

Пациент с хронической обструктивной болезнью легких: взгляд кардиолога

Г.П. Арутюнов

Пациент, приходящий на прием к врачу любой специальности, редко имеет патологию только одной системы органов. У пациентов в возрасте старше 40 лет чаще всего наблюдается целый “букет” хронических заболеваний, наиболее распространенными из которых являются сердечно-сосудистые и легочные. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смерти современного поколения. От них умирает треть населения планеты. Вместе с тем продолжает увеличиваться распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По данным недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин). Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти, и этот показатель продолжает расти.

Глобальная распространенность указанных заболеваний позволяет предположить наличие общих факторов риска, которые провоцируют и усугубляют течение как одной, так и другой патологии.

Первопричины основных ССЗ мы не знаем, но с помощью эпидемиологических исследований были выявлены факторы риска, способствующие их развитию и прогрессированию. Согласно теории сердечно-сосудистого континуума, возникновение основных ССЗ предполагает непрерывное развитие патологического процесса в связи с воздействием факторов риска (основными из них признаны гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, избыточная масса тела), что приводит к смерти больного. Согласно данным крупного международного эпидемиологического исследования INTERHEART, двумя наиболее важными факторами риска острого инфаркта миокарда (ИМ) во всех регионах мира являются дислипидемия (нарушение соотношения аполипопротеина В и аполипопротеина А1) и курение. Популяционные риски возникновения нежелательного события, связанные с дислипидемией и курением, составляют 49,2 и 35,7% соответственно, т.е. устранив лишь эти два фактора, можно существенно снизить риск развития ИМ.

Григорий Павлович Арутюнов – профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

Курение – один из ведущих факторов риска ССЗ. Российская Федерация входит в первую тройку стран с высоким уровнем курения. По результатам эпидемиологических исследований, выполненных в РФ, курит 70,5% населения старше 40 лет [1]. Однако больше всего курильщиков среди мужчин в возрасте 20–29 лет. Сегодня известно, что курение вызывает повреждение эндотелия сосудов. Доказано нарушение вазомоторной активности эндотелия коронарных артерий у лиц с длительным стажем курения. При гиперхолестеринемии длительное курение усиливает эндотелиальную дисфункцию за счет увеличения окисления липопротеидов низкой плотности. Помимо эндотелиальной дисфункции и оксидативной модификации липидов курение вызывает увеличение тромбогенности крови и усиленный воспалительный ответ [2].

В результате таких изменений курильщики являются группой высокого кардиоваскулярного риска. Данные эпидемиологических исследований указывают на то, что уже при малом воздействии, соответствующем пассивному курению или выкуриванию 1–2 сигарет в день, относительный риск ишемической болезни сердца (ИБС) резко возрастает, достигая значения 1,3.

Вместе с тем хорошо известно, что курение – это основной фактор риска развития ХОБЛ. По данным Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2011), курение сигарет является самым распространенным и важным фактором риска этого заболевания. У курильщиков табака наблюдается более высокая частота респираторных симптомов и расстройств легочной функции, ускоренное среднегодовое снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и повышенная смертность от ХОБЛ по сравнению с некурящими. Длительное воздействие сигаретного дыма, помимо пагубного влияния на все структуры легочной ткани, вызывает системный окислительный стресс: дисфункцию эндотелия сосудов и другие системные эффекты. Есть предположение, что существуют общие для ХОБЛ и ССЗ пути воздействия сигаретного дыма: воспаление, окислительный стресс и дисфункция артериального эндотелия. И действительно, ССЗ и легочные заболевания очень тесно связаны и часто сопровождают друг друга. Хорошо известно, что наличие ХОБЛ повышает риск развития ССЗ в 2 раза. Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ХОБЛ достигает 21%, а частота

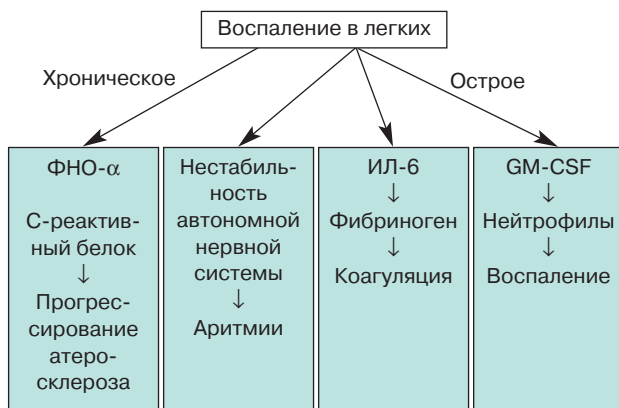


Рис. 1. Воспаление при ХОБЛ способствует развитию ССЗ (по [12]). ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

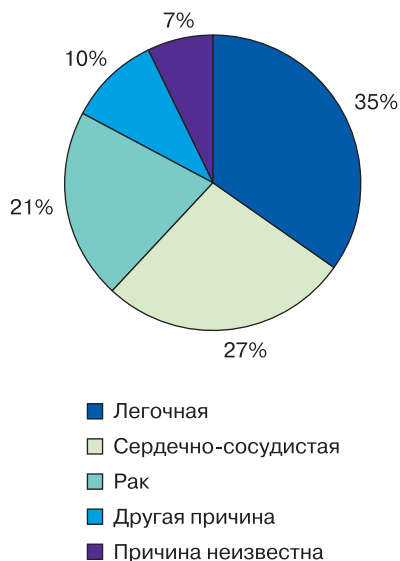


Рис. 2. Причины смерти больных ХОБЛ (по [10]).

ХОБЛ у пациентов с ХСН составляет 10–39% [3]. Взаимосвязь патогенетических механизмов ХОБЛ и ССЗ представлена на рис. 1.

По данным эпидемиологических исследований, на сочетание ХОБЛ и ССЗ в структуре заболеваемости старших возрастных групп приходится 62% [4]. Более того, 50% больных ХОБЛ в возрасте старше 50 лет страдают ИБС, АГ или ХСН [5]. В ретроспективном исследовании с участием 5800 пациентов было выявлено, что при ИМ частота встречаемости ХОБЛ на 50% выше, чем в общей популяции [6]. У пациентов с ХОБЛ частота госпитализаций по поводу ССЗ выше, чем в связи с обострениями самой ХОБЛ [7].

Столь же неутешительные данные можно получить, анализируя показатели смертности пациентов с ХОБЛ. Казалось бы, больные ХОБЛ умирают прежде всего от респираторных проблем. Однако результаты исследований свидетельствуют о том, что независимо от тяжести заболевания доминирующей причиной смерти этой категории боль-

ных являются ССЗ (рис. 2). Среди лидирующих, но нераспознанных причин смерти у больных ХОБЛ отмечаются ИБС и ХСН. По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от ССЗ у больных ХОБЛ повышен в 2–3 раза и число таких случаев составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных исходов.

Если рассмотреть наиболее распространенное ССЗ – АГ и рассчитать вероятность летального исхода у любого такого пациента, то результаты получатся неутешительными. Только в Российской Федерации АГ страдает 40% населения, т.е. из 142 млн. жителей РФ, за вычетом лиц до 18-летнего возраста, 43 млн. имеют это заболевание. Именно АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых осложнений – ИМ и инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в РФ. Для любого интерниста, имеющего дело с гипертоником, важно не только значение артериального давления (АД), а его уровень в сочетании с фактором риска. Карта коронарного риска должна иметься на столе любого врача независимо от специальности. С учетом возраста, уровней АД и холестерина для абсолютного большинства таких пациентов мы получим цифру ≥ 20 , т.е. каждый 5-й пациент с подобными характеристиками в течение 10 лет перенесет сердечно-сосудистое событие. Понимая этот высокий риск, следует запомнить правило “20/10”: с повышением систолического АД на 20 мм рт. ст., а диастолического – на 10 мм рт. ст. количество летальных исходов удваивается. Даже при снижении систолического АД до 155 мм рт. ст. вероятность смерти у пациента остается в 4 раза выше, чем при нормальном АД.

Вместе с тем не так сложно найти пациента с тремя и более факторами риска. Простой пример: диаметр талии у женщины > 88 см и наличие дома курящего мужа – это два фактора риска. Третий фактор – это снижение уровня липопротеидов высокой плотности менее 1,2 ммоль/л. Таких больных огромное количество, и они приходят на прием ко всем специалистам. Таким образом, настороженность в плане сердечно-сосудистой летальности должна быть у врача любой специальности.

Не следует забывать, что АГ – это системная патология, поэтому пациент с повышенным АД не является только кардиологическим пациентом. В процесс вовлекаются практически все системы и органы. Поражение почек начинается при повышении АД более 140/90 мм рт. ст. При снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин (а этот показатель должен уметь рассчитывать любой терапевт по формуле Кокрофта–Голта) возникает микроальбуминурия, что подтверждает вовлечение почки в патологический процесс.

Повышенное АД сочетается с атеросклеротическим поражением артерий. Именно поэтому кардиолог отправляет пациента с АГ на ультразвуковое исследование и просит измерить толщину интимы–медии сонной артерии. Это интегральный показатель, позволяющий определить, насколько далеко у гипертоника зашел атеросклеротический

процесс. Если этот параметр составляет 0,9 мм, одинаково велика вероятность развития трех событий: нарушения мозгового кровообращения, ИМ и поражения периферических артерий.

Многие авторы изучали взаимосвязь между снижением ОФВ₁, которое наблюдается при ХОБЛ, и смертностью в результате ССЗ и пришли к выводам, что риск смертности от ССЗ у больных с более низкими значениями ОФВ₁ намного выше. M.W. Higgins, J.B. Keller выявили 5-кратное увеличение относительного риска смерти от ССЗ у больных со значениями ОФВ₁ <2 л по сравнению с группой пациентов с ОФВ₁ ≥2 л [8]. Снижение ОФВ₁ является независимым установленным фактором риска смерти от ССЗ, как и курение табака и АГ. В исследовании D.D. Sin et al. было выявлено, что снижение ОФВ₁ всего на 10% ведет к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти на 28%, а риска нефатальных коронарных эпизодов – на 20% [9].

В исследовании TORCH было продемонстрировано, что комбинированная терапия длительнодействующим β₂-агонистом (ДДБА) и ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) способна замедлить прогрессирующее снижение легочной функции (на 16 мл/год по сравнению с показателем группы плацебо – рис. 3), а результаты субпопуляционного анализа показали, что влияние комбинированной терапии на функцию легких было максимальным у пациентов с ХОБЛ II и III стадии (среднетяжелое и тяжелое снижение ОФВ₁) [10, 11]. Таким образом, замедление снижения ОФВ₁ может благоприятно отразиться не только на течении ХОБЛ, но и на риске сердечно-сосудистых событий.

Учитывая всё изложенное, логично сделать вывод, что терапию у пациентов с сочетанной патологией следует проводить еще более качественно, и в этой ситуации наиболее остро проявляется проблема преемственности терапии между кардиологом и пульмонологом, а также согласованности их действий.

Наибольшие опасения при терапии ХОБЛ касаются потенциального негативного воздействия β₂-агонистов на сердечно-сосудистую систему. У пациента с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией эта группа препаратов может вызывать тахикардию и другие, более значимые побочные эффекты. Есть ли способ уменьшить это отрицательное влияние? Основной метод – применение благоприятной комбинации β₂-агонистов с ИГКС. Синергизм ИГКС и β₂-агонистов позволяет, во-первых, увеличить количество β₂-рецепторов и, во-вторых, повысить чувствительность рецепторов к β₂-агонистам. Этот эффект дополняется противовоспалительным действием ИГКС.

По данным 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общим количеством пациентов около 6000, частота серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы была ниже при использовании комбинированного препарата салметерол (САЛ)/флутиказона пропионат (ФП) по сравнению с показателем при монотерапии каждым компонентом (таблица). Аналогичные результаты были получены в исследовании

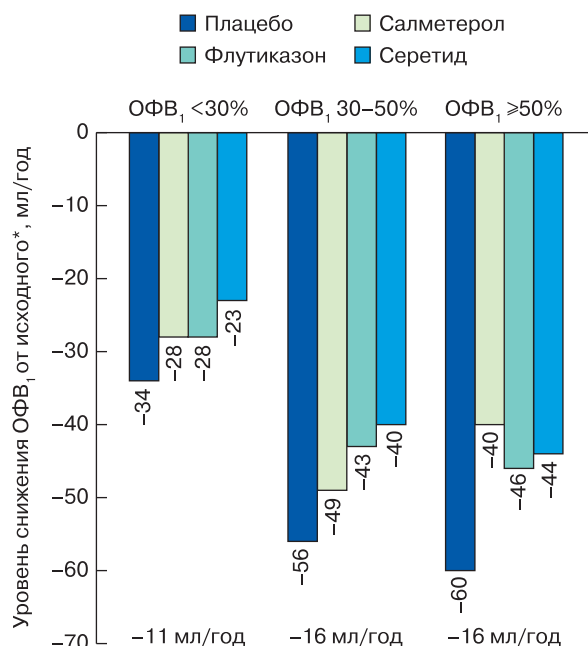


Рис. 3. Замедление снижения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ при приеме ИГКС и ДДБА (по [11]). * После приема бронходилататора.

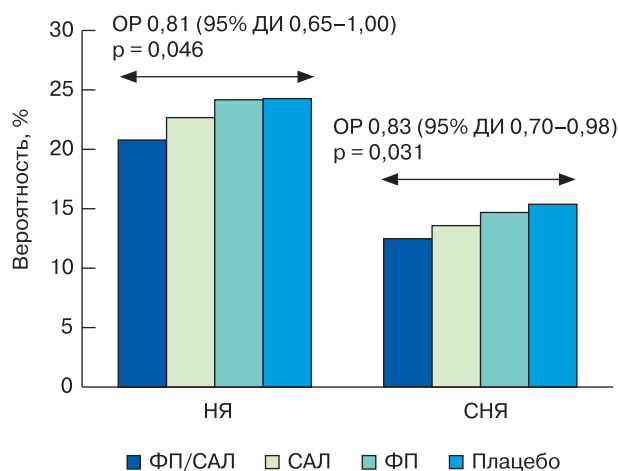


Рис. 4. Вероятность кардиоваскулярных нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) через 3 года терапии (исследование TORCH) (по [13, 14]). ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков.

TORCH, в котором у 84% больных ХОБЛ имелось как минимум одно сопутствующее заболевание. В группе САЛ/ФП нарушение функции сердца как побочный эффект терапии встречалось значительно реже, чем в группах монотерапии САЛ, плацебо и ФП (рис. 4). Кроме того, в исследовании было доказано снижение риска смерти на 17,5% у пациентов, принимающих САЛ/ФП в течение 3 лет, по сравнению с показателем группы плацебо, и, хотя эта тенденция не достигла статистической значимости, такое снижение сопоставимо с результатами при использовании

Частота серьезных нежелательных явлений (n (%)) при приеме ФП и САЛ у больных ХОБЛ в 12 РКИ III–IV фазы (по [15])

Нежелательные явления	САЛ* (n = 2418)	Плацебо (n = 861)	САЛ* + ФП (n = 709)	ФП (n = 1546)
Нарушения функции сердца	26 (1,08)	14 (1,63)	6 (0,85)	3 (0,84)
Респираторные нарушения	45 (1,86)	13 (1,51)	9 (1,27)	16 (4,49)

* 50 мкг 2 раза в сутки.

Примечание. По данным FDA, связь между развитием серьезных нежелательных явлений со стороны сердца и дыхательной системы у больных ХОБЛ, получающих САЛ, а также САЛ + ФП, отсутствует.

других признанных стратегий уменьшения риска летального исхода (прием статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, прекращение курения) [10].

β_2 -блокаторы продемонстрировали способность улучшения прогноза ХСН и рекомендованы всем пациентам с систолической дисфункцией. Однако, несмотря на доказанные преимущества, в реальной клинической практике β_2 -блокаторы неоправданно часто отменяются у больных ХОБЛ из-за боязни возможного развития бронхоспазма. Селективная β_1 -блокада значимо не влияет на краткосрочную функцию легких и не ослабляет β_2 -индуцированную бронходилатацию. Селективные β_1 -блокаторы могут применяться у пациентов с ХСН и заболеваниями легких.

Что касается проблем при использовании диуретиков, следует помнить, что современные диуретики практически лишены серьезных побочных эффектов. Однако метаболический алкалоз, вызываемый интенсивной диуретической терапией, может влиять на респираторную функцию у больных ХОБЛ, вызывая гиповентиляцию с последующим усилением гиперкапнии, хотя этот эффект при использо-

вании стандартных доз отмечается редко. В связи с отсутствием отрицательных кардиоваскулярных эффектов, что продемонстрировано в РКИ при применении ДДБА, эти препараты предпочтительны у большинства пациентов с ХОБЛ и ССЗ.

Таким образом, настороженность в отношении ССЗ должна присутствовать не только у специалистов кардиологического профиля. Сердечно-сосудистые заболевания усугубляют течение ХОБЛ, увеличивают вероятность летального исхода и ухудшают прогноз заболевания. В то же время адекватная терапия ХОБЛ позволяет снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Всё это служит основанием для более тщательного подбора терапии у пациентов с сочетанной патологией и более плотного сотрудничества кардиологов и пульмонологов.

Список литературы

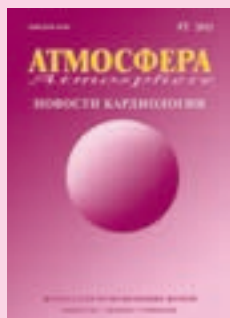
1. Шальнова С.А. и др. // Профил. забол. и укр. здоровья. 1998. № 3. С. 9.
2. Lavi S. et al. // Mol. Diagn. Ther. 2007. V. 11. № 4. P. 219.
3. Mascarenhas J. et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2010. V. 16. № 2. P. 106.
4. Айсанов З.Р. и др. // Пульмонология. 2006. № 2. С. 68.
5. Reynolds R.J. et al. // J. Respir. Dis. 1982. V. 3. P. 41.
6. Behar S. et al. // Am. J. Med. 1992. V. 93. № 6. P. 637.
7. Hansell A.L. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 809.
8. Higgins M.W., Keller J.B. // Arch. Environ. Health. 1970. V. 21. P. 418.
9. Sin D.D. et al. // Chest. 2005. V. 127. P. 1952.
10. Calverley P.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. № 8. P. 775.
11. Jenkins C.R. et al. // Respir. Res. 2009. V. 10. P. 59.
12. Rennard S.I. // Proc. Am. Thorac. Soc. 2005. V. 2. № 1. P. 94.
13. Finkelstein J. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2009. V. 4. P. 337.
14. Calverley P.M. et al. // Thorax. 2010. V. 65. № 8. P. 719.
15. FDA Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting, July 13, 2005 // <http://www.fda.gov/>



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 390 руб., на один номер – 195 руб.

Подписной индекс 81166



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211