

Перспективы диагностики

По итогам научно-

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – одно из самых распространенных заболеваний современности: согласно статистическим данным, уровень смертности от этой болезни в последние десятилетия характеризуется неуклонным ростом. По прогнозам экспертов ВОЗ, до 2020 г. ХОЗЛ в структуре смертности от всех причин может стать третьей по значимости. Пациенты, страдающие ХОЗЛ, на протяжении многих лет живут в режиме хронической гипоксии, в результате чего у них значительно снижается качество жизни, наступает существенное ограничение физической активности; многие больные утрачивают способность к самообслуживанию.

«Медицина газета «Здоров'я України» продолжает уделять внимание этой грозной патологии и публикует продолжение обзора научно-практической конференции «Результаты UPLIFT – новые возможности в лечении хронических обструктивных заболеваний легких», которая проходила 16-17 октября в г. Ялте.

В настоящее время ХОЗЛ определяется как заболевание, характеризующееся не полностью обратимым ограничением проходимости дыхательных путей, которое поддается профилактике и лечению. Прогрессирующее нарушение проходимости дыхательных путей связано, как правило, с патологическим воспалительным ответом легких на воздействие вредных частиц или газов, прежде всего табачного дыма. Кроме того, изменения в легких при ХОЗЛ ассоциируются с системными эффектами, при этом страдают органы и ткани почти всех систем организма. Наиболее частыми патологиями, ассоциируемыми с ХОЗЛ, являются:

- кахексия;
- атрофия и дисфункция скелетной мускулатуры;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- сердечная недостаточность;
- инфекции нижних дыхательных путей;
- онкопатология;
- легочная гипертензия.

Системные проявления ХОЗЛ в наибольшей мере выражены со стороны сердечно-сосудистой системы. Дыхательная система и система кровообращения тесно взаимосвязаны не только анатомически, но и функционально. Газообмен и доставка кислорода к тканям – это единая функция обеих систем. В связи с этим при сбое в работе одной из них другая переходит в состояние гиперфункции. Например, при сердечной недостаточности развивается гипервентиляция, которая субъективно воспринимается как одышка. При ХОЗЛ вследствие нарушений легочной вентиляции возникает компенсаторная гиперфункция сердца за счет увеличения частоты и силы сокращений миокарда. Цель гиперфункции – это увеличение минутного объема кровообращения, за счет чего полностью или частично восполняется недостаток кислорода.

Отмечается, что более 50% больных ХОЗЛ I и II стадии имеют нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, а при ХОЗЛ III стадии этот показатель достигает 70% и выше. Ведущей причиной смертности таких пациентов является уже не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые события. Сопутствующая кардиоваскулярная патология у пациентов с ХОЗЛ в 42% случаев служит поводом к первой госпитализации, в 48% – к повторной.

В исследовании Lung Health Study в результате длительного наблюдения за 5887 больными ХОЗЛ было установлено, что частота госпитализаций вследствие инфекций дыхательных путей при этом заболевании в 3 раза ниже, чем вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые заболевания в структуре общей смертности при ХОЗЛ составляют 25%. В дальнейшем было определено, что увеличение показателей смертности от сердечно-сосудистой патологии у больных ХОЗЛ связано со скоростью снижения объема форсированного выдоха за первую секунду – ОФВ₁ (H.S. Tockman et al., 2006). Снижение его уровня ассоциировано с повышением риска развития ИБС на 26% у мужчин и на 24% у женщин (D. Nole, 2000). Таким образом, ежегодное снижение ОФВ₁



является независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых событий.

Еще одним неблагоприятным фактором, влияющим на сердечно-сосудистую систему, зачастую является назначенная терапия по поводу ХОЗЛ.

Об особенностях лечения пациентов с ХОЗЛ и риске развития у них сердечно-сосудистой патологии как побочного эффекта лечения рассказал в своем докладе «Кардиоопасность и кардиобезопасность терапии пациентов с ХОЗЛ» **заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Юрий Михайлович Мостовой.**

– В пульмонологическом отделении клиники частота вызовов дежурного врача по поводу сердечно-сосудистых причин, по нашим наблюдениям, гораздо выше, чем в отделении сердечной патологии, ревматологическом и терапевтическом вместе взятых. Для того чтобы подтвердить это наблюдение, на базе нашей клиники было проведено исследование, в ходе которого изучали частоту различных нарушений сердечного ритма у больных ХОЗЛ и у пациентов без легочной патологии при помощи холтеровского суточного мониторирования. Было выявлено, что в популяции пациентов с ХОЗЛ синусовая аритмия, фибрилляция предсердий, желудочковая недостаточность и другая сердечно-сосудистая патология встречается чаще, чем у пациентов без ХОЗЛ (табл. 1), и это притом, что пациенты пульмонологических отделений специально не акцентируют внимание на кардиологических жалобах, равно как и врачи.

По данным Н.Р. Палеева и соавт. (1999), до 84% пациентов с ХОЗЛ имеют безболезную форму ИБС. В отечественных исследованиях такую закономерность установили в 2001 г., однако понятие сочетанной патологии при ХОЗЛ стало актуальным только сегодня.

Взаимное отягощение и прогрессирование ХОЗЛ и сердечно-сосудистых заболеваний связано в первую очередь с изменением реологических свойств крови, что приводит к нарушению легочной и кардиальной микроциркуляции; ухудшением вентиляционной функции, гемодинамики и тканевой гипоксии; формированием вторичной артериальной гипертензии, что усиливает нагрузку на правые отделы сердца, способствуя увеличению потребности миокарда в кислороде; ограничением фракции сердечного выброса и усугублением ишемии миокарда обоих желудочков, что влечет за собой прогрессирование коронарной и легочной недостаточности; увеличением частоты сердечных сокращений, в результате чего возникает быстрая декомпенсация кардиореспираторной системы.

Таблица 1. Частота различных нарушений ритма у больных с ХОЗЛ и у пациентов с нормальной функцией легких

Нарушение ритма	1-я группа*	2-я группа**
Наджелудочковые экстрасистолии	61,3%	15,4%
Желудочковые экстрасистолии	45,2%	51,8%
Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии	38,2%	7,8%
Пароксизмальные желудочковые тахикардии	11,5%	-
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	26,8%	11,9%
Синусовая аритмия	71,5%	28,3%

*1-я группа – 38 пациентов, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении ГКБ №1 (средний возраст – 57,3 года, среди них 21 женщина) с ХОЗЛ и ИБС;
**2-я группа (контрольная) – 31 больной, находившиеся на лечении в кардиологическом и терапевтическом отделениях ГКБ №1 (средний возраст – 58,7 года, среди них 12 женщин).

и лечения ХОЗЛ в Украине

практической конференции

Таким образом, пульмонолог вынужден лечить пациентов с ХОЗЛ, у которых зачастую имеется сложная сопутствующая патология, требующая отдельного внимания. Подбирая лечение таким больным, необходимо назначать препарат, который бы максимально влиял на респираторную систему, при этом не угнетая сердечно-сосудистую функцию, или хотя бы способствовал ее сохранению в состоянии компенсации. Пациенты с ХОЗЛ зачастую адаптируются к своему состоянию. Они ежедневно используют β_2 -агонисты и не замечают, что каждая ингаляция с использованием этих лекарственных препаратов приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 10 уд/мин. При длительном приеме β_2 -агонистов риск возникновения синусовой тахикардии возрастает более чем в три раза. На сегодня уровень ЧСС во всем мире считается интегральным показателем «благополучия» сердечно-сосудистой системы, так как повышенное ЧСС увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти на 34%, сердечной недостаточности – на 53%, госпитализаций по поводу инфаркта миокарда – на 46%, необходимости проведения аортокоронарной реваскуляризации – на 38% (В.М. Коваленко, Е.Н. Амосова и соавт., 2009).

Необходимо также учитывать, что прием β_2 -агонистов короткого действия, а также длительное применение β_2 -агонистов пролонгированного действия без глюкокортикоидов увеличивают время проведения импульса через атриовентрикулярный узел, снижая рефрактерный период узла и миокарда, что дает основание отнести их к препаратам с проаритмогенным эффектом. β_2 -Агонисты короткого действия способны вызывать гипокалиемию, другие метаболические и электрические изменения, включая увеличение интервала QT, что ведет к повышению риска аритмий, фибрилляций и смерти (А. Fisher, 2004). Все эти данные полностью подтверждают наши ежедневные наблюдения за пациентами с ХОЗЛ, половина из которых умирает именно от ИБС и ее осложнений. К сожалению, в реалиях украинской медицины пациенты с ХОЗЛ до сих пор принимают основное лечение β_2 -агонистами короткого либо длительного действия, в результате чего отмечается высокий уровень сопутствующей заболеваемости, осложнений и смертности. Важно помнить, что при назначении β_2 -агонистов пролонгированного действия пациентам необходимо регулярно (по меньшей мере, 1 раз в месяц) проводить ЭКГ-исследование с определением длительности интервала QT. Если этот интервал составляет более 0,45 с, не рекомендуется назначать β_2 -агонисты на длительное время. Еще лучше не назначать эти препараты для самостоятельного применения пациентами вне стационара, что отражено в приказе МЗ Украины № 128 (при бронхиальной астме). Кроме того, при сочетании β_2 -агонистов с некоторыми лекарственными препаратами усиливаются побочные эффекты от терапии:

- при сочетании β_2 -агонистов с другими симпатомиметиками перекрестно усиливаются побочные эффекты препаратов;
- β -блокаторы, которые часто назначаются пациентам по поводу сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, ослабляют бронхолитическое действие β_2 -агонистов;
- метилксантины, глюкокортикоиды, диуретики могут усиливать побочное действие β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему;
- комбинированное применение β_2 -агонистов с сердечными гликозидами, прокаинамидом, фенотиазидами, антигистаминными препаратами, трициклическими антидепрессантами сопровождается удлинением интервала QT и увеличением риска желудочковых аритмий.

Однако β_2 -агонисты – не единственные препараты, негативно влияющие на сердечно-сосудистую функцию у пациентов с ХОЗЛ. Длительный прием

глюкокортикоидов часто приводит к повышению артериального давления, изменению электролитного баланса крови (гипокалиемии, гипокальциемии), что отрицательно влияет на сократительную функцию сердца и может вызывать аритмии.

С осторожностью следует назначать пациентам с ХОЗЛ метилксантины (теофиллин и его производные). У этих препаратов крайне узкое терапевтическое окно, ввиду чего их нельзя использовать без постоянного мониторинга. Кроме того, хорошо известны аритмогенные свойства теофиллина и его влияние на систолическое и диастолическое артериальное давление.

Ингаляционные холинолитики имеют более благоприятный профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы. В исследовании UPLIFT наряду с изучением эффективности тиотропия (Спиривы) в отношении легочной функции и качества жизни исследовалось его влияние также на сердечно-сосудистую систему. При приеме тиотропия у пациентов не происходило увеличения среднесуточной, ночной и дневной ЧСС на протяжении всего периода исследования, что свидетельствует об отличной переносимости этого препарата и более благоприятном профиле безопасности, чем у часто назначаемых β_2 -агонистов. У больных, длительно принимавших Спириву, такие побочные эффекты, как стенокардия, фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность, были сопоставимыми с таковыми в группе плацебо, а риск инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности был достоверно ниже, чем у пациентов, принимавших плацебо (табл. 2).

Примечательно, что степень системной абсорбции Спиривы настолько низкая, что даже значительное превышение рекомендованной дозы не приводит к увеличению частоты нежелательных явлений, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы. В отличие от β_2 -агонистов Спирива не влияет на ЧСС (табл. 3).

У пациентов с ХОЗЛ частыми осложнениями являются ишемия головного мозга, гипоксическая энцефалопатия и, как следствие, инсульт. Показано, что длительное применение тиотропия не приводит к увеличению риска инсультов (табл. 4).

В исследовании UPLIFT были показаны даже определенные протекторные свойства тиотропия на сердечно-сосудистую систему. Спириву можно назначать пациентам с ХОЗЛ и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем без увеличения риска осложнений и смерти в отличие от β_2 -агонистов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с ХОЗЛ могут усиливать сухой кашель (до 10% случаев), который в тяжелых случаях способен существенно затруднить дыхание (хотя он напрямую не связан с бронхообструкцией), поэтому для контроля над сопутствующей сердечно-сосудистой патологией следует назначать препараты других групп.

Согласно последним мировым рекомендациям у пациентов с ИБС при наличии ХОЗЛ наиболее рационально использовать:

- антиагреганты;
 - нитраты;
 - β -блокаторы;
 - антагонисты кальция;
 - ИАПФ;
 - липидснижающие препараты.
- У пациентов с артериальной гипертензией при наличии ХОЗЛ рекомендуется применять:
- диуретики;
 - ИАПФ;
 - антагонисты кальция;
 - β -блокаторы;
 - блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Таблица 2. Частота кардиальных побочных эффектов на 100 пациенто-лет при лечении тиотропием (Спиривой)
Исследование UPLIFT (2002-2006)

Кардиальные побочные эффекты	Тиотропий (n=2986)	Плацебо (n=3006)	ОР
В целом	3,56	4,21	0,84 (p<0,05)
Стенокардия	0,51	0,36	1,44
Фибрилляция предсердий	0,74	0,77	0,95
Сердечная недостаточность	0,61	0,48	1,25
Застойная сердечная недостаточность	0,29	0,48	0,59 (p<0,05)
Инфаркт миокарда	0,69	0,97	0,71 (p<0,05)

Таблица 3. Хронотропный эффект тиотропия (Спиривы)*

ЧСС	Исходный уровень	На фоне лечения (Спирива 18 мкг/сут)
Среднесуточная	72,0 (68,3-83,6)	75,0 (65,5-81,9)
Среднедневная	66,6 (61,6-73,1)	63,8 (57,3-73,8)
Среднедневная	76,7 (74,3-82,5)	79,3 (69,5-84,4)

* (Ю.Н. Краснова, Е.Л. Петухова, А.А. Дзизинский, 2007).

Таблица 4. Отсутствие увеличения риска инсульта

Инсульт	Тиотропий (n=2986)		Плацебо (n=3006)		Относительный риск (ОР)	95% ДИ	
	N событий	Уровень на 100 пациенто-лет	N событий	Уровень на 100 пациенто-лет		OR	До
Побочный эффект	82	0,88	80	0,93	0,95	0,70	1,29
Серьезный побочный эффект	67	0,71	63	0,73	0,98	0,70	1,39
Фатальный (при наличии лечения)	12	0,13	12	0,14	0,92	0,41	2,05
Фатальный (с поправкой на лечение)	12	0,13	13	0,15	0,85	0,39	1,87
Фатальный (выживание, день 1470)	14	0,13	17	0,15	0,82	0,40	1,65

В заключение хочется подчеркнуть, что при наличии у пациента сочетанной патологии ХОЗЛ и сердечно-сосудистых заболеваний следует свести к минимуму назначение β_2 -агонистов короткого действия, поскольку эти препараты обладают выраженным негативным влиянием на сердечно-сосудистую систему и увеличивают риск серьезных кардиальных событий и смерти. Длительное применение β_2 -агонистов длительного действия даже в сочетании с глюкокортикоидами требует регулярного ЭКГ-мониторинга с обязательным определением продолжительности интервала QT. При увеличении этого интервала до $\geq 0,45$ с следует немедленно отменить лечение β_2 -агонистами. Наиболее безопасным с точки зрения сердечно-сосудистого риска у пациентов с сочетанной патологией является лечение тиотропием. Спирива – это высокоэффективный препарат, который не только достоверно улучшает легочную функцию у пациентов с ХОЗЛ, чего не удается достичь при использовании ни одного другого препарата, но и обладает высоким профилем безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы.

Подготовила Татьяна Спринсян