ZU_cardio-2_2014.qxd 25.04.2014 18:19 Page 56

Е.О. Крахмалова, д.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Кардиобезопасность лекарственных препаратов, применяемых для лечения хронического обструктивного заболевания легких

Е.О. Крахмалова

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире этим заболеванием страдают 210 млн человек, несмотря на то что повсеместно имеет место гиподиагностика данного серьезнейшего недуга. Перспективы, касающиеся заболеваемости ХОЗЛ, также не радужны. Так, в Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОЗЛ (GOLD) – основном документе международного медицинского сообщества, в котором рассматриваются известные в настоящее время аспекты данной патологии, отмечено, что ХОЗЛ – единственная из лидирующих причин смерти, распространенность которой увеличивается, а также подчеркивается, что по количеству смертей она с 6-го места в 1990 г. займет 3-е место к 2020 г.

Сердечно-сосудистая патология является основной патологией, сопутствующей ХОЗЛ. Главной причиной такого патологического альянса можно считать прежде всего то, что ХОЗЛ диагностируют у пациентов старше 40 лет, как правило, к этому возрасту увеличивается риск наличия сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Предполагается, что ассоциация этих заболеваний связана с общими факторами риска (курением, низким уровнем социально-экономического положения), а также сходными патогенетическими механизмами, например, системным воспалением.

Основными патогенетическими звеньями, способствующими прогрессированию сердечных заболеваний при ХОЗЛ, являются: хроническое воспаление и оксидативный стресс, повреждение сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция, активация факторов коагуляции и цитокиновая агрессия, нарушение тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, реологии крови и микроциркуляции.

Взаимоотягощающее влияние составляющих данного альянса обусловлено их общей хронобиологией. Так, известно, что большинство кардиоваскулярных катастроф (инфарктов миокарда, внезапных смертей, ишемических инсультов и пр.) возникают в период с 3 до 6 ч утра. В это же время происходит и нарастание бронхиальной обструкции у больного ХОЗЛ. Вот почему обладателю такого неблагоприятного «болезненного альянса» намного труднее справляться с недугом.

Учитывая высокую частоту встречаемости коморбидной патологии – ХОЗЛ и кардиоваскулярных заболеваний, при выборе тактики лечения ХОЗЛ следует в обязательном порядке ориентироваться на аспекты кардиобезопасности назначаемых лекарственных средств.

В настоящее время основными фармакологическими препаратами для терапии ХОЗЛ являются бронхолитики и ингаляционные кортикостероиды.

Бронхолитики занимают одно из центральных мест в фармакотерапии ХОБЛ. Новые лекарственные средства, предложенные в последние годы, – это препараты с бронхолитическим (β_2-агонисты длительного действия, тиотропия бромид) и противовоспалительным (селективные ингибиторы фосфодиэстеразы) эффектами.

Примерно у 40% больных ХОЗЛ применение бронхолитиков позволяет уменьшить выраженность одышки и других симптомов заболевания, а также увеличить толерантность к физической нагрузке. Однако лечение бронхолитиками носит симптоматический характер (уровень доказательств А), поскольку не предотвращает прогрессирования заболевания и не влияет на прогноз (уровень доказательств В).

Согласно рекомендациям GOLD, бронхолитики используют для терапии пациентов с ХОЗЛ любой степени тяжести: при легком течении назначают бронхолитики короткого действия по потребности; при умеренном и тяжелом – рекомендуют постоянный прием длительно действующих бронхолитиков (одного или нескольких; в комбинации с ингаляционными кортикостероидами).

GOLD рекомендует 3 класса доступных бронхолитиков для лечения ХОЗЛ: агонисты β_2-адренорецепторов, антихолинергетики и метилксантины (теофиллины). Из них потенциально проаритмогенными являются теофиллины, β_2-агонисты короткого действия (БАКД) и β_2-агонисты длительного действия (БАДД). Сравнивая данные группы препаратов, у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы следует отдавать предпочтение ингаляционным β_2-агонистам и антихолинергетикам. Оральные теофиллины имеют узкое терапевтическое окно и характеризуются токсичностью и частыми побочными эффектами за счет блокады α_1-аденозиновых рецепторов, расположенных в миокарде, что приводит к повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС), активации латентных возбудимых клеток в миокарде желудочков, снижению толерантности кардиомиоцитов к гипоксии. Препараты данной группы имеют узкое терапевтическое окно (10-15 мг/л), ввиду чего их нельзя использовать без постоянного мониторинга. Возникновение аритмий находится в прямой зависимости от концентрации теофиллина в сыворотке крови. Токсический эффект препарата усиливает табакокурение, прием макролидов, антигистаминных средств. Угрожающие жизни сердечные аритмии были зафиксированы даже на фоне терапевтической концентрации теофиллина (G. Bittar et al., 1991). Достаточно небезопасными с точки зрения возникновения жизнеугрожающих аритмий являются внутривенные инфузии теофиллина пациентам в стадии обострения ХОЗЛ.

Особую роль в терапии ХОЗЛ играют БАКД и БАДД, поскольку именно эти препараты являются базовыми для терапии всех стадий заболевания. БАКД имеют относительно быстрое начало и короткую продолжительность эффекта (4-6 ч), используются в основном в начальной стадии заболевания для облегчения симптомов бронхообструкции.

Гораздо более эффективно систематическое использование БАДД, регулярный прием которых значительно улучшает состояние здоровья и качество жизни пациентов, уменьшает количество обострений заболевания и госпитализаций. Несмотря на то что β_2-агонисты являются высокоселективными препаратами и их активность в основном связана со стимуляцией β_2-рецепторов бронхов, превышение дозы может вызывать отрицательные реакции со стороны других органов и систем. Поскольку β_2-рецепторы можно обнаружить в различных тканях (например, в левом желудочке, правом предсердии, где они составляют 26% всех рецепторов), их повышенная стимуляция может вызывать тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма, вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2-рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, возникающие на фоне длительного использования БАДД, прежде всего гипокалиемия, могут приводить к увеличению интервала QT, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию нарушений сердечного ритма.

В нашей стране широко используются БАДД формотерол и салметерол, которые не только характеризуются значительной продолжительностью действия, но и высокоселективны в отношении β_2-адренорецепторов. Формотерол, в частности, применяется в терапии ХОЗЛ начиная со II стадии заболевания. Препарат обеспечивает длительную бронходилатацию, сочетая быстрое облегчение дыхания и продолжительный контроль бронхиальной проходимости как при обратимой, так и частично обратимой обструкции.

Проведенное проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого являлось изучение кардиобезопасности формотерола у пациентов с ХОЗЛ по сравнению с таковой плацебо, показало хороший профиль безопасности приема препарата в виде сухого порошка для ингаляции в дозе 12 мг 2 раза в день. Кроме того, в редких случаях отмечено прекращение терапии формотеролом по причине нежелательных явлений или низкой эффективности. Немаловажным аспектом является также повышение приверженности лечению.

С недавнего времени в Украине появилась возможность использовать препарат индакатерол – бронхолитик с уникальными свойствами: быстрым началом действия, мощной бронходилатацией и ультрадлительным эффектом. Основной особенностью этого лекарственного средства является его крайне высокое сродство с липидными рафтами мембраны клетки. Задерживаясь в них, индакатерол способен действовать 24 ч, поэтому его следует принимать 1 раз в сутки. Препарат обеспечивает стойкое улучшение функции легких (статистически значимое повышение $ОФВ_1$ и емкости вдоха) на протяжении 24 ч. С учетом многочисленных преимуществ индакатерола как лекарственного средства для терапии ХОЗЛ большое внимание уделялось изучению его влияния на кардиоваскулярную систему. В частности, было проведено исследование с целью оценки влияния индакатерола на интервал QT у здоровых добровольцев. Оно представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо- и положительно-контролируемое (открытый прием моксифлоксацина) исследование с привлечением более 400 лиц. Исследуемая популяция состояла из некурящих мужчин и женщин в возрасте 18-55 лет, с индексом массы тела в пределах 18,5-32,0 кг/м^2 и весом ≥50 кг при скрининге. В начале периода рандомизации подходящие субъекты были рандомизированы в одну из пяти групп лечения в соотношении 4:4:2:4:1 индакатерол 150 и 300 мкг (терапевтические дозы), индакатерол 600 мкг (сверхтерапевтическая доза), плацебо и плацебо/моксифлоксацин. Моксифлоксацин – антимикробный препарат фторхинолонового ряда – использовали в качестве положительного калибратора для определения чувствительности анализа в данном исследовании. Доза 400 мг представляет суточную терапевтическую дозу моксифлоксацина, при однократном приеме которой отмечается удлинение интервала QT относительно плацебо >5 мс у здоровых добровольцев. Первичной конечной точкой было изменение QTcF (корригированного интервала QT по формуле Фредерика) от исходного уровня на 14-й день (QT интервала с поправкой на частоту пульса, используя формулу Фредерика).

Результаты этого исследования, осуществленного с привлечением более 400 здоровых участников, показали, что индакатерол в дозе до 600 мкг 1 раз в день (в 2-4-разовой терапевтической дозе) не имеет клинически значимого влияния на интервал QT.

У пациентов с ХОЗЛ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией необходимо внимательно использовать режим терапии бронхолитиками, регулярно мониторировать электролитный состав крови, интервал QT. С осторожностью следует сочетать данные лекарственные средства с сердечными гликозидами, антигистаминными препаратами и трициклическими антидепрессантами вследствие возможного укорочения интервала QT и повышения риска возникновения аритмий.

В настоящее время хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата для базового лечения ХОЗЛ антихолинергический препарат тиотропия бромид. Основными его преимуществами перед предшественниками – ипратропием и окситропием – являются продолжительность бронходилатирующего эффекта более 24 ч и большая селективность. Существует множество клинических исследований, подтвердивших высокую кардиобезопасность этого лекарственного препарата, что делает его применение особо предпочтительным у пациентов с ХОЗЛ и наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Не было установлено влияния тиотропия бромида на ЧСС, сердечный ритм и длину интервала QT (H. Covelli et al., 2005), а также потенцирования электрической нестабильности миокарда (J. Morganroth et al., 2004). В исследовании UPLIFT (2002-2006) наряду с изучением ряда клинико-респираторных параметров, показателей качества жизни тщательно исследовалось влияние тиотропия бромида на сердечно-сосудистую систему. Было установлено низкое, даже по сравнению с плацебо, возникновение кардиальных

ZU_cardio-2_2014.qxd 25.04.2014 18:19 Page 57

эффектов у больных, длительно применявших данное лекарственное средство.

Интерес к препаратам из группы агонистов мускариновых рецепторов пролонгированного действия также не утратил своей актуальности в связи с появлением на рынке нового лекарственного средства гликопиррония бромида. В настоящее время на Украине зарегистрирован гликопирроний в дозе 50 мкг.

Сегодня изучению эффективности, безопасности этого препарата посвящен ряд крупных краткосрочных и долгосрочных исследований. На данном этапе проанализированы результаты краткосрочных исследований. В частности, основной целью 28-дневного исследования по безопасности приема гликопиррония (рабочее название – NVA237) в дозировке 100 и 200 мг была оценка безопасности препарата, вторичной целью – изучение меры его эффективности. NVA237 вводили посредством ингалятора в виде сухого порошка, принимали один раз в сутки. Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, позволяющее оценить безопасность, переносимость и бронходилатационную эффективность NVA237 в двух дозировках (100 и 200 мг) в сравнении с таковой плацебо у пациентов с ХОЗЛ среднетяжелой степени. NVA237, как правило, имел хорошую переносимость, частота и распределение неблагоприятных событий при приеме данного препарата были сопоставимы с плацебо. У пациентов, принимающих 100 и 200 мг NVA237, отмечались сухость во рту и кашель, – все случаи были отнесены к нежелательным явлениям легкой степени тяжести. Серьезные нежелательные явления встречались редко, со стороны сердечно-сосудистой системы неблагоприятных эффектов отмечено не было, зафиксированы только минимальные изменения интервала QTc.

Пациентам, получавшим NVA237, требовалось меньше ежедневных ингаляций препаратов неотложной помощи, у них отмечался более высокий процент дней, в которые не требовалось экстренной помощи. В целом, данное исследование является еще одним доказательством безопасности, хорошей переносимости и бронхолитической эффективности препарата NVA237 в дозировке 100 и 200 мг 1 раз в день у больных ХОЗЛ среднетяжелой степени.

Есть результаты исследований по изучению кардиобезопасности сочетанного использования препаратов различных групп для терапии ХОЗЛ, что также предусмотрено рекомендациями GOLD.

По данным последних научных исследований, наибольшей эффективностью при лечении ХОЗЛ обладает комбинация гликопиррония и индакатерола. Фиксированная комбинация индакатерола и гликопиррония на территории Украины пока что не зарегистрирована. Но поскольку отдельно зарегистрирован каждый компонент в отдельности (индакатерол 150 и 300 мкг; гликопирроний 50 мкг), возможно сочетание двух отдельно взятых препаратов для лечения тяжелого ХОЗЛ.

При изучении комбинации БАДД и антагонистов мускариновых рецепторов пролонгированного действия было отмечено, что, например, прием формотерола в сочетании с тиотропием 1 раз в день не показал увеличения частоты либо интенсивности неблагоприятных событий по сравнению с применением этих препаратов по отдельности. Кроме того, показатели электрокардиограммы, артериального давления, частоты пульса и биохимических тестов, измеренные после исследования, при приеме комбинации этих препаратов и по отдельности являются сопоставимыми. Аналогичные результаты изменений в средней ЧСС и интервале QTc были зарегистрированы Tashkin и соавт. и Vogelmeier соавт. в отношении комбинации формотерола и тиотропия.

В исследовании Boudewijn Van de Maele, Leonardo M. Fabbri и соавт. была проведена оценка сердечно-сосудистой безопасности препарата QVA149 – комбинации ингаляционных препаратов пролонгированного действия, содержащей БАДД индакатерол и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия гликопирроний (NVA237). Результаты исследования показали, что QVA149, который принимают 1 раз в сутки, хорошо переносился больными ХОЗЛ и имел профиль кардиоваскулярной безопасности и общее количество нежелательных явлений, сопоставимые с таковыми при приеме плацебо. Однако потенциальным ограничением этого исследования было то, что в нем приняли участие только пациенты, не имевшие клинически значимой сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее в реальной практике у больных чаще всего несколько сопутствующих заболеваний и, таким образом, у них имеет место значительно больший риск, чем у пациентов, которых изучали в этом исследовании. Другим ограничением является то, что продолжительность данного исследования (14 дней) была слишком короткая, чтобы делать окончательные выводы относительно долгосрочной безопасности лекарственного средства QVA149. Действительно, будущие и текущие долгосрочные исследования в больших популяциях пациентов помогут дополнительно установить профиль эффективности и безопасности QVA149 у больных ХОЗЛ.

Таким образом, настоящее исследование показало, что прием препарата QVA149 один раз в сутки имел хорошую переносимость с приемлемым профилем общей и, в частности, кардиологической безопасности у пациентов с ХОЗЛ среднетяжелой степени. Эффект сочетания индакатерола и NVA237 на сердечно-сосудистую систему даже при максимальной дозе (600/100 мкг) оказался минимальным. Кроме того, показана 24-часовая бронхолитическая эффективность препарата QVA149.

Таким образом, можно утверждать, что предложенная комбинация двух пролонгированных бронходилататоров с различным механизмом действия в одном ингаляторе может увеличить комплайенс и улучшить контроль над ХОЗЛ.

В заключение необходимо добавить, что современные методы лечения позволяют не только улучшать качество жизни пациентов с таким сложно контролируемым и сложно поддающимся лечению заболеванием, как ХОЗЛ (особенно в сочетании с ишемической болезнью сердца), но и позволяют продлевать таким пациентам жизнь, снижать количество обострений заболевания с минимальным риском для сердечно-сосудистой системы.

Список литературы находится в редакции.