

## Терапия хронической обструктивной с сопутствующей

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистые заболевания являются одним из самых частых сочетаний в клинической практике. Тем не менее ни в одном из современных клинических руководств нет разделов по ведению этой категории больных.**

Основной причиной этого является то, что современные руководства и их ключевые положения основаны на результатах крупных клинических исследований, при проведении которых обычно исключаются больные с сопутствующей патологией.

То, что эти нозологические формы часто сочетаются между собой, в первую очередь объясняется наличием общих факторов риска (табакокурение, окружающая среда, алкоголизм).

Так как при обострении и ХОБЛ, и ИБС одним из основных симптомов является диспноэ, то не всегда представляется возможным определить, какое из этих заболеваний требует вмешательства в первую очередь. Классические симптомы обострения ХОБЛ (такие как диспноэ, кашель, хрипы и изменение количества мокроты) могут указывать на преимущественно легочное происхождение обострения, в то время как свежие ЭКГ-признаки ишемии могут свидетельствовать, что в данном случае причина обострения имеет кардиальный генез. Однако во многих случаях эмпирическая терапия обоих состояний может быть оправдана. В качестве примеров — обострение ХОБЛ может оказывать неблагоприятное влияние на уже ишемизированный миокард посредством гипоксемии и повышенной работы дыхания, в то время как обострение ИБС может еще больше усугублять газообмен вследствие постепенно нарастающего сопротивления дыхательных путей или снижения сатурации кислородом оксигемоглобина смешанной венозной крови.

У таких пациентов остро стоит вопрос выбора терапии, и очень часто существует необходимость использования в лечении комбинаций различных лекарственных средств. Многие препараты, используемые в кардиологической практике, неблагоприятно отражаются на легочной функции, а бронходилатационные средства, в свою очередь, обладают кардиотоксическим эффектом. Это является одним из препятствий к назначению препаратов в соответствующих дозах и, следовательно, является фактором, лимитирующим эффективность терапии.

Если при ХОБЛ отмечается снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на 10% и более, то это способствует повышению показателя смертности от всех причин. Было показано, что при каждом снижении ОФВ<sub>1</sub> на 10% смертность от сердечно-сосудистых причин повышается на 28%, а число нефатальных коронарных эпизодов — почти на 20% (D. Sin, S. Man, 2005).

ХОБЛ также связана с повышенным риском нарушений ритма, как это показано в исследовании у больных с тяжелой ХОБЛ и гипоксией (H. T. Shih и соавт., 1988). Суправентрикулярная тахикардия возникала у 69% больных, в то время как предсердная фибрилляция была основным нарушением ритма у 8% пациентов. Желудочковые экстрасистолы (преимущественно мультиформные) и желудочковая тахикардия отмечались соответственно у 83 и 22%. В длительном 13-летнем широкомасштабном наблюдении (около 20 тыс. пациентов) внезапная смерть была вдвое более частой у пациентов с хроническим бронхитом в анамнезе (P. Jousilahti и соавт., 1996). Возможным объяснением этого наблюдения является то, что аритмия может быть важным фактором риска смертности во время обострений ХОБЛ. Например, в одном из исследований с привлечением 590 подобных пациентов фибрилляция предсердий и желудочковая аритмия проявились как

независимые прогностические факторы в отношении смертности (L. Fusco и соавт., 1995).

Механизмы взаимоотношения влияния ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний довольно сложны, и одним из основных является влияние гипертрузивности, которая вследствие возрастания легочного объема оказывает компрессионное влияние на левый желудочек, уменьшая его комплаенс. Кроме того, нарушение бронхиальной проводимости усугубляет гипоксемию и в сочетании с нарушением коронарного кровотока утяжеляет состояние больного. Таким образом, и сердечно-сосудистая патология существенно влияет на течение ХОБЛ, и обострение ХОБЛ, в свою очередь, часто приводит к нарушению функции левого желудочка.

### Лекарственная терапия

Важным вопросом остаются терапевтические подходы к таким пациентам. Лечение каждого из этих состояний таит в себе опасность ухудшения другого, особенно когда стоит вопрос об использовании β-блокаторов (которые могут уменьшать ишемические проявления и вместе с тем ухудшать течение ХОБЛ), а также β-агонистов и теофиллина (улучшающих течение ХОБЛ, но усугубляющих ишемию миокарда).

Уникальные данные о влиянии различных групп кардиологических препаратов на легочную функцию были получены в ходе широкомасштабного исследования в России, проводившегося в течение 15 лет (Л.И. Козлова и соавт., 2001). Применение блокаторов кальциевых каналов на показателе ОФВ<sub>1</sub> не отразилось, в то время как при использовании ингибиторов АПФ и β-блокаторов наблюдалось снижение ОФВ<sub>1</sub> более чем на 200 мл/год. Таким образом, терапия ингибиторами АПФ и β-блокаторами существенно усугубляет состояние больных ХОБЛ.

Основой терапии ХОБЛ является применение бронходилататоров, относящихся к различным фармакологическим группам. Ингаляционные бронходилататоры могут оказывать системные эффекты. Кардиальные эффекты бронхолитиков являются одними из главных факторов, лимитирующих дальнейшее наращивание дозы. Оценивать влияние бронхолитиков при ХОБЛ необходимо в разных аспектах: влияние на общую симптоматику заболевания, влияние на респираторные механизмы, которые каким-либо образом, прямым или косвенным, могут влиять на сердце. При ХОБЛ широко применяются 2 основных класса бронходилатационных препаратов: β<sub>2</sub>-агонисты и антихолинергические препараты.

### β-Агонисты

Несмотря на относительную селективность по отношению к β<sub>2</sub>-рецепторам, адреномиметики обладают целым рядом неблагоприятных эффектов, которые могут быть нежелательными у пациентов с ИБС:

- возможный аритмогенный эффект вследствие стимуляции β-адренорецепторов миокарда;
- рефлекторная активация адренергических механизмов в ответ на периферическую вазодилатацию;
- понижающая регуляция β<sub>2</sub>-рецепторов миокарда, потенциально способная усугубить сердечную недостаточность, связанную с систолической дисфункцией левого желудочка;
- провокация гипокалиемии и гипоксемии вследствие ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений.

Другими словами, наличие кардиальных эффектов β<sub>2</sub>-агонистов связано с тем, что их селективность не абсолютна. Присутствие в миокарде β<sub>2</sub>-рецепторов (R. Summers и соавт., 1989) обуславливает возникновение положительного инотропного и хронотропного эффектов (приводящего к увеличению потребности миокарда в кислороде) и развитие мерцательной аритмии. Хронотропный эффект приводит к укорочению диастолы и снижению перфузии коронарных артерий. В то же время увеличение потребности миокарда в кислороде и неэффективность гемодинамики приводят к усугублению гипоксемии. Назначение ингаляционных β<sub>2</sub>-агонистов может приводить, помимо гипокалиемии, к тремору и тахикардии. E. Neville и соавт. (1982) описали клинические случаи стенокардии и инфаркта миокарда после ингаляции сальбутамола. Кроме того, β<sub>2</sub>-рецепторы имеются в сосудах легких (E. Neville и соавт., 1982), в связи с чем использование β<sub>2</sub>-агонистов может приводить к вентиляционно-перфузионным нарушениям.

Была показана связь между смертностью в результате сердечно-сосудистых причин и применением короткодействующих β-агонистов перорально и с помощью небулайзера, но не через дозируемый ингалятор (S. Suissa и соавт., 1996, 2003). Риск смерти от сердечно-сосудистых причин был также выше у пациентов, принимающих препараты теофиллина.

Эти результаты говорят о необходимости осторожного применения пероральных и небулайзерных форм β-агонистов, а также препаратов теофиллина у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

При проведении специального исследования кардиоваскулярных эффектов ингаляционного длительного действующего β<sub>2</sub>-агониста — сальметерола была подтверждена его безопасность и эффективность у больных ХОБЛ в дозировке 50 мкг 2 раза в сутки (G. Ferguson и соавт., 2003). Более высокие дозы (100 мкг 2 раза в сутки) также показали себя безопасными при назначении в течение 3 дней пациентам с обратимой бронхиальной обструкцией. При этом не отмечалось достоверного изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), количества экстрасистол и отсутствовали ЭКГ-признаки ишемии миокарда (C. Tranfa и соавт., 1998).

Однако назначение короткодействующих β-агонистов может иметь побочные эффекты у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ), что было показано на примере 1529 пациентов (ДЛЖ была подтверждена эхокардиографией и радионуклидной вентрикулографией) (D. Au и соавт., 2003). Относительный риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности возрастал при применении короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистов и оказался зависимым от дозы препаратов.

Вышеприведенные данные не представляют убедительных доказательств об опасности назначения β<sub>2</sub>-агонистов. Поэтому их отмена не может быть рекомендована больным ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, особенно в тех случаях, когда назначение β<sub>2</sub>-агонистов необходимо для контроля симптомов ХОБЛ. Эта рекомендация может быть распространена на все лекарственные формы, включая пероральные и небулайзерные.

### Препараты теофиллина

Несмотря на то что метилксантины применяются в течение долгих лет в качестве



З.Р. Айсанов

бронходилататоров при ХОБЛ, их назначение в значительной степени ограничено побочными эффектами (тошнота, рвота, желудочно-кишечные расстройства, раздражительность, тахикардия и сердцебиение) даже в тех случаях, когда поддерживаются терапевтические концентрации препарата в плазме.

В ряде исследований убедительно показано, что частота нарушений ритма возрастает по мере роста концентраций препарата (C. Sessler и соавт., 1990; G. Bittar и соавт., 1991). Принимая во внимание узкое терапевтическое окно и ограниченную эффективность препарата как бронходилататора, препараты теофиллина могут рассматриваться как терапия третьей линии после антихолинергических препаратов и β-агонистов. Теофиллины не могут быть рекомендованы у пациентов с выраженными клиническими проявлениями ИБС, за исключением тех случаев, когда другие бронходилататоры либо неэффективны, либо противопоказаны.

### Антихолинергические препараты

Все вышеизложенное показывает, что изучение потенциальных кардиальных эффектов любых бронходилататоров, в том числе и антихолинергических препаратов, представляется важным, особенно в популяции, предрасположенной к подобным эффектам. Пациенты с ХОБЛ могут рассматриваться в качестве такой популяции, учитывая возраст этой группы больных и зачастую очень продолжительный анамнез курения (D. H. Au и соавт., 2002).

Было показано, что под влиянием ипратропия снижается интенсивность диспноэ, являющегося общим симптомом для ХОБЛ и ИБС (T. Oga и соавт., 2003). Вследствие так называемой фармакологической редукции легочных объемов (этот термин появился в связи с продемонстрированной способностью бронходилататоров уменьшать степень гипертрузивности) происходит создание благоприятных условий для насосной функции сердца. Тот же объем работы дыхания выполняется при неизменном уровне вентиляции, но достоверно более низкой частоте дыхания, это явный и бесспорный признак повышения эффективности вентиляции в отношении газообмена, что может объясняться, главным образом, оптимизацией вентиляционно-перфузионных соотношений.

Рассматривая терапевтические эффекты при сочетанной патологии другого антихолинергического препарата, обладающего

# болезни легких у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

24-часовой продолжительностью действия, тиотропия, необходимо учесть 2 возможных аспекта влияния: прямые сердечно-сосудистые эффекты и опосредованное влияние через респираторную систему. Касаясь последнего, необходимо подчеркнуть, что здесь очень много возможных механизмов, но одним из наиболее важных является влияние на гипертоничность, которая механически затрудняет работу сердца вследствие его компрессии (особенно левого желудочка) со стороны повышенной общей емкости легких. Это, в свою очередь, снижает его комплаенс и приводит к снижению насосной функции. Фармакологическая редукция легочного объема создает новые более благоприятные механические условия деятельности миокарда, что несомненно положительно должно сказаться на систолической функции и коронарном кровотоке.

С целью углубленного изучения побочных кардиальных эффектов тиотропия было проведено 3 ширококомасштабных исследования, в ходе которых проводилось исследование различных аспектов влияния препарата на сердечно-сосудистую систему.

В первом исследовании (S.J. Langley и соавт., 2002) всем пациентам с ХОБЛ проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование с целью изучения влияния терапии тиотропиумом в дозе 18 мкг 1 раз в сутки (утром или вечером) по сравнению с плацебо на нарушения ритма у больных ХОБЛ. Был

проведен анализ изменений частоты суправентрикулярных и желудочковых эктопических сокращений в процессе лечения между исходными показателями и параметрами в конце лечебного периода. Каждый пациент был отнесен к одной из произвольно выбранных категорий в зависимости от частоты эктопических сокращений на протяжении 24-часового периода. Изменения категории в течение лечебного периода регистрировались индивидуально для каждого пациента.

В результате проведенного исследования ни в одной из групп не было отмечено каких-либо значимых изменений параметров сердечного ритма или серьезных нарушений проводимости между исходным уровнем и окончанием лечения. Не было выявлено связи между эпизодами суправентрикулярной тахикардии и фибрилляции или трепетания предсердий ни в одной из исследуемых групп. Количество эпизодов желудочковой тахикардии и число сокращений в самом длинном эпизоде желудочковой тахикардии были сравнительно низкими во всех сравниваемых группах как исходно, так и по окончании лечебного периода.

Таким образом, влияние на сердечный ритм и ЧСС, связанное с регулярной терапией тиотропиумом (18 мкг 1 раз в сутки), достоверно не отличалось от плацебо и не зависело от того, когда был назначен препарат: утром или вечером.

В другом исследовании проводилось углубленное изучение кардиоваскулярных эффектов тиотропия по сравнению с плацебо у 861 пациента с помощью ЭКГ высокого разрешения (R. Zu-Wallack и соавт., 2003). Исследование проводилось в тройном слепо режиме. Эпизоды бради- и тахикардии интерпретировались как изменение ЧСС на 25% в ту или иную сторону.

В результате проведенного исследования не было получено каких-либо данных, указывающих на влияние тиотропиума на ритм сердца или интервалы. Показатель QT<sub>c</sub>, отражающий нарушение внутрисердечной проводимости и хронотропный эффект, высокий уровень которого является очень важным маркером оценки кардиотоксических эффектов β<sub>2</sub>-агонистов, практически не претерпел изменений под влиянием тиотропиума по сравнению с плацебо.

Все представленные выше данные в отношении побочных кардиальных эффектов холинолитиков убедительны и справедливы только в отношении состояния покоя. Для того чтобы выяснить, как будут проявляться эффекты тиотропиума в условиях физической нагрузки – естественного стимула, влияющего на сердечный ритм, у 198 пациентов ХОБЛ было проведено 6-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, в ходе которого исходно и на 21-й и 42-й день проводились тесты субмаксимальной физической нагрузки

(D.E. O'Donnell, 2003). ЭКГ и сердечный ритм анализировались перед приемом препарата, на 80-й минуте после него и при пиковом уровне нагрузки.

В качестве основного критерия эффективности была выбрана продолжительность теста с постоянной нагрузкой на велоэргометре, установленной на уровне 75% от максимального уровня, определенного накануне при проведении предварительного максимального нагрузочного теста с постепенно возрастающей нагрузкой.

Достоверных различий влияния тиотропия и плацебо на ЧСС в покое и ЧСС при максимальной нагрузке выявлено не было. Тиотропий достоверно повышал ОФВ<sub>1</sub> и время выполнения теста на выносливость по сравнению с плацебо. Он не оказывал существенного влияния на ЧСС в покое или при пиковой нагрузке по сравнению с плацебо, а прирост ЧСС во время нагрузки по сравнению с покоем был сопоставим в обеих группах.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что пролонгированные антихолинергические препараты не имеют сколько-нибудь значимых побочных кардиоваскулярных эффектов ни в покое, ни в условиях физической нагрузки и могут быть рекомендованы в качестве терапии первой линии у больных с ХОБЛ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.



## Новини МОЗ

ПОДІЇ • ФАКТИ • КОМЕНТАРІ

### Медичні заклади

#### У м. Львові відкрили Обласний центр малоінвазивної хірургії дитячого віку та хірургії новонароджених

У Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «Охматдит» відкрили Обласний центр малоінвазивної хірургії дитячого віку та хірургії новонароджених. У заходах з нагоди відкриття взяли участь голова Львівської обласної державної адміністрації Василь Горбаль, начальник Головного управління охорони здоров'я Львівської ОДА Сергій Федоренко, ректор Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького Борис Зіменковський.

Упродовж кількох років дитячі хірурги закладу працювали над упровадженням новітніх хірургічних технологій у педіатричну практику. Оскільки в Україні відсутні школи дитячої лапароскопічної (малотравматичної) хірургії, фахівці лікарні «Охматдит» пройшли відповідне навчання в клініках США, Австрії, Франції, Польщі.

Необхідний базовий інструментарій та обладнання були придбані за кошти з бюджету Головного управління охорони здоров'я Львівської ОДА та за рахунок позабюджетного фінансування (спонсорської допомоги). Лікарі отримали також гуманітарну допомогу у вигляді лапароскопічного обладнання від колег з м. Шривпорта (штат Луїзіана, США).

Ініціатор і координатор створення центру, дитячий хірург Андрій Дворакевич подякував усім, хто долучився до створення закладу, та зазначив: «Ми пишаємося тим, що вперше в Україні виконали в нашій клініці малоінвазивні втручання у разі ускладненого гострого апендициту, травм органів черевної порожнини, ускладнених кровотечею, торакоскопічні втручання у випадку вроджених діафрагмальних гриж в дітей. У новоствореному центрі ми зможемо значно збільшити обсяги надання високоспеціалізованої допомоги нашим дітям, зокрема новонародженим».

За інформацією прес-служби України

### АНОНС

## Другий національний конгрес Інсульт та судинно-мозкові захворювання

3-5 листопада 2010 р., м. Київ

Місце проведення: Будинок кіно (вул. Саксаганського, 6)

#### Наукова програма

- Епідеміологія та фактори ризику розвитку інсульту та судинно-мозкових захворювань
- Менеджмент гострого інсульту
- Інтенсивна терапія мозкового інсульту
- Сучасні нейрохірургічні методи лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
- Досягнення фундаментальних нейронаук на службі інсультології
- Клінічні дослідження в інсультології
- Первинна та вторинна профілактика інсульту та судинно-мозкових захворювань
- Медико-соціальні проблеми хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
- Актуальні питання нейрореабілітації хворих з інсультом
- Нейровізуалізація в разі мозкового інсульту

#### Освітня програма конгресу:

- Школа лікарів-практиків «Школи в інсультології – європейський стандарт у роботі невролога»
- Майстер-клас з фізичної реабілітації пацієнтів після мозкового інсульту

#### Позапрограмна навчальна сесія

- (участь платна, реєстрація окремо за попередніми заявками)
- 2.11 – школа для лікарів-практиків «Тромболісис у разі інсульту» (8 акад. годин, письмовий залік, сертифікати за результатами заліку)
- 6.11 – за підтримки Open Medical Institute науковий семінар «Актуальні питання нейрореабілітації» за участю професора Вікера (Австрія). Захід відбудеться на базі інсультного центру медичної клініки «Оберіг»

#### Оргкомітет конгресу

Голова оргкомітету – професор М.Є. Поліщук  
Організаційні питання – М.В. Гуляєва  
Тел.: +38 (067) 465-56-61, тел./факс: +38 (044) 530-54-89  
E-mail: office@uabi.org.ua, mgulyayeva@gmail.com  
Адреса для листування: 02222, м. Київ, а/с 77, ВГО УАБІ