

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

Z.R.Aisanov, L.I.Kozlova, E.N.Kalmanova, A.G.Chuchalin

Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac pathology: experience of therapy with Foradil

Summary

Co-existence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart pathology is the most prevalent co-morbidity in clinical practice. A large trial of this problem was performed in Russia and it showed that beta-blockers and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors reduce FEV1 greater than 200 ml per a year, but calcium channel blockers do not affect FEV1. Therefore, the treatment with ACE inhibitors and beta-blockers significantly worsen clinical and functional status of COPD patients. Afterwards the patients were randomized in 2 groups, one of which were treated with Foradil. This therapy allowed significant deceleration the FEV1 decline, particularly in the patients with mild to moderate bronchial obstruction. Foradil demonstrated protective properties in favour of lung function. Moreover, it improved lung ventilation and hyperinflation and positively influenced the cardiac system. These effects can exceed the potential adverse cardiac events. Thus, Foradil can be considered as the optimal medication for COPD patients with underlying cardiac diseases.

Резюме

Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистой патологии является одним из самых распространенных в клинической практике. Одно из самых широкомасштабных исследований в мире на эту тему, проведенное в России, показало, что бета-блокаторы и ингибиторы АПФ (ИАПФ) снижают ОФВ₁ более чем на 200 мл / год, а блокаторы кальциевых каналов не влияют на ОФВ₁. Таким образом, терапия ИАПФ и β -блокаторами существенно усугубляла состояние больных ХОБЛ. После зарегистрированного снижения легочной функции больные были рандомизированно распределены на 2 группы, одна из которых получала регулярную терапию форадилом. Это позволило достоверно уменьшить скорость падения ОФВ₁, особенно у больных с легкой и средней степенью обструкции. Таким образом, форадил обладает протективным воздействием на легочную функцию. Кроме того, форадил, улучшая легочную вентиляцию и снижая гипервоздушность, оказывает существенное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, которое значительно превосходит его потенциально возможные побочные кардиальные эффекты. Таким образом, Форадил может рассматриваться как оптимальный препарат для лечения больных ХОБЛ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистой патологии является одним из самых распространенных в клинической практике. Такое частое сочетание в первую очередь обусловлено наличием общих факторов риска, таких как табакокурение, влияние окружающей среды, алкоголизм.

Тесная взаимосвязь между этими заболеваниями может быть проиллюстрирована следующими статистическими показателями, в основе которых лежат широкомасштабные исследования:

- ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют около 62 % в структуре заболеваемости старших возрастных групп [1].
- Около 50 % больных ХОБЛ старше 50 лет страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертензией или сердечной недостаточностью [2].
- В популяции больных с острым инфарктом миокарда (5 800 пациентов) частота встречаемости ХОБЛ была приблизительно на 50 % выше, чем в общей популяции [3]. Необходимо отметить, что это исследование было ретроспективным и могло серьезно недооценить реальную частоту встречаемости ХОБЛ.

- И, наконец, все прогнозы говорят о том, что нас ждет дальнейший рост этой категории больных. Эти прогнозы основываются на предполагаемом росте каждой патологии в отдельности и общем старении населения.

Так как обострения и ХОБЛ, и ИБС, прежде всего, проявляются диспноэ, то не всегда представляется возможным определить, какое из этих заболеваний является причиной появления или усиления одышки и требует вмешательства в первую очередь. Классические симптомы обострения ХОБЛ (такие как диспноэ, кашель, хрипы и изменение количества мокроты) указывают на преимущественно легочное происхождение обострения, в то время как свежие ЭКГ-признаки ишемии могут свидетельствовать о том, что в данном случае причина обострения имеет кардиальный генез. Однако во многих случаях причину ухудшения состояния больных с сочетанной патологией установить трудно из-за взаимного усугубления симптомов. Например, обострение ХОБЛ может оказывать неблагоприятное влияние на уже ишемизированный миокард посредством гипоксемии и повышенной работы дыхания, в то время как обострение ИБС может еще больше усугублять газо-

обмен вследствие постепенно нарастающего сопротивления дыхательных путей или снижения сатурации кислородом гемоглобина смешанной венозной крови.

У таких пациентов остро стоит вопрос выбора терапии, и очень часто есть необходимость использования в лечении комбинаций различных лекарственных средств [4]. Многие препараты, используемые в кардиологической практике, неблагоприятно отражаются на легочной функции, а бронходилатационные препараты, в свою очередь, обладают кардиотоксическим эффектом. Это препятствует назначению соответствующих доз препаратов и, следовательно, является фактором, лимитирующим эффективность терапии.

ХОБЛ также связана и с повышенным риском нарушений ритма, как это проиллюстрировано в исследовании пациентов с тяжелой ХОБЛ и гипоксией [5]. Суправентрикулярная тахикардия возникала у 69 % больных, в то время как предсердная фибрилляция была основным нарушением ритма у 8 % пациентов. Желудочковые экстрасистолы (преимущественно мультиформные) и желудочковая тахикардия отмечались, соответственно, у 83 % и 22 %.

Нарушение ритма у больных ХОБЛ вызывает повышенную смертность, что подтверждается данными длительного 13-летнего наблюдения около 20 тыс. пациентов: внезапная смерть была вдвое более частой у пациентов с хроническим бронхитом в анамнезе [6]. Это наблюдение можно объяснить тем, что аритмия является важным фактором риска смертности во время обострений ХОБЛ. Например, в одном из исследований с привлечением 590 пациентов с сочетанной патологией, фибрилляция предсердий и желудочковая аритмия проявились, как независимые прогностические факторы в отношении смертности [7].

Механизмы взаимоотношения влияния ХОБЛ и ССЗ довольно сложны (рисунок). Один из основных механизмов — это гипервоздушность, которая вследствие возрастания легочного объема оказывает компрессионное влияние на левый желудочек (ЛЖ), уменьшая его комплаенс (важную функциональную характеристику миокарда, определяемую, как способность к изменению объема на единицу давле-

ния). Кроме того, нарушение бронхиальной проводимости может способствовать углублению гипоксемии, в сочетании с нарушением коронарного кровотока усугубляет состояние больного. Таким образом, и сердечно-сосудистая патология существенно влияет на течение ХОБЛ, и обострение ХОБЛ, в свою очередь, часто приводит к нарушению функции ЛЖ.

Возникает вопрос о терапевтических подходах к лечению пациентов с такими состояниями. При этом существует опасность ухудшения одного из состояний, особенно когда необходимо использовать β -блокаторы, которые могут уменьшать ишемические проявления и вместе с тем ухудшать течение ХОБЛ, а также бронходилатационные препараты — β_2 -агонисты и холинолитики, положительно влияющие на течение ХОБЛ, но вместе с тем потенциально способные усугублять ишемию миокарда.

Ингаляционные бронходилататоры могут оказывать системные эффекты. Потенциальные кардиальные эффекты бронхолитиков являются одними из главных факторов лимитирующих наращивание их дозы. Оценивать влияние бронхолитиков при ХОБЛ необходимо в разных аспектах: влияние на общую симптоматику заболевания, влияние на респираторные механизмы, которые каким-либо образом, прямым или косвенным, могут влиять на сердечно-сосудистую деятельность.

Возможность возникновения побочных кардиальных эффектов β_2 -агонистов является предметом широкой дискуссии и связано с тем, что их селективность не всегда абсолютна. Присутствие в миокарде β_2 -рецепторов [8] может обуславливать как возникновение положительных эффектов, инотропного и хронотропного, приводящих к увеличению потребности миокарда в кислороде, так и развитие мерцательной аритмии. Хронотропный эффект может вызвать укорочение диастолы и снижение перфузии коронарных артерий. В то же время увеличение потребности миокарда в кислороде и неэффективность гемодинамики приводят к усугублению гипоксемии. Таким образом, вопрос о том, насколько эффективно и безопасно применение β_2 -агонистов при сопутствующей кардиальной патологии, остается актуальным, однако необходимо учитывать возраст группы больных и продолжительный анамнез курения [9].

Было показано, что под влиянием формотерола снижается интенсивность диспноэ — являющегося общим симптомом для ХОБЛ и ИБС [10]. Вследствие так называемой "фармакологической редукции" легочных объемов [11] происходит создание благоприятных условий для насосной функции сердца. Снижается объем работы дыхания при неизменном уровне вентиляции, но достоверно более низкой частоте дыхания, что является признаком повышения эффективности вентиляции в отношении газообмена, и может объясняться главным образом оптимизацией вентиляционно-перфузионных соотношений.

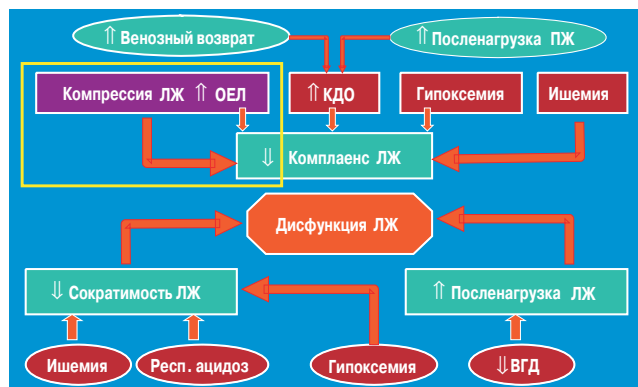


Рис. Механизмы дисфункции ЛЖ

Одной из главных терапевтических проблем лечения ХОБЛ и ССЗ является отрицательное влияние наиболее распространенных препаратов, применяемых в кардиологической практике (β -блокаторов, ингибиторов АПФ) на респираторную функцию, падение которой считается краеугольным камнем в диагностике ХОБЛ.

Одно из самых широкомасштабных исследований в мире на эту тему (по объему и длительности наблюдения) проведено в России, оно свидетельствует о том, что β -блокаторы и ингибиторы АПФ драматически усугубляют падение легочной функции. В ходе широкомасштабного исследования, проводившегося в России в течение 15 лет [12] было показано, что применение блокаторов кальциевых каналов не отразилось на падении показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), в то время как при использовании ингибиторов АПФ и β -блокаторов наблюдалось значительное ускорение падения легочной функции (снижение ОФВ₁ более чем на 200 мл / год). Таким образом, терапия ингибиторами АПФ, и β -блокаторами существенно усугубляла состояние больных ХОБЛ (таблица).

Больные после зарегистрированного падения легочной функции рандомизировано были распределены на 2 группы, одна из которых получала регулярную терапию Форадилом. Приведенные данные показывают, что это позволило добиться достоверного уменьшения скорости падения ОФВ₁. Особенно это вмешательство было успешным у больных с легкой и средней степенью обструкции. Так, результаты данного исследования продемонстрировали протективное действие Форадилла против ускорения падения легочной функции [12].

Анализируя возможные терапевтические эффекты формотерола при сочетанной патологии, необходимо учесть 2 возможных аспекта влияния: прямые сердечно-сосудистые эффекты и опосредованное влияние через респираторную систему. Что касается последнего, необходимо подчеркнуть, что здесь очень много вероятностных механизмов, но одним из наиболее важных является влияние на гипервоздушность, которая механически затрудняет работу сердца, вследствие его компрессии (особенно ЛЖ) со стороны повышенного конечно-эспираторного легочного объема. Это, в свою очередь, снижает его комплаенс и приводит к снижению насосной функции. Фармакологическая редукция легочного объема создает новые более благоприятные механические

условия деятельности миокарда, что, несомненно, должно положительно сказаться на систолической функции и коронарном кровотоке.

Формотерол (Форадил), обладая высокой терапевтической эффективностью в отношении вентилиционной функции и снижения гипервоздушности, оказывает существенное положительное влияние на условия деятельности сердечно-сосудистой системы, степень которого значительно превосходит его потенциально возможные побочные кардиальные эффекты, которые могут проявиться лишь при дозах, значительно превышающих средне-терапевтические [13].

Таким образом, Форадил может рассматриваться как оптимальный препарат для лечения больных ХОБЛ с сопутствующими ССЗ.

Литература

1. Kachel R.G. Left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 1978; 74 (3): 286–290.
2. Reynolds R.J., Buford J.G., George R.B. Treating asthma and COPD in patients with heart disease. J. Respir. Dis. 1982; 3: 41.
3. Behar S., Panosh A., Reicher-Reiss H. et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Am. J. Med. 1992; 93: 637.
4. Shih H.T., Webb C.R., Conway W.A. et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. Chest 1988; 94: 44.
5. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J. et al. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet 1996; 348: 567.
6. Fuso L., Incalz R.A., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Med. 1995; 98: 272.
7. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (executive summary). Bethesda, MD: National Institutes of Health, updated 2005.
8. Salpeter S.R. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. Chest; 125 (6): 2309–2321.
9. Summers R.J., Molnaar P., Russell F. et al. Coexistence and localization of beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart. Eur. Heart J. 1989; 10 (suppl. B): 11–21.
10. Козлова Л.И., Бузунов Р.В., Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легкого у больных с ишемической болезнью сердца: 15-летнее исследование. Тер. Архив. — 2001; 73 (3): 27–32.
11. Au D.H., Curtis J.R., Every N.R. et al. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. Chest. 2002; 121 (3): 846–851.
12. O'Donnell D.E. Is sustained pharmacologic lung volume reduction now possible in COPD? Chest; 129 (3): 501–503.
13. Tashkin D.P. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. Chest; 125 (1): 249–259.

Таблица
Ежегодное снижение ОФВ₁ и ЖЕЛ в зависимости от класса принимаемого препарата, М ± SD

Параметр	Блокаторы Са каналов n = 137	Ингибиторы АПФ n = 107	β -блокаторы n = 303
	3,9 ± 3,0 лет	4,5 ± 3,6 лет	7,1 ± 4,4 лет
ОФВ ₁	0,063 ± 0,053	0,228 ± 0,14	0,262 ± 0,28
ЖЕЛ	0,074 ± 0,06	0,243 ± 0,18	0,320 ± 0,29

Поступила 24.04.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК [616.24-036.12-06:616.12]-085.23