

Бронхіальна астма, ХОЗЛ та серцево-судинні захворювання

Проблема коморбідності є надзвичайно актуальною для сучасної медицини й стосується як лікарів первинної ланки (сімейних лікарів, терапевтів тощо), так і вузьких фахівців. Реалії сьогодення є такими, що в клінічній практиці все рідше зустрічаються пацієнти з наявністю лише одного захворювання. Таке явище пов'язують із загальним постарінням населення та збільшенням питомої ваги хронічної патології. Насамперед це стосується хронічних бронхообструктивних захворювань і патології серцево-судинної системи, поширеність яких є дуже високою й до того ж невпинно зростає. Слід ураховувати, що ці захворювання взаємно обтяжують перебіг одне одного й ускладнюють лікування через збільшення протипоказань до лікарських препаратів, тому потребують комплексного підходу до лікування. Разом з тим пульмонологи недостатньо обізнані з особливостями лікування супутньої серцево-судинної патології, а кардіологи не досить добре орієнтуються в питаннях пульмонології. На жаль, не завжди можуть похвалитись відмінними знаннями з питань коморбідності й лікарі загальної практики.



Майстер-клас завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктора медичних наук, професора Юрія Михайловича Мостового, присвячений питанням коморбідності бронхіальної астми (БА), хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та серцево-судинної патології, цілком прогнозовано привернув неабияку увагу учасників IV Національного астма-конгресу, що відбувся 18-19 жовтня 2010 р. у м. Києві. Ми впевнені, що не менш цікавою буде викладена на цьому майстер-класі інформація й широкій читацькій аудиторії нашої газети.

– Питанням поєднаної патології приділяється все більше уваги в усьому світі. Свідченням актуальності проблеми коморбідності є й матеріали останнього конгресу Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society, ERS), що відбувся 18-22 вересня 2010 р. у м. Барселоні. Близько ста повідомлень і стендових доповідей стосувалися різних аспектів поєднаної серцево-судинної та легеневої патології. Розглянемо найбільш цікаві з них.

Передусім слід звернути увагу на високу частоту серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із ХОЗЛ і БА. Так, згідно з даними доповідача з Польщі M. Grabicki, майже у кожного другого хворого на ХОЗЛ виявляють артеріальну гіпертензію (АГ), у 25,9% пацієнтів – стенокардію, у 11,9% – аритмії, у 17,1% – хвороби периферійних судин. За даними італійських дослідників (O. Capelli et al.), у 29% хворих на ХОЗЛ діагностують ССЗ, у 43% виявляють патологічні зміни на ЕКГ. У проведеному у Великобританії дослідженні (D.P. Miller et al.) 58% із 18 045 обстежених пацієнтів із ХОЗЛ мали в анамнезі ССЗ, а у 27% було вперше діагностовано патологію серця. За інформацією В. Cochrane (Австралія), поширеність ССЗ у хворих на ХОЗЛ становить 50,8%, у пацієнтів з БА – 17,2%.

Щодо лікування поєднаної патології, то, за даними попереднього доповідача, застосування β -блокаторів для лікування ССЗ не впливало на смертність хворих на ХОЗЛ і БА, проте було пов'язане з частотою ускладнень. V. Mainguu (Канада) навів дані про те, що використання селективних β -блокаторів не призводило до погіршення функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ середнього ступеня важкості. Лікарі намагаються уникати застосування препаратів цієї групи у пацієнтів із ХОЗЛ, хоча наведені дані свідчать про можливість призначення β -блокаторів хворим із обструктивними захворюваннями легень і супутньою серцево-судинною патологією.

У низці досліджень було доведено, що погіршення функції зовнішнього дихання асоціюється з підвищенням ризику розвитку ССЗ, кардіальних подій і серцево-судинної смертності. Так, наявність ХОЗЛ підвищує ризик смерті у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) на 50% (D.D. Sin et al., 2005). Зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) <73% від належного асоціюється зі збільшенням ризику ІХС на 26% у чоловіків і на 24% у жінок (D.L. Hole et al., 2002). Згідно з результатами Lung Health Study, зниження ОФВ₁ на 10% призводить до підвищення ризику смерті від серцево-судинної патології на 28%, нефатальних коронарних подій – на 20%. Зниження ОФВ₁ за впливом на ризик смерті можна порівняти з гіперхолестеринемією (N.R. Anthonisen et al., 2002).

Наведені дані свідчать не тільки про надзвичайно високу частоту поєднання ССЗ і ХОЗЛ, а й про наявність певного взаємозв'язку між ними. Таким чином, пульмонологи повинні бути орієнтовані на виявлення супутньої серцево-судинної патології у хворих на ХОЗЛ, а кардіологи – на виявлення хронічного бронхообструктивного захворювання у своїх пацієнтів.

Результати проведеного нами дослідження свідчать про те, що пульмонологи діагностують супутні захворювання серцево-судинної системи дещо краще, ніж кардіологи виявляють супутню легеневу патологію. Так, у пульмонологічному відділенні МКЛ № 1 м. Вінниці у 77% хворих було встановлено поєднання ХОЗЛ і АГ, тоді як у кардіологічному відділенні поєднана патологія була виявлена лише у 22,3% пацієнтів. Згідно з аналізом даних лікарні за 2009 р., ХОЗЛ було діагностовано лише у 12,8% пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ). Отже, необхідно спрямовувати увагу кардіологів на те, що досить високий відсоток хворих із серцево-судинною патологією страждає також на ХОЗЛ та БА, що можуть довгий час залишатись недиагностованими.

Світові дані свідчать, що основною причиною смерті пацієнтів із ХОЗЛ середнього ступеня важкості є патологія серцево-судинної системи (близько 50% у структурі смертності), тоді як безпосередньо від ХОЗЛ помирає незначна частина хворих (<5%). Серед пацієнтів із ХОЗЛ важкого ступеня це співвідношення дещо змінюється: показник смертності від ХОЗЛ зростає до 20%, тоді як смертність від серцево-судинних причин зменшується до 30% (D.M. Mannino et al., 2003).

Подібна ситуація спостерігається зі смертністю хворих на БА. У власному дослідженні упродовж 10 років ми реєстрували причини смерті пацієнтів із БА, які були зняті з диспансерного обліку. За цей період було зафіксовано 82 випадки смерті. Виявилось, що безпосередньою причиною смерті в 53% випадків (n=43) була ІХС, у 25,6% (n=21) – гостре порушення мозкового кровообігу, у 7,3% (n=6) – цироз печінки, у 6,1% (n=5) – цукровий діабет, у 4,8% (n=4) – онкологічні захворювання, у 3,6% (n=3) – суїцид. Звичайно, причина смерті не в усіх випадках була встановлена правильно. Загальновідомо, що у разі смерті пацієнта

вдома найбільш імовірною її причиною смерті вважають ІХС, тому показник смертності від цієї причини може бути дещо завищений. Але у будь-якому випадку на ІХС припадатиме не менш ніж 25% смертей хворих на БА. Гостре порушення мозкового кровообігу має характерну клінічну картину, тому в переважній більшості випадків причина смерті сумнівів не викликає. Однак можна припустити, що пацієнти, які померли внаслідок порушень мозкового кровообігу, найімовірніше мали некеровану АГ. Отже, ССЗ є провідною причиною смерті хворих як на ХОЗЛ, так і на БА.

Як уже зазначалося вище, хронічні бронхообструктивні захворювання суттєво погіршують перебіг серцево-судинної патології. Механізм такого обтяження є багатофакторним (хронічне запалення, гіпоксемія, застосування β_2 -агоністів, інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), гіпокаліємія).

Відомо, що однією зі сполучних ланок між ХОЗЛ і ССЗ є хронічне системне запалення. В експериментальних дослідженнях встановлено зв'язок деяких прозапальних факторів з ремоделюванням міокарда. Так, концентрація туморнекротичного фактора α (TNF α) корелює з товщиною стінки правого шлуночка, його діастолічним розміром і систолічною функцією шлуночків, а рівень С-реактивного білка (СРБ) – з частотою екстрасистолії, гіпертрофією правого шлуночка та варіабельністю серцевого ритму. У зв'язку з тим що рівні TNF α та СРБ суттєво зростають у разі ХОЗЛ та БА, є підстави стверджувати про наявність механізмів, що погіршують діяльність серцево-судинної системи у цієї категорії пацієнтів.

Стресовим фактором, що спричинює надмірне напруження всіх систем організму і насамперед серцево-судинної, є хронічна гіпоксемія, яка спостерігається в разі неконтрольованого перебігу БА та ХОЗЛ. Гіпоксемія індукує синтез прозапальних медіаторів та є потужним стимулом активації синтезу тромбоксану А2 (індуктора агрегації тромбоцитів), що в поєднанні з підвищенням показників гематокрити викликає мікроциркуляторні порушення в міокарді, сприяє розвитку коронарспазму та дистрофії міокарда, які часто в разі ХОЗЛ мають безсимптомний перебіг.

Хронічна бронхіальна обструкція та гіпоксія в перші роки життя можуть визначати подальшу долю людини, оскільки ступінь розвитку легень у дитячому та пубертатному віці модифікує ризик ІХС. На думку N.R. Anthonisen і співавт. (2002), ОФВ₁ є біомаркером майбутнього кардіоваскулярного ризику, що свідчить про кумулятивну дію раннього запалення на розвиток організму, рівень популяційного здоров'я.

Згідно з результатами власних досліджень у хворих на БА середнього та важкого ступеня спостерігаються патологічні зміни з боку правого шлуночка – збільшення розмірів у 1,6 раза, зниження скоротливості здатності міокарда в 2,1 раза, потовщення вільної стінки у 1,6 раза, що свідчить про гіпертрофію міокарда у відповідь на значне перевантаження. Зміни правих відділів серця виникають навіть за персистоючої БА легкого перебігу.

Отже, можна дійти висновку, що лікування БА та ХОЗЛ має бути базисним і довготривалим, спрямованим на стримування прогресування захворювання, а не тільки на зменшення симптомів. Сучасні ефективні й безпечні препарати для підтримувальної терапії хронічних бронхообструктивних захворювань представлені й на українському фармацевтичному ринку.

Результати одного з наших досліджень дозволили виявити особливості перебігу АГ у поєднанні з ХОЗЛ порівняно з АГ у пацієнтів без супутньої хронічної легеневої патології. За допомогою холтеровського моніторингу ЕКГ було встановлено, що у хворих на АГ і ХОЗЛ частіше, ніж у пацієнтів тільки з ХОЗЛ або тільки з АГ, зустрічаються безболіва ішемія (42 vs 31 і 27% відповідно) та шлуночкова екстрасистоля (74,2 vs 65,2 і 56,2%). В осіб із поєднаною патологією спостерігалась тенденція до більш високого артеріального тиску (АТ) порівняно з хворими лише на АГ (середній систолічний АТ – 143,6 vs 131,4 мм рт. ст.; діастолічний АТ – 85,9 vs 78,5 мм рт. ст. відповідно).

Цікаві результати були отримані й у дослідженні з вивчення особливостей перебігу ІМ у хворих на ХОЗЛ. Ми проаналізували 41 історію хвороби пацієнтів з ХОЗЛ (усі чоловіки, середній вік – 69,5±7,8 року), яких лікували з приводу ІМ у кардіологічному відділенні МКЛ № 1 м. Вінниці 2009 року. Серед обстежених 64,7% становили хворі з ХОЗЛ II стадії; 35,3% – з ХОЗЛ III стадії. До контрольної групи ввійшли 35 пацієнтів без ХОЗЛ, яких лікували в тому ж відділенні з приводу ІМ (усі чоловіки; середній вік – 65,7±9,2 року). У групі поєднаної патології 35% хворих не отримували лікування з приводу ХОЗЛ, 36% учасників використовували лише β₂-агоністи короткої дії, 29% осіб був призначений Серетид (флютиказон 250 мг / сальметерол 25 мг або флютиказон 500 мг / сальметерол 50 мг) та Вентолін за потребою.

Серетид був нами обраний не лише тому, що це високоефективний засіб для базисного лікування ХОЗЛ, а й тому, що він має велику доказову базу кардіобезпекі. Зокрема, Серетид не впливає на тривалість інтервалу QT (рис. 1) і рівень калію в крові (рис. 2), не підвищує ризик виникнення аритмій і порушення провідності. Частота небажаних явищ з боку серцево-судинної системи у хворих, що приймали Серетид, у клінічних дослідженнях була порівняною або навіть нижчою (у дослідженні TORCH) (рис. 3), ніж у групі плацебо. Такої серйозної доказової бази не має жоден із комбінованих препаратів, що застосовуються в лікуванні ХОЗЛ.

У нашому дослідженні в усіх хворих на ХОЗЛ був діагностований Q-інфаркт, у той час як у 25% пацієнтів контрольної групи мав місце ІМ без патологічних змін зубця Q (не Q-інфаркт). Пацієнти з ХОЗЛ пізніше звертались за медичною допомогою порівняно з контрольною групою, оскільки розцінювали свій стан як погіршення перебігу ХОЗЛ. Близько третини хворих на ХОЗЛ звернулися за допомогою більше ніж через 24 год від появи перших симптомів ІМ, тоді як усі пацієнти контрольної групи – упродовж першої доби. У перші 2 год звернулися 11,8 і 25% осіб відповідно.

Больовий синдром був присутній у 70,5 та 83,5% випадків відповідно, тоді як частота задишки/ядухи була значно вищою у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ІМ (29,5 vs 8,3%).

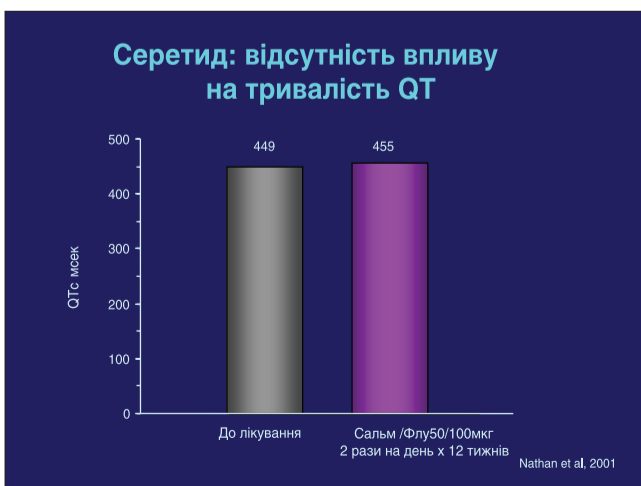


Рис. 1

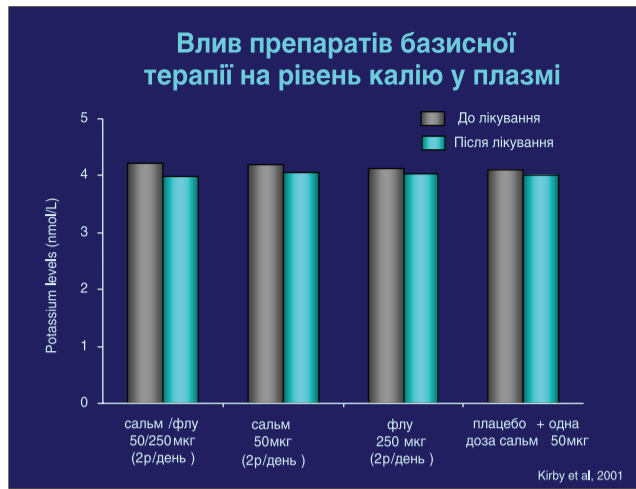


Рис. 2

| | Плацебо (n = 1544) | САЛ (n = 1542) | ФП (n = 1552) | САЛ / ФП (n = 1546) |
|-------------------------|--------------------|----------------|---------------|---------------------|
| Порушення функції серця | 0,113 | 0,114 | 0,102 | 0,087 |
| Кандидоз | 0,022 | 0,017 | 0,086 | 0,072 |
| Дисфонія | 0,004 | 0,005 | 0,017 | 0,028 |

Рис. 3

Ми також проаналізували перебіг захворювання залежно від терапії, яку отримували пацієнти з приводу ХОЗЛ. Зазвичай у разі розвитку ІМ у пацієнта з ХОЗЛ препарати для базисної терапії ХОЗЛ відмінюють, остерігаючись можливих серцево-судинних ускладнень. Однак це помилкова тактика. Пацієнт з ХОЗЛ чи БА, у якого виник ІМ, обов'язково має продовжувати базисну терапію. У тих хворих із поєднанням ХОЗЛ та ІМ, що продовжували приймати препарат Серетид, ЧСС була нижчою, ніж в осіб, у яких базисна терапія після розвитку ІМ не проводилась (80,8±4,5 vs 86,7±5,3 уд/хв). Відомо, що в пацієнтів з ІМ тахікардія є вагомим фактором ризику серцево-судинних ускладнень, тому нормалізація ЧСС у цієї категорії осіб є дуже важливим моментом. У групі Серетиду також була меншою тривалість перебування хворих у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (4,6±3,7 vs 7,8±2,4 днів) й нижчою частота ускладнень (56,8 vs 64,7%) (рис. 4). Необхідно наголосити, що скорочення тривалості перебування хворого в палаті інтенсивної терапії (у нашому дослідженні в середньому на 3 дні) значно зменшує витрати на лікування, адже вартість догляду за хворим у відділенні інтенсивної терапії та терапевтичному відділенні суттєво відрізняється. Проведене нами дослідження підтвердило, що адекватна базисна терапія в пацієнтів із ХОЗЛ, які госпіталізовані з приводу ІМ, підвищує ефективність лікування. Це обов'язково повинні враховувати кардіологи.

Зниження ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на ХОЗЛ на тлі проведення адекватної базисної терапії було продемонстровано також у низці закордонних досліджень. Так, в INSPIRE тривала комбінована базисна терапія ХОЗЛ β₂-агоністами

| Показник | Хворі ХОЗЛ + ГІМ, що отримували базове лікування ХОЗЛ, n=9 | Хворі ХОЗЛ + ГІМ, що не отримували базове лікування ХОЗЛ, n=11 |
|-------------------------------|--|--|
| Середня ЧСС (за добу) | 80,8±4,5 уд/хв | 86,7±5,3 уд/хв |
| Тривалість перебування в БРІТ | 4,6±3,7 днів | 7,8±2,4 днів |
| Частота ускладнень | 56,8% | 64,7% |

Рис. 4

тривалості дії та ІКС призвела до зниження частоти кардіальних подій на 31% і загальної смертності на 56% порівняно з монотерапією тіотропієм (J.A. Wedzicha et al., 2008). Згідно з даними Т.А. Lee (2008), застосування ІКС у пацієнтів із ХОЗЛ асоціюється зі зниженням ризику смерті від ССЗ на 20%. Отже, хворі на ХОЗЛ, які мають супутню серцево-судинну патологію, обов'язково повинні отримувати базисну терапію.

Пацієнтам, які перенесли ІМ, необхідний тривалий прийом β-блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), адже їх використання забезпечує зниження ризику смерті. Однак водночас ці препарати можуть призводити до погіршення функції зовнішнього дихання, тому дуже часто лікарі не призначають їх пацієнтам із ХОЗЛ. Виникає запитання: чи виправданий ризик у разі призначення β-блокаторів та ІАПФ хворим на ХОЗЛ, які перенесли ІМ?

В одному з досліджень проаналізували вплив прийому β-блокаторів на виживаність хворих ХОЗЛ після ІМ. Виявилось, що рівень смертності серед пацієнтів, яким призначали β-блокатори, становив 16,8%, у той час як у групі хворих, які не отримували препарати цієї групи, показник був на рівні 27,8%. Зменшення ризику смерті на фоні застосування β-блокаторів становило 40% (О.Д. Остроумова і співавт., 2003). Безперечно, перевагу необхідно віддавати високоселективним β-блокаторам з мінімально вираженим впливом на β₂-адренорецептори. Низка досліджень продемонструвала, що призначення таких препаратів не призводить до погіршення функції зовнішнього дихання.

ІАПФ також знижують рівень загальної, серцево-судинної смертності та смертності від ІМ в осіб, які перенесли ІМ. Відомо, що одним із побічних ефектів цієї групи препаратів є кашель, що виникає внаслідок гальмування розпаду брадикініну, збільшення синтезу простагландину Е₂, пригнічення деградації нейрокініну А, стимуляції ендогенної субстанції Р та накопичення її в легенях. Проте побоювання лікарів щодо негативного впливу ІАПФ на стан хворого на ХОЗЛ через виникнення кашлю є перебільшеними. Сухий кашель з'являється лише у 5-7% пацієнтів, які приймають препарати цієї групи, і при цьому він майже не впливає на функцію зовнішнього дихання. Альтернативою ІАПФ можуть бути сартани, що викликають кашель лише у 0,3-1% випадків.

Підсумовуючи наведену інформацію, можна дійти таких висновків.

- Поєднання ХОЗЛ та БА з серцево-судинними захворюваннями стає все більш поширеним явищем, що обумовлено як демографічними факторами, так і низкою обтяжливих механізмів, що мають місце в разі ХОЗЛ і БА та негативно впливають на серцево-судинну систему.
- У разі поєднання ХОЗЛ і БА з ІХС та АГ формується низка принципово нових клінічних станів, знання про які й реагування на які здатні суттєво покращити прогноз. Найчастіше хворі на ІМ, що виникає на фоні ХОЗЛ, звертаються за допомогою пізніше, ніж пацієнти з ІМ без ХОЗЛ. Це обумовлено тим, що домінуючі у них задишка/ядуха розцінюються як загострення ХОЗЛ, а не як прояв ІМ.
- Переривання базисного лікування ХОЗЛ у хворих на ІМ призводить до підвищення частоти ускладнень ІМ та збільшення тривалості перебування хворих у палатах інтенсивної терапії. Комбінація сальметерол/флютиказон (Серетид) має суттєві переваги у разі поєднання легеневої та серцево-судинної патології.
- За необхідності застосування β-блокаторів перевагу слід надавати високоселективним препаратам, які рідко призводять до погіршення функції зовнішнього дихання у хворих на ІХС. Широкий спектр сучасних ІАПФ дає змогу обрати такі, що викликають мінімальні побічні ефекти з боку дихальної системи, за необхідності їх можна замінити сартанами.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

SRD/10/UA/04.02.2011/4552

Стаття друкується за підтримки компанії «ГлаксоСмітКляйн»