

Сложные и нерешенные вопросы в диагностике и лечении бронхообструктивных заболеваний

По материалам III Национального астма-конгресса

В рамках III Национального астма-конгресса, состоявшегося 6-7 октября в г. Киеве, ведущие специалисты Украины и России большое внимание уделили проблемным вопросам в ведении пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).



Заурбек Рамазанович Айсанов.

— Несмотря на очень высокую распространенность бронхообструктивных заболеваний и патологии сердечно-сосудистой системы, а следовательно, и случаев сочетания этих заболеваний, в принятых сегодня международных рекомендациях по лечению БА и ХОЗЛ — Глобальной инициативе по борьбе с астмой (GINA) и Глобальной инициативе по борьбе с ХОЗЛ (GOLD) — нет разделов по ведению пациентов с сочетанной патологией.

Каждое ключевое положение этих консенсусов основано на результатах масштабных международных клинических испытаний. Но одним из важных критериев исключения пациентов из этих исследований было наличие тяжелой сопутствующей патологии, включая и заболевания сердечно-сосудистой системы. Таким образом, в настоящее время не накоплено серьезной доказательной базы, которая могла бы служить основанием для рекомендаций по ведению больных с сочетанной бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологией.

Эти две группы заболеваний объединяют как некоторые общие симптомы (прежде всего, одышка), что требует проведения более углубленного обследования для выявления причины их появления, так и общие факторы риска (курение, ожирение, алкоголизм и др.). Важно помнить о том, что и при сердечно-сосудистых, и при бронхообструктивных заболеваниях возникает необходимость применения лекарственных средств или их комбинаций, которые могут усугублять течение сопутствующей патологии. Это осложняет ведение пациентов данной категории и требует особой осторожности в отношении безопасности терапии. Также известно, что наличие бронхообструктивного заболевания увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии.

Приведенные выше положения подтверждены в ряде эпидемиологических исследований. В когортном исследовании CCHS (Canadian Community Health Survey) с участием более 74 тыс. человек было показано, что у больных БА риск развития заболеваний сердца выше на 43%, артериальной гипертензии — на 36%, чем у лиц, не страдающих БА, независимо от возраста появления симптомов астмы (S. Dogra et al., 2007). У пациентов с БА или ХОЗЛ повышен уровень провоспалительных маркеров атеросклероза (Wu et al., 2007). В когортном исследовании с участием 13 500 пациентов, наблюдавшихся на протяжении 14 лет (J.G. Schanen et al., 2005), было показано, что БА является независимым фактором риска нарушений мозгового кровообращения. По данным R. Reynolds и соавт. (1982), 50% больных ХОЗЛ в возрасте старше 50 лет страдают ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью. Большое ретроспективное исследование, включавшее 5800 пациентов с инфарктом миокарда, показало, что в данной когорте частота

случаев ХОЗЛ была на 50% выше, чем в общей популяции (S. Behar et al., 1992).

В дальнейшем ожидается увеличение количества лиц с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией. Причиной этого неутешительного прогноза является рост распространенности каждого из заболеваний в отдельности и общее старение населения.

Основной причиной смерти больных ХОЗЛ являются сердечно-сосудистые осложнения. Хорошо известно, что скорость падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) является прогностическим маркером ХОЗЛ. В исследовании Sin и соавт. (2005) было установлено, что падение ОФВ₁ всего на 10% вызывает рост общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности — на 28%, частоты нефатальных коронарных событий — на 20%.

Легочное воспаление при обструктивных заболеваниях легких вносит весомый вклад в развитие



сердечно-сосудистой патологии за счет нескольких механизмов. Во-первых, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли α при ХОЗЛ и повышение СРБ при БА способствуют прогрессированию атеросклероза, о воспалительной природе которого хорошо известно. Во-вторых, сочетанное воздействие таких факторов, как загрязнение окружающей среды, курение и легочное воспаление, вызывают дисфункцию вегетативной нервной системы, которая приводит к появлению зон асинергии и гипервозбудимости миокарда, возникновению аритмий и повышению риска смерти. В-третьих, провоспалительные цитокины, продукция которых увеличена при БА и ХОЗЛ (например, интерлейкин-6), способствуют повышению уровня фибриногена, развитию гиперкоагуляционных состояний и тромбозов. Наконец, высвобождение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в легких приводит к активации и увеличению количества циркулирующих нейтрофилов, что обуславливает развитие системного воспаления и нестабильности атеросклеротических бляшек.

Рассмотрим механизмы влияния БА и ХОЗЛ на функцию сердца. В патогенезе ХОЗЛ следует выделить четыре основных механизма, оказывающих негативное влияние на кардиальную функцию, такие как гиперинфляция легких, повышение работы дыхания, (показатель, с помощью которого оценивают работу дыхательных мышц), увеличение внутригрудного давления и развитие легочной гипертензии.

Перечисленные состояния имеют место у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями и в состоянии покоя, однако при физической нагрузке их выраженность, а следовательно, и отрицательное действие на сердечно-сосудистую систему многократно увеличиваются. Гиперинфляция легких у больных ХОЗЛ и тяжелой БА является причиной постоянной одышки, что при наличии кардиоваскулярной патологии и проведении соответствующей терапии может быть расценено как неэффективность последней и привести к снижению приверженности пациента к лечению. Бронхообструкция и нарастающая гиперинфляция во время физической нагрузки сопровождаются увеличением работы дыхания, что, в свою очередь, приводит к увеличению сердечного выброса. Многократное повышение внутригрудного давления при физической нагрузке способствует экстракорпоральному депонированию крови и снижению венозного возврата. Легочная гипертензия вызывает повышение напряжения миокарда правого желудочка, что может нарушать коронарный кровоток.

Сердечно-сосудистая патология также оказывает негативное влияние на функцию дыхательной системы. Снижение насосной функции сердца приводит к недостаточному опорожнению предсердий, развитию легочной гиперволемии, гипертензии малого круга кровообращения и перибронхиального отека. Последний, в свою очередь, способствует ремоделированию бронхиального дерева. Одновременное наличие легочной и сердечно-сосудистой патологии приводит к появлению всего спектра вентиляционно-перфузионных нарушений различной степени выраженности — от циркуляторного шунта до вентиляции мертвого пространства.

Проблемы в диагностике сердечно-сосудистой патологии у лиц с тяжелой БА и ХОЗЛ прежде всего связаны с их атипичным течением, что проявляется в преобладании диспноэ над коронарным синдромом. У таких больных может отмечаться повышение порога болевой чувствительности за счет гипоксемии. Распространенность безболевой формы ишемической болезни сердца составляет у таких больных от 67 до 84%.

Существуют проблемы и в диагностике БА у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Эти пациенты недооценивают симптомы БА и позже обращаются к врачу, поскольку их внимание сосредоточено на сердечно-сосудистой патологии. Также у них имеет место несоответствие симптомов степени бронхиальной обструкции. Приступы удушья на фоне постоянной кардиогенной одышки могут восприниматься пациентом как ее усиление. Диагностика БА у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями затруднена и тем, что недавно перенесенный инфаркт или инсульт являются противопоказанием для проведения легочных функциональных тестов. Но даже если в анамнезе нет недавно перенесенных сосудистых катастроф, пациенты с сердечно-сосудистой патологией стараются избегать физического напряжения, а без этого выполнение форсированных маневров невозможно. Диагноз в таком случае врачи часто устанавливают методом исключения.

Что касается ХОЗЛ, то его ранняя диагностика сложна сама по себе даже в случае отсутствия сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы. Установлена «доспирометрическая» стадия ХОЗЛ, когда в патологический процесс вовлекаются лишь мелкие бронхи и показатели спирометрии еще не изменены. Таким образом, у пациента имеются только субъективные симптомы, прежде всего одышка, которая, как уже неоднократно отмечалось, является общим симптомом кардиальной и легочной патологии и затрудняет установление диагноза.

Наконец, важной проблемой в ведении пациентов с сочетанной патологией является выбор эффективной и в то же время безопасной терапии. Препараты, применяемые для лечения бронхообструктивных заболеваний, характеризуются клинически значимыми побочными сердечно-сосудистыми эффектами — прямыми и опосредованными. В первую очередь это касается β_2 -агонистов. В метаанализе S.R. Salpeter и соавт. (2004), проведенном на основании результатов 13 плацебо контролируемых исследований, все препараты β_2 -агонистов (короткого и пролонгированного действия) вызвали побочные кардиальные эффекты различной степени выраженности.

Значительно меньшая частота нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается при применении комбинированных препаратов ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и β_2 -агонистов длительного действия. Так, по данным метаанализа 12 исследований (Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee Meeting, 2005 г.), у больных с ХОЗЛ частота серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне комбинированной терапии салметеролом/флутиказоном (Серетидом) была ниже, чем в группе плацебо (0,85 и 1,63% соответственно). Было также показано отсутствие достоверного увеличения риска развития серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с ХОЗЛ, получавших салметерол в виде монотерапии. Сходные результаты были получены в масштабном исследовании TORCH, в котором частота нарушений со стороны сердца на фоне терапии салметеролом была сопоставима с плацебо, а при применении Серетидом — даже ниже (Calverley, 2007).

Данную закономерность можно объяснить двумя основными механизмами — синергизмом ИКС и β_2 -агонистов длительного действия и положительным опосредованным влиянием на функцию сердца. Известно, что ИКС увеличивают количество β_2 -адренорецепторов в бронхах и повышают их чувствительность к β_2 -агонистам. Это позволяет снизить дозу адренергического средства в комбинированном препарате без ущерба для бронхолитического эффекта. Второй механизм реализуется за счет влияния на описанные выше патофизиологические процессы при бронхообструктивных заболеваниях — гиперинфляцию легких, увеличение работы дыхания, повышение внутригрудного давления и легочную гипертензию. Уменьшение их выраженности на фоне терапии приводит к снижению напряжения миокарда и потребности в усиленном сердечном выбросе, увеличению венозного возврата, повышает комплаенс в случае сочетанной патологии. Таким образом, опосредованное положительное влияние Серетидом на сердечно-сосудистую систему превышает потенциальные кардиотоксические эффекты салметерола.

При назначении терапии сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОЗЛ и БА следует помнить о влиянии кардиологических препаратов на функцию легких. В 2001 г. были представлены результаты продолжительного российского исследования, проведенного под руководством Л.И. Козловой и А.Г. Чучалина, в котором оценивалось влияние длительной терапии блокаторами кальциевых каналов ($3,9 \pm 3,0$ года), ингибиторами АПФ ($4,5 \pm 3,6$ года) и β -адреноблокаторами ($7,1 \pm 4,4$ года) на скорость снижения показателей функции внешнего дыхания у больных ХОЗЛ. Исследование показало, что применение ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов у пациентов с ХОЗЛ сопровождается значительным увеличением скорости снижения легочной функции по сравнению с блокаторами кальциевых каналов.

А можно ли замедлить скорость снижения функции легких у больных ХОЗЛ и БА? Необходимо отметить, что увеличение скорости снижения легочной функции по сравнению со здоровыми лицами характерно также для пациентов с БА (Lange et al., 1998). В соответствии с последней редакцией GOLD только отказ от курения обеспечивает такой эффект у больных ХОЗЛ (уровень доказательности А). Однако в настоящее время доказана также возможность влиять на скорость снижения функции легких с помощью фармакотерапии, а именно применения комбинации ИКС и β_2 -агониста длительного действия (салметерола/флутиказона).

В исследовании TORCH было показано, что у пациентов с умеренно тяжелой и тяжелой ХОЗЛ скорость снижения ОФВ₁ была достоверно ниже в группе Серетидом по сравнению с группой плацебо (39 и 55 мл/год соответственно). Необходимо отметить, что у здорового человека старше 25 лет скорость снижения ОФВ₁ составляет в среднем 20–30 мл/год. Таким образом, длительная базисная терапия Серетидом замедляет падение легочной функции практически до показателей, характерных для здоровых лиц. Применение такой терапии особенно необходимо пациентам с сочетанной бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологией.



Эпидемиологическим и фармакоэкономическим аспектам БА был посвящен доклад заведующего кафедрой пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова, доктора медицинских наук, профессора Юрия Михайловича Мостового.

— Распространенность БА в нашей стране намного ниже, чем в европейских странах, что свидетельствует о низкой выявляемости данной патологии. Распространенность БА существенно отличается и в разных регионах Украины. В 2007 г. самые высокие показатели были в Винницкой области и г. Киеве (703 и 619,7 соответственно на 100 тыс. населения), наиболее низкие — в Сумской и Луганской областях (359,2 и 325,5 на



100 тыс. соответственно). И даже в пределах отдельных районов Винницкой области распространенность БА также сильно варьирует — от 517 до 973 на 100 тыс. населения (2008 г.). Еще больше отличаются показатели первичной заболеваемости БА — от 10 до 68 случаев на 100 тыс. населения в разных районах нашей области. К сожалению, в большинстве случаев БА диагностируется на поздних стадиях.

Основной причиной низкой выявляемости БА и ее поздней диагностики является недостаточный уровень знаний врачей по вопросам диагностики БА. В первую очередь это касается врачей общей практики. Проведенное нами анкетирование показало неудовлетворительный уровень знаний по диагностике и лечению бронхолегочных заболеваний (основных положений приказа МЗ Украины № 128 от 19.03.2007) у 28% врачей общей практики.

Следует отметить, что в образовательных программах медицинских вузов проблеме обструктивных заболеваний легких уделяется очень незначительное количество учебного времени, поэтому требуется пересмотр этих программ. Также необходимо широко внедрять образовательные программы для врачей и регулярно проводить инспекцию их знаний. Под руководством академика Ю.И. Фещенко создана рабочая группа, которая будет заниматься внедрением принципиально новой системы обучения врачей общей практики вопросам диагностики и лечения заболеваний легких. Это будет очно-заочная модель обучения с применением современных компьютерных технологий, которая позволит существенно повысить уровень знаний врачей.

Согласно приказу № 128 от 19.03.2007 уже на второй ступени лечения БА (легкая персистирующая БА) необходимо применять ИКС, при их неэффективности — комбинированные препараты (ИКС + β_2 -агонисты длительного действия), далее — системные

кортикостероиды. При проведении комбинированной терапии предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям ИКС и β_2 -агонистов длительного действия.

Анализ потребления лекарственных средств в нашей стране показал, что лечение пациентов с БА не проводится в соответствии с национальными и международными рекомендациями. На протяжении последних трех лет количество продаваемых препаратов β_2 -агонистов короткого действия (показаны только для лечения легкой персистирующей БА и купирования обострений на более поздних стадиях) составляет приблизительно 3 млн упаковок. В то же время количество проданных упаковок ИКС и тем более комбинированных препаратов, которые должны применяться для базисного лечения большинства больных БА, во много раз ниже. К сожалению, за последние 4 года динамика потребления ИКС и комбинированных препаратов практически не изменилась и продолжает оставаться на очень низком уровне. Это свидетельствует о том, что большинство больных БА не получают базисной терапии, а только используют препараты неотложной помощи для купирования обострений. Из положительных изменений следует отметить существенное снижение уровня потребления метилксантинов и других бронхолитических препаратов системного действия, которые не показаны большинству больных БА. Чаще стали применять ингаляционные лекарственные средства.

По данным управления здравоохранения Винницкой области, ежегодно уменьшается доля средств, выделяемых на бесплатные рецепты для больных БА (4,95% в 2004 г. и 2,5% в 2008 г.), при одновременном расширении финансирования программ по сахарному диабету и другим нозологиям. При этом существенно возрастают затраты государства на оказание неотложной помощи больным БА, которые за период с 2003 по 2007 год увеличились в 2 раза.

Обсуждая тему фармакоэкономической эффективности терапии БА, нельзя не вспомнить о беспрецедентной социальной акции «Оранжевый Кард» фармацевтической компании GlaxoSmithKline, которая предоставляет украинским пациентам с БА и ХОЗЛ возможность приобретать по доступной цене один из наиболее эффективных и изученных препаратов для лечения бронхообструктивных заболеваний — Серетид. Сегодня количество пациентов, принимающих участие в данной программе, достигает

40 тыс. Доказано, что регулярный прием Серетидом позволяет больным более 80% дней в году контролировать БА, а следовательно, существенно сокращает потребность в препаратах неотложной помощи, количество обострений и обращений за медицинской помощью. Серетид обеспечивает быстрое достижение контроля над заболеванием, при этом 80% пациентов поддерживают его в течение очень длительного времени (год и более). К сожалению, о существовании социальной программы «Оранжевый Кард» знают преимущественно пульмонологи, однако о ней практически не осведомлены врачи общей практики.

Также важно отметить тот факт, что закупка лекарственных средств за бюджетные средства проводится сегодня без учета современных данных об их эффективности, безопасности и фармакоэкономических показателей. Врачи-пульмонологи областного и городского уровня не привлекаются к составлению заявок. Это приводит к нерациональному использованию тех минимальных финансовых средств, которые государство выделяет на лечение БА. Они тратятся преимущественно на закупку β_2 -агонистов короткого действия. Только активная позиция городских и областных пульмонологов на местах в отношении образования врачей общей практики и закупки лекарственных препаратов способна изменить ситуацию в лучшую сторону. Необходимо также разрабатывать региональные программы по борьбе с БА, способствовать созданию общественных организаций больных БА и развивать сотрудничество с компаниями-производителями, которые готовы спонсировать социальные проекты.

Подготовила Наталья Мищенко

Статья печатается при поддержке компании «ГлассоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина».

SRTD/10/UA/06.11.2009/2705

37