

Особенности бронхолитической терапии у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Н.Н. Мещерякова

Сочетание легочной патологии с **сердечно-сосудистыми заболеваниями** (ССЗ) является достаточно частым, и особенно это касается **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ). Сочетание ХОБЛ и ССЗ в первую очередь обусловлено наличием общих факторов риска, таких как курение и возраст больного. В многочисленных международных исследованиях показана взаимосвязь ХОБЛ с ССЗ: так, около 50% больных ХОБЛ старше 50 лет страдают ССЗ – ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью [1–3].

Как ХОБЛ, так и ССЗ могут вызывать диспноэ, поэтому при сочетанной патологии не всегда просто определить, какое из заболеваний стало причиной появления или усиления одышки и требует вмешательства в первую очередь. Кроме того, обострение ХОБЛ посредством гипоксемии и повышенной работы дыхания может оказывать неблагоприятное влияние на уже поврежденный миокард, а сердечная недостаточность, в свою очередь, может ухудшать газообмен и гипоксию тканей. Существенным механизмом влияния ХОБЛ на ССЗ является гипервоздушность легких: возросший объем легких подвергает компрессии сердце, неблагоприятно действуя на гемодинамику.

ХОБЛ часто ассоциирована с риском нарушений сердечного ритма (наджелудочковых или желудочковых), что подтверждается данными многочисленных исследований. В одном из исследований на протяжении 13 лет под наблюдением находилось около 20 000 человек, при этом внезапная смерть регистрировалась вдвое чаще у больных ХОБЛ. Из этого можно заключить, что сердечные аритмии служат важным фактором риска летального исхода во время обострения ХОБЛ.

Таким образом, и сердечно-сосудистая патология существенно влияет на течение ХОБЛ, и обострение ХОБЛ, в свою очередь, часто приводит к нарушению функции сердца [4].

Наталья Николаевна Мещерякова – канд. мед. наук, ст. научн. сотр. лаборатории гуманитарных исследований НИИ пульмонологии Росздрав.

Еще один важный аспект при сочетании патологии легких и сердечно-сосудистой системы – безопасность бронхолитической терапии, прежде всего, ингаляционных β_2 -агонистов. Стимуляция этими препаратами β_2 -адренорецепторов миокарда может увеличивать потребность миокарда в кислороде (вследствие положительных инотропного и хронотропного эффектов), а также вызывать развитие нарушений ритма. Положительный хронотропный эффект может иметь следствием укорочение диастолы со снижением перфузии коронарных артерий. Увеличение потребности миокарда в кислороде и неэффективность гемодинамики приводят к усугублению гипоксемии. Поэтому вопрос о безопасности применения β_2 -агонистов при сочетанной сердечно-сосудистой патологии столь актуален [5].

Особенности β_2 -агониста длительного действия формотерола

Эксперты GOLD (Глобальной инициативы по ХОБЛ) рекомендуют применять β_2 -агонисты **длительного действия** (ДД) начиная со среднетяжелой стадии ХОБЛ. В многочисленных исследованиях было показано, что применение β_2 -агонистов ДД (в частности, формотерола) снижает интенсивность диспноэ (уровень доказательности А), которое является общим симптомом у больных с ХОБЛ и ССЗ [6]. При приеме **формотерола** происходит оптимизация вентиляционно-перфузионных отношений, улучшается мукоцилиарный транспорт, уменьшается отек слизистых оболочек бронхов. Обладая высокой терапевтической эффективностью в отношении бронхиальной проходимости и снижения гипервоздушности, формотерол оказывает существенное положительное влияние на условия функционирования сердечно-сосудистой системы. Степень этого позитивного влияния значительно превосходит его потенциальные нежелательные кардиальные эффекты, которые могут проявляться при дозах, значительно превышающих средние терапевтические. Поэтому β_2 -агонисты ДД могут с успехом применяться у больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ [3].

Важнейшее место в терапии среднетяжелой и тяжелой **бронхиальной астмы** (БА) в последней версии междуна-

АТИМОС

формотерол 12 мкг/доза; 100 доз
β₂-агонист длительного действия

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХОБЛ

ЕДИНСТВЕННЫЙ ФОРМОТЕРОЛ

в виде дозированного
аэрозольного
ингалятора

Свобода дыхания!

- действует быстро и эффективно
- прост и удобен в использовании



ООО "КЪЕЗИ Фармасьютикалс"
101509, г. Москва, ул. Лесная, д. 43, офис 701
Тел.: (495) 967 12 12, факс: (495) 967 12 11

родного руководства по лечению БА (GINA-2006) отводится комбинации β₂-агонистов ДД и **ингаляционных глюкокортикостероидов** (ИГКС). Добавление β₂-агонистов ДД к низким, средним и высоким дозам ИГКС улучшает контроль БА (благодаря синергизму действия на молекулярном и рецепторном уровне противовоспалительный эффект дости-

гается меньшими дозами ИГКС). Анализ данных клинических исследований показал, что добавление β₂-агонистов ДД к различным дозам ИГКС обеспечивает более выраженный эффект, чем удвоение дозы ИГКС, в отношении симптомов БА, функции внешнего дыхания и потребности в препаратах для облегчения симптомов. Отличительной особенностью формотерола является быстрое начало действия, что весьма важно для больных БА [7].

У больных БА и особенно ХОБЛ часто имеются изменения со стороны не только системы дыхания, но и других органов и систем, прежде всего, сердечно-сосудистой. Поэтому контроль безопасности применения β₂-агонистов должен включать мониторинг ЭКГ (в первую очередь, длительности интервала QT), а также уровней калия и глюкозы в сыворотке крови. Для снижения риска нежелательных эффектов необходимо точное соблюдение рекомендованных доз и использование высокоэффективных средств доставки лекарств.

Сравнительная безопасность различных ингаляционных устройств формотерола

Наиболее распространенным средством ингаляционной доставки формотерола в настоящее время являются **порошковые ингаляторы** (ПИ). ПИ активируются вдохом пациента и обеспечивают более стабильную доставку препарата в легкие, чем **дозированные аэрозольные ингаляторы** (ДАИ); кроме того,

ПИ не содержат пропеллента. Однако для активации некоторых ПИ необходимо значительное инспираторное усилие, которое не могут создать пациенты с тяжелой патологией дыхательных путей, а использование ДАИ более привычно для многих пациентов и не требует для активации ингалятора таких усилий. Эти факторы, а также запреще-

ние Монреальским протоколом использования в качестве пропеллента фреонов послужили предпосылками для разработки **Атимоса** – бесфреонового ДАИ формотерола на основе пропеллента гидрофторалкана-134а (ГФА) и технологии Модулит.

Эффективность ингаляционных препаратов (в частности, в виде ДАИ) определяется физическими характеристиками образуемого аэрозоля. Размер частиц и скорость струи аэрозоля на выходе из устройства определяют количество препарата, которое достигает своей точки приложения в легких, т.е. существенно влияют как на клиническую эффективность, так и на переносимость. **Технология Модулит**, используемая при производстве Атимоса, позволяет достигать заданных характеристик аэрозоля, который создают ДАИ на основе ГФА. Это обеспечивается путем тонкой подстройки параметров, к которым относятся состав и количество дополнительных растворителей и нелетучих компонентов раствора, геометрия устья активатора, объем и давление пропеллента. В результате в ДАИ-ГФА с технологией Модулит увеличивается доля респираторных частиц аэрозоля размером 1,1–4,7 мкм, которые попадают в бронхи, по сравнению с фреонсодержащими ДАИ, где основная масса частиц аэрозоля из-за их большего размера оседает в верхних дыхательных путях.

Вопрос об эквивалентности действия формотерола в виде ДАИ-ГФА и ПИ изучался в ряде исследований. Во Франции было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное плацебоконтролируемое исследование сравнительной эффективности у больных БА разовой дозы 12 мкг формотерола в виде ДАИ-ГФА (Атимос) и формотерола в виде ПИ Аэролайзер [8]. И формотерол ПИ, и формотерол ДАИ превосходили плацебо по 12-часовой динамике объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Данное исследование показало, что разовая доза формотерола ДАИ эквивалентна разовой дозе формотерола ПИ: за 12-часовой период наблюдения формотерол ДАИ улучшил показатели функции внешнего дыхания в той же степени, что и формотерол ПИ. Медиана времени до начала бронхорасширяющего эффекта формотерола в случае ДАИ была меньше (5 мин), чем при использовании ПИ (7,5 мин). Средняя величина максимальной бронходилатации была одинаковой при использовании обоих ингаляторов формотерола, а длительность бронходилатации (время поддержания ОФВ₁ на уровне, превышающем исходный на 12%) оказалась при использовании ДАИ большей, нежели при использовании ПИ. Улучшение функции внешнего дыхания сохранялось дольше 720 мин после ингаляции формотерола с помощью ДАИ у 51% больных, а после применения ПИ – у 33%.

Ни один из пациентов, участвовавших в исследовании, после ингаляции формотерола не отмечал таких нежелательных эффектов, как тремор рук, нарушения сна, мышечные судороги, тошнота или аллергические реакции. В течение 12 ч после ингаляции формотерола через каждое из устройств не обнаруживалось клинически значимо-

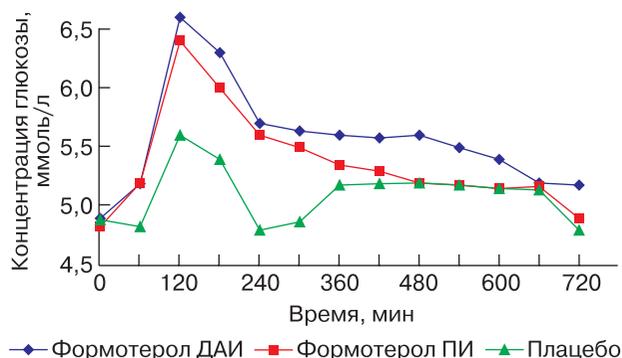


Рис. 1. Динамика концентрации глюкозы в сыворотке в течение 12 ч после ингаляции препаратов.

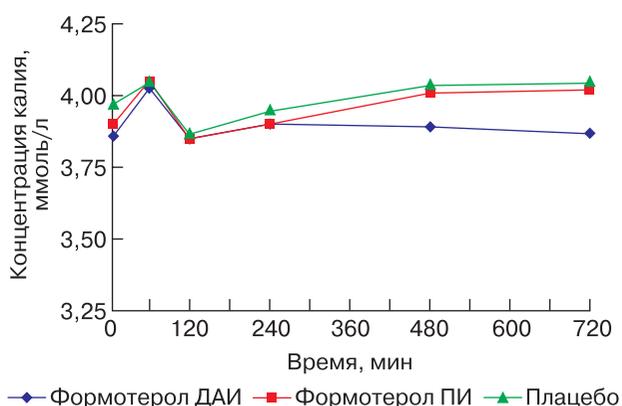


Рис. 2. Динамика концентрации калия в сыворотке в течение 12 ч после ингаляции препаратов.

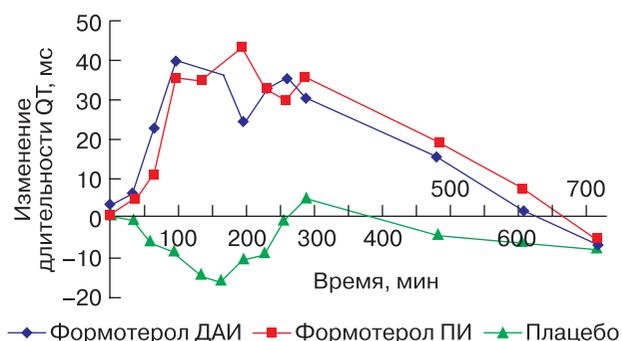


Рис. 3. Изменение длительности интервала QT после ингаляции формотерола (ДАИ или ПИ, кумулятивная доза 12, 24, 48, 96 мкг) или плацебо.

го влияния на систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), длительность комплекса QRS, интервалов PR и QT.

Концентрация глюкозы в сыворотке во всех терапевтических группах колебалась во времени, поскольку после ингаляции препаратов пациенты принимали небольшое количество пищи. Повышение гликемии по сравнению с

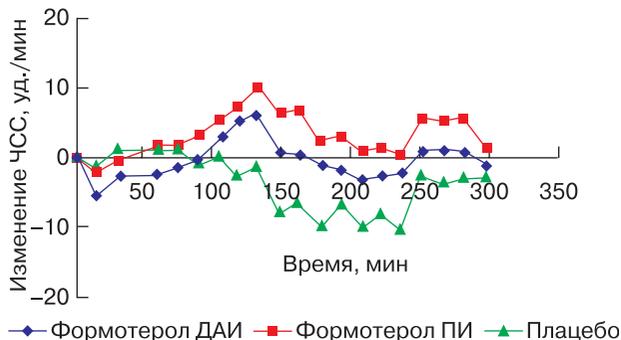


Рис. 4. Изменение ЧСС после ингаляции формотерола (ДАИ или ПИ, кумулятивная доза 12, 24, 48, 96 мкг) или плацебо.

плацебо достигало уровня статистической значимости через 2 и 4 ч после ингаляции любой из форм активного препарата (рис. 1). Уровень калия в сыворотке также колебался с течением времени во всех группах, но без статистически значимых различий между тремя терапевтическими группами (рис. 2).

При оценке сердечно-сосудистой безопасности оказалось, что по влиянию на интервал QT оба препарата формотерола сравнимы с плацебо и в терапевтических дозах значимо не изменяют продолжительность интервала QT

(рис. 3). Формотерол ДАИ-ГФА (Атимос) достоверно не отличается по влиянию на интервал QT от формотерола ПИ. Аналогичная картина наблюдается в отношении влияния препаратов на ЧСС: достоверных изменений ЧСС не было обнаружено во всех трех группах (рис. 4).

Таким образом, формотерол в виде ДАИ с пропеллентом ГФА (Атимос) сопоставим по эффективности и безопасности с ПИ формотерола. Более того, бронхорасширяющее действие Атимоса развивается несколько быстрее (медиана 5 мин), чем формотерола в виде ПИ (медиана 7 мин), а его длительность больше. Отсутствие клинически значимых нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании в терапевтических дозах позволяет рекомендовать Атимос к применению у пациентов с сочетанием легочной и сердечно-сосудистой патологии.

Список литературы

1. Kachel R.G. // Chest. 1978. V. 74. № 3. P. 286.
2. Reynolds R.J. et al. // J. Respir. Dis. 1982. V. 3. P. 41.
3. Айсанов З.П. и др. // Пульмонология. 2006. № 2. С. 68.
4. Fuso L. et al. // Amer. J. Med. 1995. V. 98. P. 272.
5. Salpeter S.R. et al. // Chest. 2004 V. 125. № 6. P. 2309.
6. Au D.H. et al. // Chest. 2002. V. 121. № 3. P. 946.
7. Княжеская Н.П. // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 10. С. 76.
8. Bousquet J. et al. // Respiration. 2005. V. 72. Suppl. 1. P. 6. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832.