

АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — прогрессирующее заболевание с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов (главным из которых является курение) [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [3]. В РФ ХОБЛ страдают около 16 млн человек [4]. ХОБЛ является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, это обусловлено не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смертности, в т. ч. среди трудоспособного населения [1, 2].

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры, тиотропия бромид

К числу наиболее эффективных лекарственных средств (ЛС), используемых для терапии стабильного периода ХОБЛ, относятся длительно действующие бронходилататоры (ДДБД). Согласно руководству GOLD, ДДБД более эффективны и удобны, чем короткодействующие бронходилататоры (уровень доказательности А) [1]. Наиболее изученным на сегодня бронходилататором длительного действия у пациентов ХОБЛ является антихолинэргический препарат (АХП) тиотропия бромид (Спирива) [5, 6]. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинэргических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что делает возможным его назначение один раз в сутки. Многочисленные, хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) подтвердили, что длительная поддерживающая терапия тиотропием у больных ХОБЛ приводит к улучшению функциональных легочных показателей, уменьшению легочной гиперинфляции, уменьшению одышки, повышению переносимости физических нагрузок, улучшению качества жизни больных, снижению числа обострений и госпитализаций пациентов ХОБЛ, снижению летальности, а также замедлению прогрессирования заболевания (в некоторых группах пациентов) [5–9].

Достоинством тиотропия бромида является его селективность по отношению к M_1 - и M_3 -холинорецепторам; препарат относится к четвертичным аммониевым соединениям и, как следствие, не абсорбируется со слизистых дыхательных путей, поэтому практически не вызывает системных (атропиноподобных) побочных эффектов [5]. Безопасность тиотропия, как и всего класса АХП, обычно упоминается как важное преимущество препарата [5–9].

Несмотря на это, в течение последних лет стали активно обсуждаться вопросы сердечно-сосудистой безопасности

терапии АХП, в т. ч. и тиотропием [10]. На чем основаны эти дискуссии? И так ли это на самом деле? В данной статье мы проанализируем данные о сердечно-сосудистых рисках (и безопасности) длительной поддерживающей терапии тиотропием (в виде препарата Спирива Хандихалер).

■ ДАННЫЕ О ТОМ, ЧТО АХП ПОВЫШАЮТ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Все сомнения о возможных сердечно-сосудистых рисках при приеме тиотропия были индуцированы в основном двумя работами, опубликованными в 2008 г.: метаанализом Singh и кол. [11] и ретроспективным исследованием «случай — контроль» Lee и кол. [12].

Метаанализ Singh и кол. был специально посвящен риску развития сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных ХОБЛ, принимающих АХП [11]. В метаанализ были включены только РКИ, в которых пациенты принимали АХП (тиотропий или ипратропий) не менее 30 дней. Контрольная группа включала больных ХОБЛ, которые принимали либо плацебо, либо препараты сравнения (ингаляционные β_2 -агонисты или комбинации с β_2 -агонистами). Кроме того, во всех исследованиях должны были быть представлены данные о развитии таких СССР, как острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт или сердечно-сосудистая смерть больных. Всего в конечный анализ было включено 17 РКИ (12 с тиотропием и 5 с ипратропием), которые удовлетворяли всем требуемым критериям, в общей сложности в метаанализ было включено 14 783 пациентов, из которых 7 472 принимали АХП, а 7 311 — плацебо (8 исследований) или препараты сравнения (салметерол — 6 исследований, салметерол/флутиказон — 1 исследование и сальбутамол — 1 исследование). Пять исследований были долгосрочными (от 6 месяцев до 5 лет) и 12 исследований были краткосрочными (от 6 недель до 6 месяцев). Средний ОФВ₁ у пациен-

тов во всех исследованиях составлял < 50% (лишь в одном РКИ ОФВ₁ был равен 75%).

По данным авторов, ингаляционные АХП значительно повышали риск наступления комбинированного события, включавшего ОИМ, инсульт или сердечно-сосудистую смерть (1,8 vs 1,2% для контроля; относительный риск [ОР] 1,58 [95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,21–2,06], $p < 0,001$). Ингаляционные АХП также повышали риск развития ОИМ (1,2 vs 0,8% для контроля; ОР 1,53 [95% ДИ 1,05–2,23], $p = 0,03$) и риск развития сердечно-сосудистых смертей (0,9 vs 0,5% для контроля; ОР 1,80 [95% ДИ 1,17–2,77], $p = 0,008$), но не приводили к достоверному повышению риска развития инсульта (0,5 vs 0,4% для контроля; ОР 1,4 [95% ДИ 0,81–2,62], $p = 0,20$) или риска летальности от всех причин (2,0 vs 1,6% для контроля; ОР 1,26 [95% ДИ 0,99–1,61], $p = 0,06$). Неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты АХП были отмечены только в долгосрочных исследованиях (ОР 1,73; $p < 0,001$), но не в краткосрочных (ОР 1,16; $p = 0,60$).

Как оказалось, при выполнении метаанализа Singh и кол. был допущен ряд серьезных нарушений, что поставило под сомнение обоснованность его выводов [13]. Так, данный метаанализ объединил как плацебо-контролируемые исследования, так и исследования с активным контролем. В двух из включенных исследований были допущены ошибки по числу включенных пациентов и числу развившихся побочных эффектов. Одно из исследований было включено в метаанализ дважды, что привело к двойному учету около 1 000 пациентов. Кроме того, метаанализ также не учел различий по экспозиции пациентов к терапии и по числу пациентов, выбывших из исследований досрочно. В большинстве исследований больные, досрочно выбывшие из протокола, чаще всего принимали плацебо. И наконец, значительная когорта больных (около 6 000) данного метаанализа была привнесена всего одним исследованием — Lung Health Study (LHS) [14]. Действительно, в LHS число сердечно-сосудистых смертей было выше у пациентов, бросивших курить и принимавших ингаляционный АХП ипратропий ($p = 0,027$). Однако исследователи LHS не смогли продемонстрировать убедительную взаимосвязь между приемом ипратропия и неблагоприятными ССС. Ретроспективный анализ показал, что большинство сердечно-сосудистых смертей в LHS было отмечено у пациентов с плохим комплаенсом к ингаляционному ипратропию. Авторы исследования LHS сделали заключение, что, несмотря на более высокий риск коронарных и ССС и смертей на фоне приема ипратропия, невозможно было доказать или опровергнуть взаимосвязь этих событий с приемом ипратропия, кроме того, авторы предложили провести более детальное изучение механизмов такой взаимосвязи.

Еще одной обсуждаемой работой является исследование «случай — контроль» Lee и кол., основанное на когорте пациентов ХОБЛ из базы администрации ветеранов США (US Veterans Administration) [12]. Задачей данного исследования являлось изучение ассоциации между приемом респираторных лекарственных препаратов и риском смерти (сердечно-сосудистой и респираторной) в большой популяции больных

с известным диагнозом ХОБЛ. К «случаям» были отнесены все смерти пациентов от сердечно-сосудистых, респираторных и смешанных причин, а к «контролю» — живущих пациентов (в соотношении 1:10), соответствующих «случаям» по полу, возрасту, региону и времени диагноза ХОБЛ. Респираторные препараты включали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), ипратропий, длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА), теофиллины и короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА). В исследование были включены 32 130 пациентов, умерших от перечисленных причин, и 320 501 пациент как «контроль».

Согласно результатам данного исследования прием ИГКС и ДДБА по сравнению с КДБА или отсутствием терапии был ассоциирован со снижением летальности от всех причин, прием ипратропия — с повышением летальности от всех причин, а прием теофиллинов не оказывал существенного эффекта на летальность. После внесения поправок отношения шансов (ОШ) для летальности от всех причин были 0,80 [95% ДИ 0,78–0,83] для ИГКС, 0,92 [95% ДИ 0,88–0,96] для ДДБА, 1,05 [95% ДИ 0,99–1,10] для теофиллина и 1,11 [95% ДИ 1,08–1,15] для ипратропия.

■ Длительная терапия АХП, в частности тиотропием, у больных ХОБЛ не только не повышает риск развития ССС, но и приводит к снижению этого риска, общей летальности и сердечно-сосудистой летальности.

Риск летальности от сердечно-сосудистых причин достоверно снижался при приеме ИГКС (ОШ 0,80 [95% ДИ 0,72–0,88]), и не менялся при приеме ДДБА (ОШ 0,97 [95% ДИ 0,84–1,11]) и теофиллинов (ОШ 1,16 [95% ДИ 0,99–1,37]). Терапия ипратропием повышала риск сердечно-сосудистых смертей (ОШ 1,34 [95% ДИ 1,22–1,47]). Кроме того, анализ показал, что прием теофиллинов (ОШ 1,40 [95% ДИ 1,25–1,57]) и ипратропия (ОШ 1,27 [95% ДИ 1,19–1,36]) значительно повышал комбинированный риск от респираторных и сердечно-сосудистых причин.

Полученные данные касались только АХП короткого действия — ипратропия, а не тиотропия. Кроме того, их очень сложно трактовать, т. к. ретроспективный дизайн исследования не может учитывать, например, такие факторы, как тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания и др., которые могли повлиять на полученные результаты (повышение летальности могло быть связано не с назначением препаратов, а с более тяжелым течением заболевания) [10]. О качестве выводов исследования Lee и кол. может судить и такой факт. Буквально через год после обсуждаемого исследования эта же группа авторов на основе той же когорты пациентов получила прямо противоположные результаты: добавление АХП (на этот раз тиотропия) к терапии ИГКС/ДДБА приводило к снижению риска летального исхода пациентов ХОБЛ (ОШ 0,60, [95% ДИ 0,45–0,79]) [15].

■ ДАННЫЕ О ТОМ, ЧТО ТИОТРОПИЙ НЕ ПОВЫШАЕТ ИЛИ СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Примечательно, что в большинстве доступных в настоящее время работ было показано, что у больных ХОБЛ прием титотропия бромидом не повышает риск ССС, или даже наоборот — снижает риск ССС, сердечно-сосудистую и общую летальность.

В популяционном когортном исследовании de Luise и кол., основанном на базе данных здравоохранения Дании и включавшем 2 870 больных ХОБЛ, принимавших титотропий, и 7 773 больных ХОБЛ группы контроля, были проанализированы все причины смерти больных за 6 лет наблюдения [16]. Оказалось, что прием титотропия был ассоциирован с достоверным снижением риска смерти больных ХОБЛ от всех причин (ОР 0,77 [95% ДИ 0,65—0,91]), при этом не было отмечено повышения риска смерти больных от сердечной недостаточности (ОР 0,84 [95% ДИ 0,41—1,75]) или ОИМ (ОР 1,25 [95% ДИ 0,49—3,17]).

Влиянию титотропия на летальность больных ХОБЛ от всех причин было посвящено популяционное когортное исследование Gershon и кол., проведенное в Канаде [17]. В исследование были включены 7 218 больных ХОБЛ старше 65 лет, длительность наблюдения составляла 180 дней после выписки больных из стационара. За период наблюдения умерло 1 046 (14,5%) больных ХОБЛ. Риск развития летальных исходов у больных, получавших титотропий, был на 20% меньше, чем у больных, принимавших ДДБА (ОР 0,80 [95% ДИ 0,70—0,93]).

Метаанализ Salpeter и кол., объединивший результаты 22 РКИ с участием больных ХОБЛ (n = 16 276), показал, что АХП (ипратропий и титотропий) уменьшают частоту тяжелых обострений ХОБЛ на 33%, а респираторную смертность на 73% по сравнению с плацебо [18]. Абсолютное снижение риска

респираторной смерти при применении АХП составило 0,36% в год.

Метаанализ Kesten и кол., выполненный на основе 26 РКИ, в которых изучалась эффективность титотропия в виде порошкового ингалятора Хандихалер (17 014 пациентов ХОБЛ), был посвящен оценке безопасности терапии титотропием [19]. Терапия титотропием была ассоциирована с пониженным риском развития всех побочных эффектов (данные представлены в виде различия доли осложнений на 100 пациенто-лет): —17,5 [–22,9, –12,2], серьезных побочных эффектов: —1,41 [–2,81, –0,00] и фатальных событий: —0,63 [–1,14, –0,12]. Примечательно, что терапия титотропием приводила также и к снижению риска ССС: —0,79 [–1,48, –0,09].

Наиболее надежными данными о связи между приемом титотропия и ССС являются результаты крупнейшего на сегодня исследования, посвященного эффективности медикаментозной терапии у больных ХОБЛ, — исследования UPLIFT (Understanding Potential Long-term impacts on Function with Tiotropium — Понимание потенциального долговременного воздействия на функцию титотропия) [20]. Исследование имело рандомизированный контролируемый двойной слепой дизайн, продолжалось 4 года, в нем участвовали 490 исследовательских центров из 37 стран мира, и в общей сложности в него было включено 5 993 больных ХОБЛ. Все пациенты ХОБЛ в течение 4 лет получали либо титотропий 18 мкг 1 раз в сутки (2 986 больных), либо плацебо (3 006 больных). Дизайн исследования был максимально приближен к условиям «реальной жизни», т. е. пациентам, участвовавшим в исследовании, разрешался прием любых препаратов (включая ИГКС, ДДБА и теофиллины, за исключением АХП).

В исследовании UPLIFT было отмечено достоверное уменьшение риска развития ССС во время терапии титотропием (табл. 1). Общее число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений было достоверно меньше на фоне

Таблица 1. Распространенность серьезных нежелательных эффектов (на 100 пациенто-лет) с частотой > 1% в любой группе лечения* в исследовании UPLIFT [Tashkin et al., 2008]

	Титотропий (n = 2 986)	Контроль (n = 3 006)	Отношение рисков (Т/К)	95% ДИ
Сердечно-сосудистая система	3,56	4,21	0,84	0,73—0,98†
Стенокардия	0,51	0,36	1,44	0,91—2,26
Фибрилляция предсердий	0,74	0,77	0,95	0,68—1,33
Сердечная недостаточность	0,61	0,48	1,25	0,84—1,87
Хроническая сердечная недостаточность	0,29	0,48	0,59	0,37—0,96†
Ишемическая болезнь сердца	0,21	0,37	0,58	0,33—1,01
Инфаркт миокарда	0,69	0,97	0,71	0,52—0,99†
Дыхательная система (нижние отделы)	11,32	13,47	0,84	0,77—0,92†
Бронхит	0,37	0,31	1,20	0,73—1,98
Обострение ХОБЛ	8,19	9,70	0,84	0,76—0,94†
Одышка	0,38	0,62	0,61	0,40—0,94†
Пневмония	3,28	3,46	0,95	0,81—1,11
Дыхательная недостаточность	0,90	1,31	0,69	0,52—0,92†

* Кроме рака легких (различные сроки); † p < 0,05.



Глобальное исследование
в области ХОБЛ

**СПИРИВА® продемонстрировала
долгосрочное положительное влияние
на клиническое течение ХОБЛ, по данным
4-х летнего глобального исследования UPLIFT®^{2,3†}:**

- ▶ Стойкое улучшение функции легких и повышение качества жизни
- ▶ Снижение риска обострений и связанных с ними госпитализаций
- ▶ Влияние на смертность

**Назначайте СПИРИВУ® раньше и помогайте
вашим пациентам сохранить более активный
образ жизни^{1,2,3}**



РАННЕЕ НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ

**сохранение активного
образа жизни завтра**

* Изучение долгосрочного влияния тиотропия на функцию легких

† Первичные точки оценки степени снижения функции легких (пре- и постбронходилатационный ОФВ1), были статистически не достоверны. Вторичные конечные точки включали оценку: улучшения функции легких и качества жизни, частоты обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, а так же смертности.

Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary. Updated 2007. <http://www.goldcopd.com>. Accessed September 5, 2008.
2. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT® (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:1543-1554.
3. Авдеев С.Н., Результаты глобального исследования UPLIFT: Влияние тиотропия на течение ХОБЛ, Справочник поликлинического врача, 2008, №14-15, стр.30-35.



Представительство компании Pfizer в России
123317, Москва, Пресненская наб., д.10
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 2875000
Факс: +7 (495) 2875300



**Boehringer
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 5
Тел.: +7 (495) 544 50 44
Факс: +7 (495) 544 56 20

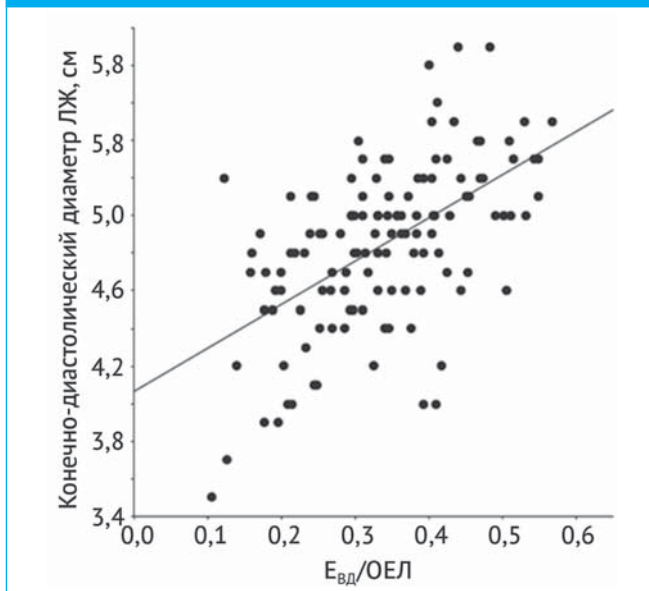
SPIRIVA®
(tiotropium)



Жизнь. Продолжение следует.

Имеются противопоказания, проконсультируйтесь у врача.
Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по
применению препарата. Препарат СПИРИВА® разработан компанией Boehringer
Ingelheim, его продвижение осуществляют компании Pfizer и Boehringer Ingelheim.
Рег. номер: П №014410/01 от 19.11.2007. Отпечатано в России, SP-1-2009. На правах рекламы.

Рисунок 1. Легочная гиперинфляция при ХОБЛ приводит к уменьшению размеров камер сердца и диастолической дисфункции [Watz et al., Chest, 2010]



приема тиотропия — ОР 0,84 [95% ДИ 0,73—0,98]. ОИМ развился у 67 больных, принимавших тиотропий, и у 85 пациентов, принимавших плацебо (ОР 0,73 [95% ДИ 0,53—1,00]), инсульт был отмечен у 82 больных группы тиотропия и у 80 пациентов группы плацебо (ОР 0,95 [95% ДИ 0,70—1,29]). Необходимо также отметить, что прием тиотропия позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности (ОР 0,69 [95% ДИ 0,52—0,92]).

Исследование UPLIFT продемонстрировало, что длительная терапия тиотропием не только не повышала риск летальности от сердечно-сосудистых событий, а даже уменьшала этот риск (ОР 0,73 [95% ДИ 0,56—0,95]). Во время исследования фатальные эпизоды были отмечены у 381 пациента (12,8%) в группе тиотропия и у 411 больных (13,7%) — в группе плацебо (снижение риска летальности на 16%, ОР 0,84 [95% ДИ 0,73—0,97], $p < 0,05$). При изучении всех включенных в исследование пациентов (intent-to-treat analysis), т. е. получивших хотя бы одну дозу препарата, вне зависимости от выбывания из исследования, во время периода исследования (на 1 440 день) ОР летального исхода составило 0,87 [95% ДИ 0,72—0,99], $p < 0,05$).

Oba и кол. провели повторный анализ исследований, включенных в метаанализ Singh и кол., с учетом результатов исследования UPLIFT [13]. В новом метаанализе Oba и кол. устранили все ошибки и недостатки предыдущего (т. е. написанного Singh и кол.). В переработанном анализе комбинированный риск событий (включающий ОИМ, инсульт или сердечно-сосудистую смерть) у пациентов, принимающих тиотропий, не отличался от такового у пациентов контрольной группы (ОР 1,00 [95% ДИ 0,88—1,13], $p = 0,97$). Кроме того, при анализе долгосрочных исследований Oba и кол. также показали, что прием тиотропия не повышает комбинированный риск событий (ОР 1,00 [95% ДИ 0,88—1,10], $p = 0,96$).

Относительно недавно эксперты FDA опубликовали заключение, основанное на комплексном анализе всех исследований, изучавших эффективность тиотропия у больных ХОБЛ. Согласно данному заключению в настоящее время нет оснований считать, что терапия тиотропием в виде ингалятора Хандихалер приводит к повышенному риску инсульта, сердечных событий или летального исхода [21].

Самым полным на сегодня является недавно выполненный метаанализ Celli и кол., основанный на всех РКИ ($n = 30$), посвященных применению тиотропия у больных ХОБЛ ($n = 19\,545$) [22]. Частота развития всех летальных случаев для терапии тиотропием составила 3,44, для плацебо — 4,10 на 100 пациенто-лет (ОР 0,88 [95% ДИ 0,77—0,999]). У больных, принимавших тиотропий, достоверно реже развивались CCC: 2,15 против 2,67 (плацебо) на 100 пациенто-лет (ОР 0,83 [95% ДИ 0,71—0,98]) и фатальные CCC: 0,91 против 1,24 (плацебо) на 100 пациенто-лет (ОР 0,77 [95% ДИ 0,60—0,98]). Для всех случаев ОИМ, сердечной недостаточности и инсульта ОР были 0,78 [95% ДИ 0,59—1,02], 0,82 [95% ДИ 0,69—0,98] и 1,03 [95% ДИ 0,79—1,35] соответственно.

Недавно Short и кол. были представлены данные о влиянии терапии тиотропием на выживаемость пациентов ХОБЛ, полученные в ретроспективном анализе базы данных Национальной службы здоровья Шотландии [23]. Авторы сравнивали исходы больных, получавших терапию ИГКС/ДДБА ($n = 996$) и терапию тиотропием и ИГКС/ДДБА ($n = 1\,857$), средний период наблюдения составил 4,65 года. Оказалось, что добавление тиотропия к терапии ИГКС/ДДБА сопровождалось снижением летальности пациентов ХОБЛ на 35% (ОР 0,65 [95% ДИ 0,57—0,75], $p < 0,001$). Кроме того, субгрупповой анализ, учитывавший причины летальности пациентов, показал, что терапия тиотропием приводила к снижению летальности от респираторных причин на 30% (ОР 0,70 [95% ДИ 0,57—0,84]) и от сердечно-сосудистых причин — на 51% (ОР 0,49 [95% ДИ 0,33—0,73]).

■ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СНИЖЕНИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ПРИЕМЕ ТИОТРОПИЯ

Каким образом прием длительно действующих бронхолитиков, например тиотропия, может снизить риск сердечно-сосудистых событий? В настоящее время получены надежные доказательства о взаимосвязи между уровнем легочной гиперинфляции и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) у больных ХОБЛ. Так, Watz и кол. показали, что по мере утяжеления ХОБЛ наблюдается уменьшение размеров камер сердца [24]. В целом были выявлены умеренные корреляционные связи между размерами камер сердца и функциональными легочными показателями, однако наиболее сильные корреляционные связи были обнаружены между индексами легочной гиперинфляции и размерами камер ЛЖ. Так, коэффициент корреляции между одним из наиболее значимых параметров легочной гиперинфляции — отношением емкости вдоха к общей емкости легких ($E_{Вд}/ОЕЛ$) и конечно-диастолическим диаметром ЛЖ составил 0,56 ($p < 0,001$) (рис. 1). $E_{Вд}/ОЕЛ$ являлся независимым предиктором размеров камер сердца

после поправок на площадь поверхности тела. У больных с $E_{ВД}/ОЕЛ \leq 0,25$ (т. е. с более выраженной легочной гиперинфляцией) наблюдалось значительное нарушение диастолического наполнения ЛЖ и выраженное нарушение индекса Tei по сравнению с пациентами с $E_{ВД}/ОЕЛ > 0,25$. Кроме того, авторы показали, что нарушение диастолической функции ЛЖ являлось независимым предиктором физической выносливости больных (по результатам шагового теста).

Vassaux и кол. продемонстрировали у пациентов ХОБЛ значительную корреляцию между $E_{ВД}/ОЕЛ$ и кислородным пульсом в покое ($r = 0,46$; $p < 0,001$) (кислородный пульс является неинвазивным и надежным методом оценки ударного объема и функции ЛЖ) [25]. У больных ХОБЛ с $E_{ВД}/ОЕЛ \leq 0,25$ было отмечено значительное уменьшение кислородного пульса и снижение переносимости физических нагрузок по сравнению с пациентами с $E_{ВД}/ОЕЛ > 0,25$ или со здоровыми добровольцами, т. е. легочная гиперинфляция приводит к ухудшению функции ЛЖ.

В то же время в нескольких работах продемонстрировано, что уменьшение легочной гиперинфляции, например в результате хирургической редукции легочного объема, позволяет уменьшить повышенное диастолическое давление в полости ЛЖ и давление заклинивания легочной артерии, т. е. улучшить диастолическую функцию ЛЖ [26, 27]. Терапия эффективными длительно действующими бронхолитиками (тиотропиум), приводя к уменьшению легочной гиперинфляции [28], т. е. к фармакологической редукции легочного объема, также позволяет улучшить диастоличе-

скую функцию ЛЖ и, таким образом, уменьшить риск развития ССС.

Кроме того, возможно и не прямое влияние терапии тиотропиумом на сердечно-сосудистые осложнения. Например, хорошо известно, что обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний, а также повышают риск ССС (ОИМ и инсульт) более чем в 2 раза, особенно в первые 5 дней обострения [29]. Так как длительная поддерживающая терапия тиотропиумом приводит к достоверному снижению числа обострений ХОБЛ (на 14–52%) [20, 30–32], то, соответственно, может привести и к уменьшению риска ССС.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время есть все основания полагать, что длительная терапия АХП, в частности тиотропиумом, у больных ХОБЛ не только не повышает риск развития ССС, но и приводит к снижению этого риска, общей летальности и сердечно-сосудистой летальности. Потенциальные механизмы снижения риска ССС на фоне терапии тиотропиумом могут быть связаны с уменьшением легочной гиперинфляции, что в свою очередь приводит к улучшению диастолической функции ЛЖ, а также со снижением риска развития обострений ХОБЛ, что также опосредованно может вести к снижению сердечно-сосудистой летальности больных ХОБЛ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org/.
2. Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932–946.
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741–50.
4. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М.: Медицинская книга, 2001.
5. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacotherapy 2003; 23: 183–189.
6. Tashkin D.P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. Curr Opin Pulm Med 2010; 16: 97–105.
7. Olin J.L. Tiotropium: An inhaled anticholinergic for chronic obstructive pulmonary disease. Am J Health-Syst Pharm 2005; 62: 1263–9.
8. Gross N.J. Chronic obstructive pulmonary disease: an evidence-based approach to treatment with a focus on anticholinergic bronchodilation. Mayo Clin Proc 2008; 83: 1241–1250.
9. Heredia J.L. Tiotropium bromide: an update. The Open Respiratory Medicine Journal 2009; 3: 43–52.
10. Hilleman D.E., Malesker M.A., Morrow L.E., Schuller D. A systematic review of the cardiovascular risk of inhaled anticholinergics in patients with COPD. Int J COPD 2009; 4: 253–263.
11. Singh S., Loke Y.K., Furberg C.D. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300: 1439–1450.
12. Lee T.A., Pickard A.S., Au D.H., Bartle B., Weiss K. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. Ann Int Med 2008; 149: 380–389.
13. Oba Y., Zaza T., Thameem D.M. Safety, tolerability, and risk benefit analysis of tiotropium in COPD. Int J COPD 2008; 3: 575–584.
14. Anthonisen M.N.R., Connett J.E., Enright P.F. et al. Hospitalization and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 333–339.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.