_2 -Агонисты ассоциируются с нежелательными эффектами в работе сердца, что в основном связано с развитием синусовой тахикардии. Потенциально эту группу препаратов необходимо рассматривать как лекарственные средства, которые обладают следующими нежелательными эффектами: увеличивают частоту синусовых тахикардий, эпизодов ишемии миокарда, СН и аритмий, которые могут явиться причиной ВКС. Необходимо подчеркнуть, что вышеуказанные побочные эффекты β_2 -агонистов проявляются у тех больных, у которых ХОЗЛ протекает на фоне сопутствующего ССЗ. Очень важно соблюдать профилактические меры при назначении этих препаратов. Так, рекомендуется снимать ЭКГ и измерять продолжительность интервала QT; в случаях, когда продолжительность QT превышает 0,45 мс, не рекомендуется длительное назначение β -агонистов. При регулярном приеме данной группы лекарственных средств рекомендуется через 1 мес исследовать с помощью ЭКГ продолжительность интервала QT. Если она превышает физиологические параметры, указанные выше, следует отказаться от дальнейшего применения β_2 -агонистов.

Нельзя обойти вниманием тот факт, что препараты, назначаемые для лечения АГ, существенно влияют на течение и прогноз ХОЗЛ. Прежде всего, это относится к β -блокаторам и ИАПФ. Несмотря на рекомендации по применению β -блокаторов у больных после ИМ неопределенно долгое время, пациенты с ХОЗЛ лишены такой возможности вследствие развития бронхоспастического компонента. Существуют кардиоселективные β -блокаторы, которые возможно применять вне обострения ХОЗЛ. Наибольшая доказательная база по данному вопросу собрана в отношении небиволола, возможен прием бисопролола и метопролола. Следует отметить, что длительный прием диуретиков может приводить к таким нежелательным последствиям, как гипокалиемия, гипомагниемия, которые могут усугубляться при постоянном приеме агонистов β_2 -рецепторов и глюкокортикостероидов.

Наиболее целесообразно назначение блокаторов кальциевых каналов при сочетании АГ и ХОЗЛ. Помимо высокой эффективности в снижении артериального давления (АД), эта группа лекарственных средств обладает положительными эффектами на регуляцию тонуса гладких мышц бронхов, а также эффектом ингибирования деградации тучных клеток и потенцирования бронходилатационного эффекта β_2 -агонистов.



Алексей Павлович Викторов.

— Холиноблокаторы — одна из наиболее широко применяемых у пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей патологией фармакологических групп лекарственных средств (ЛС). Среди них особое значение имеют блокаторы M_1 - и M_3 -холинорецепторов. В настоящее время атропин и другие неселективные блокаторы M -холинорецепторов (тровентол, ипратропия бромид, окситропия бромид) менее активно применяются в клинической практике, поскольку являются причиной развития целого ряда системных побочных реакций (ПР). Синтетические антихолинергические ЛС (препарат Спирива® производства компании Boehringer Ingelheim, Германия) влияют преимущественно на M_3 -рецепторы; при их применении ПР отмечаются только у 3% пациентов. Ингаляционные холинолитики имеют более благоприятный профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы (исследование UPLIFT, 2002-2006). У больных, длительно принимавших тиотропий, такие ПР, как стенокардия,

фибрилляция предсердий и СН, были сопоставимы с таковыми в группе плацебо, а риск развития ИМ и застойной СН был достоверно ниже, чем у пациентов, принимавших плацебо. Было показано также, что длительное применение тиотропия не приводит к увеличению риска инсультов. Поэтому препарат Спирива® можно назначать пациентам с ХОЗЛ и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем без значимого увеличения риска осложнений и смерти в отличие от β_2 -агонистов.

Введение в клиническую практику в начале 1960-х гг. ингаляционных глюкокортикостероидов позволило повысить эффективность и безопасность фармакотерапии ХОЗЛ, однако оптимальные результаты дает их совместное применение с β_2 -агонистами пролонгированного действия. Вместе с тем ПР, которые вызывают ингаляционные глюкокортикостероиды, по своей тяжести (подавление функции коры надпочечников, воздействие на метаболизм костной ткани, кровоподтеки и истончение кожи, кандидоз полости рта (5%), дисфония (5-50%), парадоксальный бронхоспазм и др. (В.П. Костромина, Л.Б. Ярошук, 2006), характеру и последствиям требуют постоянного пристального внимания врача.

Известно, что в популяции пациентов с ХОЗЛ ССЗ (синусовая аритмия, фибрилляция предсердий, желудочковая недостаточность и др.) встречается чаще, чем у пациентов без этого заболевания. Исходя из принципов рациональной фармакотерапии, в последние годы международные рекомендации и отечественные регламенты лечения у пациентов с ИБС при наличии у них ХОЗЛ постулируют применение представителей таких фармакологических групп ЛС, как антиагреганты, нитраты, β -блокаторы, антагонисты кальция, ИАПФ, липидоснижающие средства. У больных с АГ при наличии ХОЗЛ рекомендуется применять диуретики, ИАПФ, антагонисты кальция, β -блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Естественно, что представителям указанных фармакологических групп наряду с доказанной эффективностью присущ известный риск возникновения и развития ожидаемых ПР. Например, применение ИАПФ у пациентов с ХОЗЛ может усиливать сухой кашель (до 10% случаев), который в тяжелых случаях способен существенно затруднить дыхание (хотя напрямую не связан с бронхообструкцией), поэтому для контроля сопутствующей сердечно-сосудистой патологии следует назначать препараты других групп. Что касается других фармакологических средств, применяемых при ХОЗЛ, то длительный прием глюкокортикостероидов часто приводит к повышению АД, изменению электролитного баланса крови (гипокалиемии, гипомагниемии), что отрицательно влияет на сократительную функцию сердца и может вызывать аритмии.

Одной из важнейших причин возникновения и развития ПР ЛС являются негативные последствия в результате взаимодействия с другими ЛС и пищей. Антимикробные ЛС, в частности антибиотики, являются одной из фармакологических групп ЛС, при медицинском применении которых чаще всего регистрируются ПР. Кроме того, эти препараты входят в перечень ТОП-3 ЛС (по данным ГФЦ МЗ Украины, 2008) как ЛС, чаще других вызывающие ПР со стороны органов дыхания. При обострении ХОЗЛ (без факторов риска) применяются макролиды, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II и III поколения; у пациентов с факторами риска — амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны, а при обострении ХОЗЛ с риском осложнений, вызываемых P. aeruginosa, — антибиотиками с антисинегнойной активностью (С.И. Авдеев, 2009). Особое место среди них занимают препараты фторхинолонов и цефалоспоринов — ЛС, чаще всего назначаемые при инфекционных осложнениях течения ХОЗЛ и занимающие, к сожалению, одну из ведущих позиций по частоте регистрации ПР в общей структуре представителей всех групп антибиотиков. Поэтому контроль их эффективности и безопасности чрезвычайно важен при фармакотерапии больных ХОЗЛ. Важное значение среди различных системных ПР, которые вызывают данные препараты, имеют аллергические реакции.

Существующие проблемы требуют постоянного тщательного контроля за уже назначенными ЛС, а главное — необходимо максимально учитывать все возможные осложнения фармакотерапии у данной сложной категории больных. Это одно из главных условий успеха проводимого лечения и нормализации качества жизни пациентов с ХОЗЛ.

Подготовил **Антон Пройдак**