

# **ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ.**

## *Сообщение 3*

*Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ*

**В** данном сообщении мы остановимся на основных препаратах, используемых для лечения ИБС, с точки зрения применения их у больных сочетанной патологией (ХОБЛ и ИБС).

**Бета-адреноблокаторы** как группа препаратов изучается более 60 лет. На сегодняшний день установлены их антиангинальные, кардиопротективные, антигипертензивные, антиаритмические свойства [2,11]. Выделены препараты, для которых показана способность предотвращать преждевременную смерть при различных клинических ситуациях: бисопролол, небиволол, карведилол, метопролол сукцинат [14].

**Бета-адреноблокаторы**, пожалуй, до недавнего времени считались противопоказанными при ХОБЛ. Это обусловлено тем, что при их назначении происходит блокада не только  $\beta_1$ -адренорецепторов, которая обуславливает антигипертензивный, кардиопротективный эффект этих препаратов, но и  $\beta_2$ -адренорецепторов, что приводит к спазму средних и мелких бронхов. Ухудшение вентиляции легких вызывает гипоксемию, а клинически проявляется усилением одышки и учащением дыхания. После создания и внедрения в клиническую практику высокоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов, применение которых позволяет избежать неблагоприятных эффектов, вызываемых блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов, суждение по поводу их назначения при ХОБЛ перестало быть столь однозначным [15,16].

Следует помнить, что свойство кардиоселективности не является абсолютным и уменьшается по мере увеличения дозы препарата. При многолетних (более 7 лет)

наблюдениях установлено, что прием кардиоселективного  $\beta$ -блокатора атенолола приводил к выраженному снижению ОФВ<sub>1</sub> на 200 мл/год у лиц, страдающих ХОБЛ и ИБС [8]. В отношении бисопролола, небиволола, метопролола сукцината таких длительных исследований не проводилась, но на основании приема этих препаратов продолжительностью до года показана их безопасность у больных ХОБЛ [4,6].

Таким образом, на сегодняшний день при ХОБЛ  $\beta$ -блокаторы назначаются, если предполагается получить большую пользу по сравнению с риском побочных эффектов! Используют высоко селективные препараты: бисопролол, небиволол, метопролол сукцинат с показанной эффективностью у больных сочетанной патологией. Назначение осуществляется при стабилизации ХОБЛ с минимальных доз под контролем гемодинамики, ОФВ<sub>1</sub> и самочувствия больного. Принцип титрования с минимальных доз до максимально переносимой позволяет продолжать терапию  $\beta$ -блокаторами у большинства (86%) больных ХОБЛ. Как результат такого длительного лечения отмечено снижение смертности после инфаркта миокарда у больных ХОБЛ на 40% [9,17]. Применение  $\beta$ -блокаторов способно нивелировать побочные действия метилксантинов,  $\beta_2$ -агонистов на сердечно-сосудистую систему [11,15].

При развитии ухудшения функции внешнего дыхания перед тем, как отменить  $\beta$ -блокатор, необходимо тщательно проанализировать клиническую картину. Следует помнить, что причина бронхоспазма может быть различной (отек стенок бронхов и бронхиол, рубцовая

## ★ В помощь войсковому врачу

их деформация, нарушение эвакуации бронхиального содергимого как проявления недостаточного контроля ХОБЛ), т. е. осложнение не всегда оказывается спровоцировано приемом  $\beta$ -блокатора, а реальный шанс продлить жизнь больного служит достаточным основанием продолжить терапию.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) блокируют фермент, участвующий в образовании ангиотензина-II (AT-II), эффекты которого играют основную роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. Для иАПФ установлен ряд положительных свойств: артериальная вазодилатация, нефро-, кардио-ангиопротективное действие, обратное развитие ремоделирования миокарда, сосудистой стенки [2,5,21]. Снижение выброса альдостерона сопровождается повышением выведения натрия и воды, повышением уровня калия в плазме крови. Указанные эффекты позволяют использовать иАПФ при: системической дисфункции левого желудочка, артериальной гипертензии, остром инфаркте миокарда для гемодинамической разгрузки, вторичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф [6,14]. У больных ХОБЛ с легочной гипертензией применение иАПФ приводит к уменьшению гипертрофии миокарда обоих желудочков, но давление в МКК снижается незначительно [5,9].

Способность иАПФ тормозить активность кининазы II, повышая уровень брадикинина крови способствует появлению кашля у 5-25% больных [17,18]. Кашель переносится мучительно и, как правило, требует отмены препарата. Чтобы уменьшить выраженность кашля, предлагается снизить дозу принимаемого препарата или заменить его на другой из группы иАПФ. Эффективным может явиться ингаляции кромогликата натрия или комбинация с препаратом из группы антигонистов кальция. Однако следует учитывать, что развитие такого осложнения может спровоцировать обострение ХОБЛ, поэтому у больного ХОБЛ следует предпочесть отмену иАПФ.

Таким образом, показаниями к назначению иАПФ у больных с ХОБЛ и ИБС должны явиться:

- признаки гипертрофии и дилатации миокарда правого и левого желудочеков в сочетании с легочной гипертензией;
- сердечная недостаточность NYHA III – IV;
- передний инфаркт миокарда;
- артериальная гипертензия.

При этом используется принцип титрования дозы с минимальной до оптимальной под контролем самочувствия больного, функции внешнего дыхания. Возрастает значимость проведения острой пробы на чувствительность к иАПФ.

При непереносимости иАПФ альтернативой является группа блокаторов ангиотензиновых рецепторов первого типа (БРА). Учитывая особенности механизма их действия (блокада рецепторов первого типа к AT-II), обладают рядом важных преимуществ перед иАПФ, что делает перспективным их применение при лечении больных артериальной гипертензией, ИБС, в том числе при наличии сопутствующих заболеваний [3,5]:

1. БРА обеспечивают более полную и более селективную блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), чем иАПФ;
2. Действие БРА более специфично, чем действие

иАПФ. В отличие от иАПФ БРА не влияют на активность других нейрогуморальных систем, с которыми связывают такие характерные для иАПФ побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек. Большой селективностью и специфичностью блокады РААС объясняют лучшую переносимость БРА, чем иАПФ. Частота побочных эффектов сравнима с эффектом плацебо [14].

3. Считается, что БРА наиболее показаны больным артериальной гипертензией в сочетании с хронической сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка, диабетической нефропатии при сахарном диабете типа 2, диабетической микроальбуминурии, протеинурией, гипертрофии левого желудочка, а также у больных с кашлем, возникшим при лечении иАПФ.

4. Длительное применение иАПФ может приводить к активации альтернативных путей образования AT-II, не связанных с действием АПФ. В результате иАПФ не в состоянии полностью устранить действие AT-II, что может быть причиной их недостаточной эффективности. В таких ситуациях безусловным преимуществом будут обладать БРА, обеспечивающие более полную блокаду РААС.

5. ИАПФ блокируют образование AT-II и тем самым ослабляют его эффекты как негативные, опосредуемые через ангиотензиновые рецепторы первого типа, так и физиологические, опосредуемые через ангиотензиновые рецепторы второго типа. Напротив, БРА, селективно блокируя ангиотензиновые рецепторы первого типа, способствуют стимуляции ангиотензином рецепторов второго типа [17].

Однако пока нет однозначного ответа на вопрос: какому классу препаратов – иАПФ или БРА – следует отдать предпочтение при выборе терапии. Оба класса препаратов дают сходные фармакодинамические эффекты, для обоих классов препаратов практически одинаково показания для назначения. Благодаря высокой селективности действия БРА являются альтернативой при плохой переносимости иАПФ [13,18].

Антагонисты кальция подразделяются на три группы:

1. Фенилалкиамины: верапамил;
2. Бензотиазепины: дилтиазем;
3. Диgidроперидины: нифедипин, амлодипин.

Антагонисты кальция достаточно интенсивно исследуются в настоящее время. Для них установлено антиангинальное, антиаритмическое, антигипертензивное, антиатеросклеротическое, органопротективное действие. Они также способствуют обратному развитию гипертрофии миокарда и сравнимы по этому эффекту с иАПФ [17,18]. Сочетание таких свойств с хорошей переносимостью, отсутствием значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами делает их весьма полезными в кардиологической практике [11,12]. У больных ХОБЛ антиагонисты кальция находят применение для лечения синдрома легочной гипертензии [14]. Показана их способность значительно снижать давление в легочной артерии [7,10]. По данным некоторых исследований, при длительном приеме способны увеличить ОФВ<sub>1</sub> [8,9].

Таким образом, у больных ХОБЛ и ИБС антиагонисты кальция могут считаться препаратами выбора [2,4]:

1. Верапамил оказывает отрицательное хронотропное действие и может применяться как альтернатива  $\beta$ -

## В помощь воинскому врачу

блокаторам для коррекции ритма, предотвращения внезапной смерти у больных с хроническим легочным сердцем [20];

2. Дилтиазем наиболее показан больным с легочной гипертензией при склонности к тахикардии;

3. Дигидроперидины (амлодипин) имеют выраженную тропность к сосудам малого круга, бронхам. Используются препараты длительного действия для коррекции повышения давления в малом круге кровообращения [19,22];

4. Важным условием назначения дигидроперидинов является положительный «острый» тест: больной принимает 20 мг нифедипина под язык, каждые 15 минут в течение первого часа у него регистрируют среднее давление в легочной артерии. При снижении этого показателя на 10 мм и более пробы считается положительной [6].

Следует отметить, что длительный прием дигидроперидина короткого действия-нифедипина-способствует увеличению массы левого желудочка, повышению смертности. Главная причина указанных эффектов – рефлекторная тахикардия. Комбинация нифедипина с  $\beta$ -блокатором способствует устранению этого симптома [15,16]. Нифедипин не оказывает длительного положительного эффекта на давление в малом круге кровообращения. Поэтому этот препарат используют, главным образом, для проведения «острой» фармакологической пробы на чувствительность к дигидроперидинам. Короткий нифедипин у больных ХОБЛ и ИБС используют ограниченно, главным образом, в качестве средства скорой помощи при повышении АД [11,14].

Нитраты используются для лечения практически всех форм ИБС. Наличие выраженной антиангинальной активности позволяет использовать эти препараты для профилактики и купирования болевых приступов у больных стабильной стенокардией напряжения [9,14]. При их приеме значительно увеличивается переносимость физической нагрузки, уменьшается количество приступов стенокардии [2]. В целом антиангинальная эффективность нитратов при стабильной стенокардии сопоставима с таковой других лекарственных средств (антагонистов кальция,  $\beta$ -блокаторов). Нитраты эффективно используются при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда. При хронической сердечной недостаточности используется их гемодинамический эффект: способность снижать приток крови к сердцу [1,4]. Показано, что эти препараты улучшают качество жизни больных ИБС, хронической сердечной недостаточностью. Однако доказательств положительного прогноза для жизни у этой группы препаратов не получено [18].

Нитраты расширяют сосуды малого круга кровообращения и тем самым снижают давление в системе легочной артерии. Но отсутствие их влияния на тонус бронхов в сочетании с вазодилатирующим эффектом приводит к увеличению шунтирования крови в малом круге, что может усугубить дыхательную гипоксию. Необходимо помнить, что у больных с легочной гипертензией применение нитратов может способствовать снижению наполнения левого желудочка и системной гипотензии [6,7]. Поэтому пациентам с сочетанной патологией назначать нитраты следует достаточно осторожно: под контролем показателей гемодинамики, газового состава крови и в сочетании с проведением кислородотерапии.

**Антиагреганты.** В настоящее время ацетилсалициловая кислота продолжает оставаться основным антиагрегантным средством с доказанной клинической эффективностью. В последние годы у определенных больных по лабораторным данным была установлена резистентность к действию аспирина. Однако клиническая значимость этого факта однозначно не доказана [13]. В настоящее время достаточно четко определено место аспирина в терапии сердечно-сосудистых заболеваний:

- первичная профилактика инфаркта миокарда и инсульта (у женщин) [4,10];

- лечение и вторичная профилактика тромботических осложнений (стенокардия напряжения, острый коронарный синдром, нарушения мозгового кровообращения, мерцательная аритмия, наличие искусственного клапана и др.) [14].

Аспирин используют в дозах от 50 до 325 мг/сут, которые оказывают влияние на циклооксигеназу-1 тромбоцитов, в результате блокирования которой практически полностью прекращается выработка тромбоксана A<sub>2</sub> [18,19]. Другие антиагрегантные препараты служат лишь дополнением аспирину. Второй по качеству антиагрегантного действия препарат – клопидогрель. Этот препарат блокирует АДФ-рецепторы тромбоцитов, снижая их агрегационные свойства [4,19].

У больных ХОБЛ аспирин может провоцировать бронхобструкцию, блокируя циклооксигеназу и направляя метаболизм арахидоновой кислоты в сторону образования лейкотриенов. Противопоказан лицам с аллергией на салицилаты и полипозом слизистой носа. Однако при отсутствии указанных признаков аспирин может назначаться больным ХОБЛ и ИБС в минимальных эффективных антиагрегантных дозах (75 мг) под контролем самочувствия и функции внешнего дыхания. Если развивается ухудшение состояния пациента, которое ничем другим нельзя объяснить кроме приема аспирина, препарат отменяется. Средством выбора в данном

Таблица

### Алгоритм ведения больных сочетанной патологией (ХОБЛ и ИБС).

I. Комплексное клинико-инструментальное обследование
II. Выделение и лечение преобладающего клинико-инструментального синдрома:
- бронхобструкция: кислородотерапия, бронходилататоры, отхаркивающие средства;
- коронарная недостаточность: нитраты, антагонисты кальция, кислородотерапия;
- сердечная недостаточность: иАПФ, мочегонные, $\beta$ -блокаторы (под тщательным контролем);
- легочная гипертензия: антагонисты кальция, кислородотерапия;
- артериальная гипертензия: антагонисты кальция, иАПФ
III. Комплексная оценка эффекта лечения, выявление побочных явлений, корректировка назначений.

## ★ В помощь воинскому врачу

случае является клопидогрель [19].

Следует остановиться на характеристике такого подхода к лечению, как **комбинированная терапия (КТ)**. Разработка КТ способствовал тот факт, что монотерапия тем или иным препаратом эффективна только у 30-50% больных [14]. Если в такой ситуации повышать дозу препарата, это может привести к повышению вероятности развития побочных эффектов. В отличие от монотерапии комбинация препаратов позволяет использовать меньшие дозы и при этом блокировать несколько механизмов действия. КТ в 2 раза повышает вероятность ответа на лечение, повышает приверженность больного к терапии и минимизирует побочные действия лекарств.

Примером вполне удачных комбинаций, которые с успехом могут быть использованы в лечении больных ХОБЛ и ИБС являются:

-экватор: комбинация блокатора кальциевых каналов амлодипина (5 мг) и иАПФ лизиноприла (10 мг). Комбинация иАПФ с антагонистом кальция является очень эффективной (помимо суммации гипотензивного действия, иАПФ ослабляют вызванную блокаторами кальциевых каналов активацию РААС и симпата – адреналовой системы и уменьшают рефлекторную тахикардию);

-серетид: порошковый ингалятор-комбинация длительного  $\beta_2$ -агониста сальбутамола и ингаляционного кортикоステроида флутиказона (50/100, 50/250, 50/500 мкг/доза соответственно). Серетид выпускается в форме мультидиска (умеренное сопротивление устройства для ингаляции), поэтому может применяться у больных со сниженной скоростью воздушного потока [14,17].

### Дополнительные методы лечения:

1. Кислородотерапия имеет важное значение в лечении тех пациентов, у которых отмечено нарушение газового состава крови (снижение насыщения гемоглобина кислородом менее 90% и падение напряжения кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт. ст.). Доказано, что длительность ингаляции кислородом 15 ч/сут со скоростью подачи 2-6 л/мин достоверно снижает смертность больных ХОБЛ [1,2]. Показания к кислородотерапии выставляются также у больных с острым коронарным синдромом.

2. Альтернативные методы воздействия на органы дыхания для борьбы с обструкцией, в том числе как побочного действия препаратов:

- дыхание по методу Бутейко;
- аппарат Фролова.

3. Использование кардиопротекторов с доказанной эффективностью [14]:

- триметазидин (предуктал);
- калий-поляризующая смесь.

Общие рекомендации по ведению больных ХОБЛ и ИБС приведены в таблице 1 [1]:

Таким образом, проблема диагностики и лечения сочетанной патологии остается актуальной. Преобладание в клинической картине определенного заболевания зачастую служит причиной гиподиагностики сопутствующей патологии. Гиподиагностика ХОБЛ и ИБС (по данным аутопсий) доходит до 40% [1,2,4]. Лечение сочетанной патологии является дорогостоящим. Ведение пациентов с сочетанной патологией требует от врача глубоких знаний основ патологии, клинической фармакологии, тщательного анализа клинической ситуации, спо-

собности четко определять цели терапии и способности предвидеть ближайшие результаты.

### Литература

1. Алексеенко, З.К. Особенности клинического течения и диагностики ишемической болезни сердца на фоне хронических обструктивных заболеваний легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Харьк. мед. ин-т. – Харьков, 1992. – 91 с.
2. Артериальная гипертензия у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы – сердце как орган-мишень / А.В. Барсуков, В.А. Казанцев, М.С. Таланцева и др. // Consilium-Medicum [Электронный ресурс]. – 2005. – №3.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.
3. Вальсартан и другие блокаторы AT<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов: особенности клинической фармакологии и опыт использования при лечении артериальной гипертензии / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Н.А. Иванова и др./ Consilium-Medicum [Электронный ресурс]. – 2003. – №4.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.
4. Дворецкий, Л.И. Клинические рекомендации по лечению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и другой патологией // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13.-№10. – С. 672-675.
5. Доброльский, А.В. Клиническая фармакология ингибиторов АПФ и блокаторов AT<sub>1</sub> – ангиотензиновых рецепторов – какие уроки можно из нее извлечь// Consilium-Medicum [Электронный ресурс]. – 2004. – №3.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.
6. Долинская, М.Г. Клинико-патогенетическая характеристика и лечение больных хроническим обструктивным бронхитом с сопутствующей ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Луг. гос. мед. ун-т. -- Луганск, 1999. – 21 с.
7. Кляшев, С.М. Диагностика функции кардиореспираторной системы и возможные пути их коррекции у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Тюмен. гос. мед. акад. – Тюмень, 2000. – 52 с.
8. Козлова, Л.И. Функциональное состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.43. – Москва, 2001. – 44 с.
9. Лазебник, Л.Б., Михайлова, З.Ф. Особенности фармакотерапии сочетанной патологии у пожилых больных с хронической обструктивной болезнью легких // Consilium-Medicum [Электронный ресурс]. – 2005. – №12.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.
10. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IV. Классификация, анатомия, патофизиология / Т.А. Бутырлиев, С.А. Махмутходжаев, И.В. Першуков и др. // Кардиология. – 2006. – № 5. – С. 77-88.
11. Лысый, Ю.С. Нарушения сердечного ритма у больных с хроническим легочным сердцем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Бел. НИИ кард. МЗ РБ. – Минск, 1999. – 20 с.
12. Нарушения ритма сердца у больных с хроническими обструктивными болезнями легких / В.С. Задионченко, З.О. Гринева, И.В. Погонченкова и др. // Пульмонология. – 2003.-№7. – 88-92.
13. Особенности легочной вентиляции, гемореологии и гемодинамики у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ишемической болезнью

## В помощь воинскому врачу ☆

сердца / А.А. Свиридов, В.П. Гирихи迪, В.С. Задионченко и др. // Пульмонология. – 1999.-№2. – С. 9-13.

14. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова, 2006. – Т.4. – Гл. 1-4,10,14. – С. 31-74, 111-125, 176-187.

15. Терещенко, С.Н. Бета-адреноблокаторы: возможности расширения показаний к применению // Consilium-Medicum [Электронный ресурс]. – 2005. – №5.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.

16. Терещенко, С.Н., Акимова О.С. Бета-адреноблокаторы у больных с относительными противопоказаниями к их применению // Лечащий Врач [Электронный ресурс]. – 2003.- №6.-<http://www.osp.ru/doctore/2003/06/034.htm>

17. Чазова, И.Е. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких // Consilium-Medicum [Электронный ресурс]. – 2006. – №5.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.

[www.consilium-medicum.com](http://www.consilium-medicum.com).

18. Черейская, Н.К. ИБС и ХОБЛ: особенности диагностики и лечения сочетанной патологии. – М., 2007. – 16 с.

19. A study of aspirin and clopidogrel in idiopathic pulmonary arterial hypertension / I.M. Robbins, S.M. Kawut, D. Yung et al. // Eur. Respir. J. – 2006. – № 27. – P. 578-584.

20. Malcic, I., D. Richter Verapamil in primary pulmonary hypertension // British Heart Journal. – 1985. – Vol. 53. – P. 345-347.

21. Captopril as treatment for patients with pulmonary hypertension. Problem of variability in assessing chronic drug treatment / S. Rich, J. Martinez, W. Lam et al. // British Heart Journal. – Vol. 48. -- P. 272-277.

22. Woodmansey, P.A., O'Toole, L., Channer, K.S. Acute pulmonary vasodilatory properties of amlodipine in humans with pulmonary hypertension // Heart. – 1996. – Vol.75. – P.171-173.