Возможности коррекции сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ

А.В. Мелехов, Е.Е. Рязанцева

Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких широко распространена в популяции и имеет много общих с сердечно-сосудистыми заболеваниями факторов риска и патогенетических механизмов. Прогноз больных хронической обструктивной болезнью легких во многом определяется сопутствующей кардиологической патологией. Ее лечение становится важной практической проблемой, поскольку у таких больных требуется одновременное применение β-блокаторов и β-агонистов. Использование высокоселективных β-блокаторов и правильное титрование дозы позволяют улучшить течение заболевания и прогноз таких пациентов.
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, β-блокаторы, бисопролол.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из пяти наиболее распространенных заболеваний и причин смерти во всем мире [1]. Она характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и легочной паренхимы, основной причиной которого является курение. Курение также служит мощным фактором риска развития **сердечно-сосудистых заболеваний** (ССЗ) [2]. У многих больных ХОБЛ имеются и другие факторы риска развития ССЗ, прежде всего **ишемической болезни сердца** (ИБС), такие как возраст и низкая физическая активность, обусловленная дыхательной недостаточностью.

Связь ХОБЛ и ССЗ реализуется через разнообразные механизмы, описанные во многих работах [3–5]. Хроническая обструктивная болезнь легких всё чаще воспринимается как респираторная патология с выраженным системным компонентом [6, 7]. Персистирующее системное воспаление, отражением которого служит, например, повышение уровня С-реактивного белка, ассоциировано с развитием атеросклероза, ИБС и инсульта [8, 9]. Выраженность хронического бронхита и вентиляционных нарушений также является независимым предиктором развития ИБС [10–13].

В рекомендациях ACC/AHA/ESC по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий отмечено, что при обострении ХОБЛ часто наблюдаются нарушения ритма сердца и тромбоэмболии легочной артерии [14–16]. Наличие ХОБЛ в 2 раза повышает риск смерти в течение года у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [17]. У больных ХОБЛ также повышен риск фатального инсульта [18].

Сердечно-сосудистые события являются важной причиной заболеваемости и смертности больных ХОБЛ [19, 20]. Так, в когортном исследовании, включавшем 5648 больных ХОБЛ, было выявлено, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у них выше, чем в общей популяции. Кроме того, количество госпитализаций по поводу ССЗ больше, чем по поводу самой

Контактная информация: Мелехов Александр Всеволодович, avmelekhov@gmail.com

ХОБЛ. Наиболее частой причиной госпитализаций была сердечная недостаточность (58,8 на 1000 пациентов-лет). Сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего ИБС, были более частой причиной смерти (19,6 на 1000 пациентов-лет), чем сама ХОБЛ (15,5 на 1000 пациентов-лет) [19].

В работе C. Schneider et al. сравнивали прогноз 35 772 больных ХОБЛ и такого же количества пациентов без ХОБЛ. Частота ССЗ была выше в первой группе. Более того, относительный риск развития нарушений ритма сердца, тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда и инсульта также был выше у больных ХОБЛ, чем в контрольной группе [21].

Помимо общих факторов риска и механизмов патогенеза ХОБЛ и ССЗ определенный вклад в неблагоприятный прогноз вносит длительная терапия β-агонистами, потенциально способная повысить риск нарушений ритма сердца и инфаркта миокарда [22, 23]. Совершенствование препаратов указанной группы, создание более селективных, более удобных для топического применения форм способствуют некоторому уменьшению этих опасений, однако полностью они могут быть развеяны только после проведения соответствующих исследований [24, 25]. Кроме того, при обострениях ХОБЛ часто требуется применение макролидных и хинолоновых антибиотиков, глюкокортикостероидов, также имеющих побочные кардиоваскулярные эффекты [26–28].

Улучшить прогноз больных ХОБЛ могли бы правильная профилактика и лечение сердечно-сосудистой патологии. Поэтому выбор правильной медикаментозной терапии кардиологических заболеваний, не только эффективной, но и безопасной с точки зрения обструктивных нарушений, является важнейшей задачей для практического врача. Среди лекарственных средств, доказавших свое благоприятное влияние на прогноз пациентов на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума, центральное место занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторы. Это вполне объяснимо, поскольку ключевым звеном патогенеза кардиологических заболеваний является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой систем. Появление возможности их блокады позволило не только уменьшить выраженность симптомов заболеваний, но и радикально улучшить выживаемость кардиологических пациентов с конца XX столетия.

Блокаторы β-адренергических рецепторов, пройдя многочисленные рандомизированные испытания, стали краеугольным камнем лечения ССЗ. Их применение абсолютно необходимо у всех больных с **хронической сердечной недостаточностью** (ХСН) при отсутствии противопоказаний [29]. По данным разных исследований, ХОБЛ встречается у больных с ХСН в 8–52% случаев в зависимости от особенностей обследованной популяции [30]. Такая комбинация заболеваний существенно затрудняет дифференциальный диагноз одышки и делает дилемму выбора между диаметрально противоположными группами лекарств (β-блокаторы и β-агонисты) особенно актуальной [31].

К сожалению, одним из основных побочных действий β-блокаторов является их способность вызывать бронхиальную обструкцию. Именно поэтому они абсолютно противопоказаны при бронхиальной астме и тяжелой бронхиальной обструкции при ХОБЛ. Этот эффект реализуется за счет блокады β_2-адренорецепторов. При этом основные действия β-блокаторов, обусловливающие их положительное влияние при сердечно-сосудистой патологии, реализуются через блокаду β_1-адренорецепторов. Таким образом, фактором, обусловливающим безопасность применения β-блокатора при наличии обструктивного заболева-

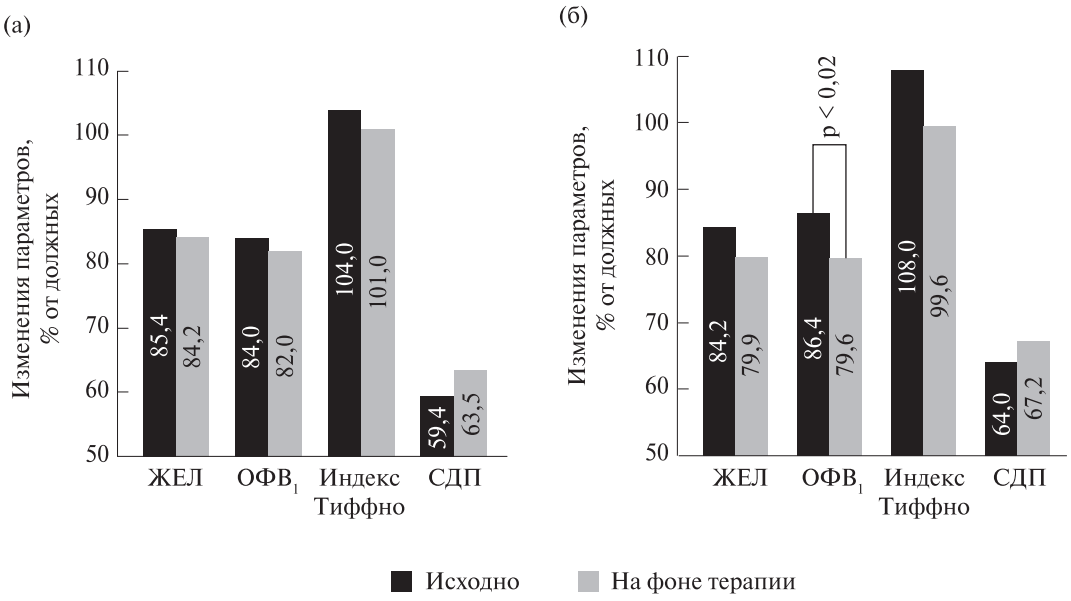
ния легких, является его селективность, степень сродства к β_1-адренорецепторам [32]. В настоящее время наиболее селективным из применяемых в практике β_1-адреноблокаторов является бисопролол. Важно то, что высокая селективность, как выявлено в экспериментах на лабораторных животных, сохраняется даже при его применении в дозах, значительно превышающих терапевтические [33].

В этом отношении показательны данные ретроспективного когортного исследования P.M. Short et al. В нем были проанализированы истории болезни 5977 пациентов с ХОБЛ и ССЗ, часть из которых по каким-либо показаниям получали β-блокаторы. Средний срок наблюдения за больными составил приблизительно 4 года. Оказалось, что общая смертность в группе больных, получавших на фоне базисной терапии ингаляционными бронходилататорами β-адреноблокаторы, была на 22% ниже, чем у больных, их не получавших. Более того, был отмечен положительный эффект длительной терапии β-блокаторами в плане частоты развития обострений ХОБЛ. В 88% случаев применявшиеся β-блокаторы были кардиоселективными (к сожалению, в работе не анализируется то, какие именно препараты и в каких дозах использовались). Возможно, хроническая блокада β-адренорецепторов может повысить эффективность β-агонистов, которая в противном случае со временем обычно снижается в связи с сенсибилизацией рецепторов [34].

Аналогичные результаты были получены при изучении в обсервационном когортном исследовании 2230 историй болезни пациентов с ХОБЛ старше 45 лет. Средний период наблюдения составил 7,2 года. Продемонстрирован достоверно более низкий риск обострений ХОБЛ и лучшая выживаемость в группе больных, получавших β-блокаторы. Интересно, что эта закономерность сохранялась в подгруппах больных, не имевших ССЗ [35].

Преимущества селективных β-блокаторов перед неселективными у пациентов с ССЗ и обструкцией дыхательных путей показаны в многочисленных исследованиях. Так, в двойном слепом перекрестном исследовании P. Agostoni et al. пациенты с ХСН (n = 53) в течение 2 мес получали максимальные дозы селективного β-блокатора бисопролола и неселективного β-блокатора карведилола. По завершении периода наблюдения у всех пациентов была исследована **функция внешнего дыхания** (ФВД) (с проведением пробы с сальбутамолом), диффузионная способность легких и газообмен при физической нагрузке. **Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду** ($ОФВ_1$) и форсированная жизненная емкость легких были сопоставимы в обеих группах, однако прирост $ОФВ_1$ после ингаляции сальбутамола в группе бисопролола был достоверно выше ($p < 0,04$). Проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, оцениваемая по степени диффузии оксида углерода, составила 82 ± 21% от рассчитанного значения в группе карведилола и 90 ± 20% в группе бисопролола ($p < 0,01$). Пиковое потребление кислорода составило 17,8 ± 4,5 мл/мин/кг в группе бисопролола и 17,0 ± 4,6 мл/мин/кг в группе карведилола ($p < 0,05$), при этом различий в тонусе бронхов при физической нагрузке не наблюдалось [36]. Таким образом, различия во влиянии селективных и неселективных β-адреноблокаторов на вентиляционную функцию и газообмен объясняются в основном за счет изменений в активном мембранном транспорте, который контролируется через β_2-адренорецепторы.

При наблюдении больных с ХСН, возникшей вследствие систолической дисфункции левого желудочка, мы отмечали схожую картину [37]. За время лечения, включавшего открытое применение оригинальных бисопролола (медиана наблюде-



Изменения параметров биомеханики дыхания на фоне терапии бисопрололом (n = 20) (а) и карведилолом (n = 10) (б). ЖЕЛ – жизненная емкость легких, СДП – сопротивление в дыхательных путях.

ния 19,2 мес) и карведилола (медиана наблюдения 8,5 мес), в первой группе имела место лишь статистически недостоверная тенденция к снижению показателей, отражающих проходимость дыхательных путей. В группе карведилола, несмотря на более короткий срок лечения и меньший размер группы, $ОФВ_1$ достоверно снизился (рисунок). При этом клинической значимости указанные изменения не имели – ни у одного пациента не возникло симптомов обструкции.

Сравнение эффективности и безопасности всех трех рекомендованных для применения при ХСН β-блокаторов (карведилол, метопролола сукцинат и бисопролол) в составе терапии ХСН у больных ХОБЛ (n = 35) было проведено в ходе рандомизированного открытого перекрестного исследования [38]. Наименьшее влияние на $ОФВ_1$ также отмечалось в группе бисопролола, наиболее выраженное – в группе карведилола, различия достоверны [39].

Несколько отличающиеся от представленных выше, однако соответствующие общей тенденции результаты были получены в небольшом проспективном исследовании, включавшем 27 больных с сочетанием умеренной или тяжелой ХОБЛ и ХСН. Пациенты (в основном пожилые мужчины) были рандомизированы в группы бисопролола и плацебо. Исходно группы были сопоставимы по сопутствующим ССЗ, количеству курильщиков и состоянию вентиляционной функции легких. После 4 мес лечения было отмечено статистически значимое снижение $ОФВ_1$ в группе бисопролола (–70 против +120 мл в группе плацебо, p = 0,01). При этом статические объемы и, главное, обратимость обструкции после ингаляции β_2-агониста в группе бисопролола не были нарушены. Выраженность симптомов заболевания и качество жизни больных имели тенденцию к улучшению, частота обострений ХОБЛ в обеих группах не различалась. Таким образом,

применение бисопролола хотя и снижало $ОФВ_1$, но не приводило к ухудшению течения обструктивного заболевания и снижению качества жизни [40].

Эффекты β-блокаторов в полной мере реализуются при их правильном применении, т.е. при постепенном титровании дозы от стартовой (1,25 мг в случае бисопролола) до целевой или максимально переносимой. В описанном выше исследовании титрование дозы препарата производилось до максимально переносимой в течение 4 нед.

Согласно последним рекомендациям, дозу β-блокаторов необходимо наращивать до целевой или максимально переносимой, начиная с минимальной дозы путем удвоения не менее чем через 2-недельный интервал [38]. В реальной клинической практике титрование дозы зачастую не производится. Многие пациенты так и продолжают принимать стартовые дозы, при этом не достигается адекватная блокада симпатической нервной системы, а значит, нельзя ожидать желаемого эффекта в отношении прогноза [23, 29]. Пациенты же, которым изначально назначается высокая доза препарата, часто страдают от нежелательных побочных эффектов, у них может развиваться декомпенсация ХСН.

В отношении возможности достижения целевых доз β-блокаторов можно опираться на результаты исследования M. Lainscak et al., в котором 63 пациента с легкой или умеренной ХСН и умеренной или тяжелой ХОБЛ были рандомизированы в группы открытого приема бисопролола или карведилола. Целевые дозы β-блокатора были достигнуты у 49% больных. Побочные эффекты наблюдались достоверно чаще в группе карведилола (19 против 42%, $p = 0,045$), однако необходимость отмены β-блокатора возникала одинаково редко. Интересно, что оба препарата в одинаковой степени снижали **частоту сердечных сокращений** (ЧСС) и не влияли на концентрацию N-концевого фрагмента натрийуретического пептида, а $ОФВ_1$ достоверно увеличивался в группе бисопролола, не изменяясь в группе карведилола [41]. Вероятно, определенные затруднения при повышении дозы β-блокатора были вызваны пожилым возрастом больных, включенных в это исследование (73 ± 9 лет).

У пожилых пациентов при титровании дозы β-блокаторов требуется особое внимание и осторожность. В двойном слепом исследовании CIBIS-ELD больные с ХСН ($n = 883$, средний возраст $72,8 \pm 5,5$ года) были рандомизированы в группы карведилола или бисопролола, срок наблюдения составил 12 нед. Целевые дозы были достигнуты у 24% больных группы бисопролола и у 25% больных группы карведилола, различия недостоверны. При одинаковой переносимости препаратов снижение ЧСС было достоверно более выраженным в группе бисопролола. Карведилол в отличие от бисопролола значимо снижал $ОФВ_1$ [42].

Важно подчеркнуть, что необходимого снижения ЧСС можно добиться только у пациентов, получающих адекватную терапию обструктивного заболевания. У больных с дыхательной недостаточностью тахикардия носит компенсаторный характер, в связи с чем бороться с ней до восстановления вентиляции нецелесообразно.

Выбором конкретного представителя группы лекарственных препаратов поиск оптимального терапевтического решения не завершается. Часто приходится сталкиваться с выбором между оригинальным и генерическим препаратом. Для бисопролола имеются данные сравнения оригинального Конкора с генерическим препаратом. В исследовании Н.Ю. Григорьевой и соавт. пациенты со стабильной стенокардией и ХОБЛ ($n = 72$) были рандомизированы в группы Конкора и генерического бисопролола Бипрола. Целевая доза подбиралась путем титрования под контролем ЧСС и составила у всех больных 10 мг/сут. На этапе включения и через 12 нед проводилась

оценка функции эндотелия, суточное мониторирование ЭКГ, контроль ФВД осуществлялся на 4-й и 12-й неделе лечения. Гипотензивный и антиишемический эффект терапии в обеих группах был одинаковым, однако только в группе Конкора наблюдалось достоверное улучшение эндотелиальной функции. Вентиляционная функция легких к 4-й неделе терапии не изменялась в обеих группах, однако к 12-й неделе в группе Бипрола было отмечено статистически значимое снижение $ОФВ_1$: исходно – 69,21 ± 5,11% от должного, через 4 нед – 68,45 ± 3,98%, через 12 нед – 66,01 ± 4,23% ($p = 0,038$ по сравнению с исходным показателем). В группе Конкора достоверной динамики этого показателя за всё время лечения не наблюдалось [43].

Таким образом, сердечно-сосудистая патология оказывает существенное влияние на выживаемость больных ХОБЛ. Важнейшим компонентом лекарственной терапии кардиологических заболеваний, определяющим продолжительность жизни больного, являются β-блокаторы. Применение высокоселективных препаратов, правильное титрование до целевых доз, предпочтение оригинальных препаратов позволяют избежать развития побочных нежелательных явлений, прежде всего бронхиальной обструкции, и эффективно воздействовать на течение заболевания и прогноз больных.

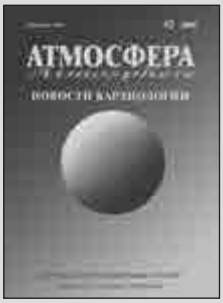
Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Correction of Cardiovascular Risk in Patients with COPD

A.V. Melekhov and E.E. Ryazantseva

COPD and cardiovascular diseases have common risk factors and pathogenetic mechanisms. The prognosis for patients with COPD mostly depends on cardiovascular comorbidities. Treating cardiovascular diseases in patients with COPD is rather difficult, because such patients need both β-blockers and β-agonists. To improve the prognosis it is recommended to use highly selective β-blockers with appropriate dose titration.

Key words: COPD, cardiovascular diseases, chronic heart failure, β-blockers, bisoprolol.



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.