

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ. Сообщение 2

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ

Пациенты с сочетанной патологией, как правило, пожилого возраста относятся к категории проблемных больных. Поэтому для их эффективного лечения необходимы глубокие знания преимуществ и недостатков применяемых препаратов. В таблице 1 приведены основные лекарственные средства, используемые в лечении ХОБЛ, ИБС.

β_2 -агонисты

β_2 -агонисты разделяют на [7]:

I. А. Короткодействующие (до 6 ч):

- фенотерол (беротек),
- сальбутамол (вентолин),
- адреналин, орципренолин, тербуталин.

Б. Длительнодействующие (до 12 ч):

- сальметерол,
- формотерол.

II. А. Селективные (на β_2 -рецепторы):

-сальбутамол, фенотерол, сальметерол, формотерол, тербуталин, кленбутерол.

Б. Неселективные:

-адреналин, орципренолин, изопретенорол.

В настоящее время неселективные β_2 -агонисты применяют ограниченно из-за частых побочных эффектов. Однако свойство селективности не абсолютно. При повышении дозы препарата увеличивается риск развития побочных эффектов [4].

Побочные действия, оказываемые β_2 -агонистами на сердечно-сосудистую систему:

- тахикардия, аритмии, повышение АД – способствуют повышению потребления миокардом кислорода,
- гипокалиемия – способствует развитию аритмии и прогрессированию слабости дыхательной мускулатуры;
- гипоксия – в результате шунтирования крови в малом

Таблица 1

Группы препаратов для лечения ХОБЛ, ИБС

Препараты для лечения	
ХОБЛ	ИБС
1. Холинолитики	1. Антиагреганты
2. β_2 агонисты	2. β -блокаторы
3. Метилксантины	3. Ингибиторы АПФ, или антагонисты AT_1 -рецепторов
4. Глюкокортикоиды	4. Блокаторы Са-каналов
5. Антибактериальные средства	5. Нитраты

круге, способствует снижению доставки крови к миокарду.

У больных ХОБЛ побочное действие β_2 -агонистов на миокард потенцируется гипоксией. Наиболее эффективным и безопасным признан ингаляционный способ доставки лекарственного средства. Плохая техника ингаляций приводит к повышению пероральной биодоступности препарата [5]. На сегодняшний день доказано, что частое и длительное использование β_2 -агонистов короткого действия приводит к:

- повышению гиперреактивности бронхов;
- ухудшению их бронходилатационного эффекта;
- ухудшению состояния внешнего дыхания у больного ХОБЛ;

-повышению риска внезапной смерти!
Фенотерол (беротек) наиболее опасен в отношении ухудшения контроля течения ХОБЛ и повышения риска смерти. Об этом свидетельствует опыт новозеландских врачей (рис. 1).

В отношении формотерола нет данных, свидетельствующих о повышении смертности в результате применения этого препарата [9]. Некоторые исследования показали достаточную безопасность формотерола у больных бронхиальной астмой, ХОБЛ. Появляются сообщения об отсутствии существенных влияний на сердечно-сосудистую систему у больных ИБС. Однако этот факт требует дальнейшего изучения. Поэтому применять формотерол у пациентов с ХОБЛ и ИБС следует с определенной осторожностью.

Таким образом, у больных сочетанной патологией предпочтительно [10,11]:

- короткие β_2 -агонисты **исключить** из регулярного использования, применять только «по требованию»;
- применение ингаляционных форм **длительных** β_2 -агонистов для плановой терапии;
- относительно безопасным является применение салбутамола (вентолина), салметерола;
- использование устройств для снижения пероральной биодоступности препаратов (спейсера, небулайзера, порошковых ингаляторов).

Холинолитики

Холинолитики, используемые на сегодняшний день – это ипратропиума бромид (атровент) и тиотропиума бромид (спирива) [7]. Холинолитики являются наиболее безо-



Рис. 1. Смертность от бронхиальной астмы в Новой Зеландии в период 1960 — 1980 годов (количество случаев на 100 000 населения). I — повышение смертности, ассоциированное с применением высокодозового **изопреналина** (изопроterenол, изадрин) во второй половине 1960-х годов. II — повышение смертности, ассоциированное с применением **фенотерола** во второй половине 1970-х годов.

Фармакокинетические показатели холинолитических препаратов

Таблица 2

Препарат	Биодоступность		Дозирование
	Ингаляционная	Пероральная	
Ипратропиум	7%		2 ингаляции 4 раза в сутки
Тиотропиум	19,5%	10-15%	1 ингаляция 1 раз в сутки

пастными препаратами при ингаляционном использовании. Имеют широкий терапевтический диапазон и низкую ингаляционную биодоступность – 10-19% (табл. 2). Поэтому вероятность побочного действия невелика. Для этих препаратов характерно отсутствие кардиотоксического действия. Нет влияния на тонус сосудов малого круга кровообращения, поэтому их использование не приводит к шунтированию крови в малом круге и не способствует развитию гипоксемии. Указанные свойства делают эти препараты пригодными для длительного применения. Возможность комбинации холинолитиков (ипратропиума) с β_2 -агонистами (фенотеролом) используется для наиболее быстрого устранения симптомов (препарат беродуал) [1,3].

Следует отметить, что длительное применение холинолитических препаратов при ХОБЛ, как средств базисной терапии, не останавливает прогрессирования заболевания. Однако качество жизни этих пациентов существенно улучшается. В этой связи удобство дозирования препарата приобретает важное значение [2]. Тиотропиум в отличие от ипратропиума назначается 1 раз в сутки, что способствует высокой приверженности больного к лечению (табл. 2).

Таким образом, холинолитические препараты могут явиться препаратами выбора у больных сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС в связи с высокой безопасностью. Состояния, ограничивающие их применения при ИБС, – это нарушения ритма по типу тахикардий. Наиболее оптимальным препаратом является тиотропиум с учетом удобства дозирования. Несмотря на невысокую дозу фенотерола в составе комбинированного препарата беродуала (50 мкг/доза) частое применение этого препарата может довести суточную дозу до 400 мкг. Поэтому у больных с ИБС и ХОБЛ такая комбинация должна использоваться с осторожностью. Гораздо безопаснее применять комбинацию салбутамола (120 мкг/доза) и ипратропиума бромид (20 мкг/доза), которая известна под названием Комбивент.

Метилксантины

Метилксантины разделяют на препараты [7]:

- I. Короткого действия:
 - аминофиллин, зуфиллин;
- II. Длительного действия:
 - теопек, теотард, зуфиллин-ретард.

Метилксантины имеют достаточно положительных свойств для лечения больных бронхообструктивными заболеваниями: расслабление гладкой мускулатуры бронхов (с уменьшением газа в «воздушных ловушках») и сосудов малого круга (со снижением давления в легочной артерии), снижает выброс медиаторов из тучных клеток, стимулирует дыхательный центр, стимулирует работу дыхательной мускулатуры, угнетает агрегацию тромбоцитов, уменьшает гиперреактивность бронхиального дерева. Однако этой группе препаратов присущи определенные свойства, ограничивающие их применение у больных ИБС:

- Вариабельность фармакокинетических показателей, зависящая от множества факторов: приема пищи, функции печени и почек, приема препаратов, влияющих на активность цитохрома P₄₅₀ и др.;

Тесты на эффективность ингаляционных кортикостероидов

Вариант 1 (амбулаторный)	Прирост ОФВ ₁ более, чем на 15% в пробе с бронходилататором после 6 - недельной терапии ИГКС.
Вариант 2 (стационарный)	Прирост ОФВ ₁ более, чем на 15% в пробе с бронходилататором после двухнедельной терапии 40 мг преднизолона внутрь.

Таблица 4

Показатели фармакокинетики ингаляционных кортикостероидов

Препарат	Биодоступность, %		
	Пероральная	Ингаляционная	Общая
Беклометазон	20	25	40
Будесонид	11	28	36
Флутиказон	менее 1	16	16 - 30

· Узкий терапевтический диапазон, высокая вероятность развития интоксикации;

· Индивидуальная чувствительность пациента к метилксантинам;

· Изменение углеводно-липидного обмена: гипергликемия, гиперурикемия, повышение свободных жирных кислот, коэффициента атерогенности;

Наиболее опасными проявлениями действия метилксантинов являются:

- атриальная тахикардия, трепетание предсердий,
- повышение силы сокращения и потребности миокарда в кислороде,
- судороги, резистентные к бензодиазепинам, особенно на фоне сопутствующей патологии ЦНС.

Поэтому у больных ХОБЛ и ИБС метилксантины применяются только при отсутствии приемлемой альтернативы:

1. Для неотложной помощи: медленное внутривенное введение эуфиллина (аминофиллина) 2,4% – 10 мл под контролем ЭКГ и готовностью купировать осложнения;

2. При плановом лечении: титровать дозу метилксантинов длительного действия с минимальной (150 мг/сут), увеличивать каждые 3 дня до оптимальной (не более 600 мг/сут).

3. Проводить терапевтический лекарственный мониторинг.

4. Сочетание с селективными β₁-блокаторами: небивололом, бисопрололом, метопрололом, либо блокатором кальциевых каналов – верапамилом.

5. Предпочтение отдавать пролонгированным формам метилксантинов.

Кортикостероиды

Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) на сегодняшний день рассматриваются как противовоспалительные препараты для лечения бронхообструктивных заболеваний органов дыхания, прежде всего, бронхиальной астмы. ИГКС относительно безопасны, высоко эффективны. Считается, что риск от их применения компенсируется высокой эффективностью [10].

ИГКС у больных ХОБЛ могут улучшить клинические симптомы заболевания и качество жизни, что является очень важной задачей терапии таких пациентов. Кроме того, ИГКС позволяют уменьшить число обострений ХОБЛ и посещение врача по поводу заболевания. Учитывая, что на лечение больных ХОБЛ в условиях стационара приходится около 75% всей экономической стоимости заболевания, то данный эффект ИГКС необходимо рассматривать как одно из

важнейших достижений в терапии этого заболевания. Однако у больных ХОБЛ и ИБС необходимо учитывать риск побочного действия ИГКС из-за возможных системных эффектов [7,9].

Ингаляционные формы назначают больным ХОБЛ в качестве базисной терапии по следующим показаниям:

- ОФВ₁ менее 50% от должного,
- при частых обострениях (более 3-х раз в год),
- при положительном тесте на эффективность

ингаляционных кортикостероидов (табл. 3).

В табл. 4 приведены показатели фармакокинетики основных ингаляционных кортикостероидов.

Если пациент плохо владеет техникой ингаляций, то увеличивается доля осаждаемых в ВДП частиц препарата. Это способствует повышению пероральной биодоступности и большей вероятности системных эффектов. К тому же у пациентов со значительными нарушениями внешнего дыхания возникает проблема координации вдоха с высвобождением препарата из ингалятора. При значительном снижении скорости потока на вдохе также увеличивается доля осаждаемых в ВДП частиц и повышение пероральной биодоступности.

Системные эффекты кортикостероидов при применении ИГКС не будут выражены в полной мере. Из доказанных системных эффектов необходимо отметить следующие [7,10,11]:

- минералокортикоидная активность, способствующая задержке жидкости в организме, гипокалиемии и прогрессированию сердечной недостаточности;
- снижение эффективности контроля артериального давления;
- нарушение толерантности к глюкозе, снижению эффективности контроля сахарного диабета;
- повышение риска развития остеопороза, особенно у женщин пожилого возраста.

Для преодоления указанных проблем предлагается использовать:

1. Препарат флутиказон как наиболее безопасный, имеющий наименьшую биодоступность (табл. 4);
2. Спейсер – резервуар, прикрепляемый к дозированному ингалятору для облегчения координации вдоха и высвобождения препарата из ингалятора, снижения пероральной биодоступности;
3. Небулайзер – компрессорный ингалятор, при использовании которого решается проблема координации вдоха с высвобождением препарата из ингалятора;
4. Дозированные ингаляторы, активируемые вдохом (Autohaler), порошковые ингаляторы с низким внутренним сопротивлением инспираторному потоку (Spinhaler, Rotahaler, Aeroliser, Diskhaler);
5. Установление четких показаний для назначения ИГКС (табл. 3).

Пероральные кортикостероиды (ПГКС) назначают коротким курсом на 14 дней только по 30-40 мг преднизолона в сутки при тяжелых обострениях ХОБЛ с прогрессированием дыхательной недостаточности и развитием гипоксемии. Длительный пероральный прием способствует развитию гиперволемии, гипокалиемии, отека синдрома, артериальной гипертензии, что увеличивает нагрузку на миокард и усугубляет ишемию, сердечную недостаточность. Отмечено взаимодействие ПГКС с другими лекарственными средствами при длительном их применении:

1. Салицилаты: повышение вероятности развития язв ЖКТ, уменьшение концентрации салицилатов в крови;

☆ В помощь войсковому врачу

- Сердечные гликозиды: риск интоксикации;
- β_2 -агонисты: риск фибрилляции желудочков;

Таким образом, у больных ХОБЛ и ИБС лечение глюкокортикоидами должно проводиться с учетом следующих правил:

- Определение четких показаний к назначению кортикостероидов;
- Использование тестов на эффективность ИГКС;
- Предпочтительны ингаляционные формы кортикостероидов;
- Наиболее безопасный ИГКС-флутиказон;
- Применение устройств для снижения пероральной биодоступности препаратов.

Таблица 5

Частота встречающихся респираторных патогенов при обострении ХОБЛ (GOLD, 2006)

Патоген	Частота, %
<i>Haemophilus influenzae</i>	20 - 54
Вирусы	20 - 35
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 - 25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10 - 30
Enterobacteriaceae	< 10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 - 15
<i>Staphylococcus aureus</i>	< 5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	< 1
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	< 1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	< 1

Антибактериальные препараты

Антибактериальные средства у больных ХОБЛ применяются при наличии обострения этого заболевания [6,12]. Основные возбудители, вызывающие обострение ХОБЛ приведены в таблице 5.

Для предварительной оценки эффективности предполагаемой антибактериальной терапии необходимо определить тип обострения (табл. 6).

Наибольшую эффективность антибактериальная терапия имеет при первом типе обострения (на 20% превосходит эффект плацебо). При втором типе – успех в лечении отмечается на 16% чаще по сравнению с плацебо. При третьем типе эффективность назначения антибак-

Таблица 6

Типы обострения ХОБЛ (Anthonisen N.R., 1987)

Тип обострения	Симптомы
Тип 1	Наличие всех трех основных симптомов: - нарастание одышки, - увеличение продукции мокроты, - повышение степени гнойности мокроты
Тип 2	Наличие двух симптомов из трех основных
Тип 3	Наличие одного основного симптома + как минимум один признак из числа следующих: - инфекция верхних дыхательных путей в течение последних 5 дней, - лихорадка без других видимых причин, - нарастание числа свистящих хрипов, - усиление кашля, - повышение ЧД или ЧСС на 20% по сравнению со стабильным состоянием.

Таблица 7

Выбор antimicrobного препарата при обострении ХОБЛ (GOLD, 2006)

Особенности течения обострения ХОБЛ	Основной возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Неосложненное 1. Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. 2. Возраст до 65 лет, 3. Умеренная бронхообструкция (ОФВ ₁ 50%), 4. Без сопутствующих заболеваний, 5. Редкие обострения (менее 4 раз в год).	<i>H. influenzae</i> ; <i>S. pneumoniae</i> ; <i>M. catarrhalis</i>	Амоксицилин Доксициклин	Амоксициллин/ клавуланат; Азитромицин; Кларитромицин; Левифлоксацин; Моксифлоксацин
Осложненное 1. Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты. 2. Возраст 65 лет и старше и/или выраженная бронхообструкция (ОФВ ₁ \geq 50%), 3. Частые обострения (от 4 раз в год), 4. Сопутствующие заболевания, 5. Продолжительность заболевания более 10 лет	<i>H. influenzae</i> (возрастает удельный вес β -лактамазопозитивных штаммов); <i>S. pneumoniae</i> ; <i>M. catarrhalis</i> ; иногда Enterobacteriaceae	Амоксициллин/ клавуланат; Левифлоксацин; Моксифлоксацин	
С риском синегнойной инфекции Постоянное отделение гнойной мокроты, частые обострения	<i>H. influenzae</i> ; <i>S. pneumoniae</i> ; <i>M. catarrhalis</i> ; Enterobacteriaceae; <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	Антисинегнойные β -лактамы; Азтреонам

териальных препаратов минимальна (на 4% превосходит эффект плацебо) и поэтому требует взвешенного подхода. Принципы выбора антимикробного препарата при обострении ХОБЛ приведены в таблице 7 [6,12].

Амоксициллин или амоксициллин/клавуланат являются препаратами выбора при обострении ХОБЛ. Амоксициллин обладает высокой биодоступностью (75-93%). В печени не метаболизируется и выводится почками, что имеет существенные преимущества у больных сочетанной патологией, вынужденных принимать другие лекарственные препараты. Неблагоприятного воздействия на кардиореспираторную систему этот препарат не оказывает.

Препараты группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) метаболизируются в печени. При этом могут замедлять элиминацию метилксантинов, чем повышают риск их токсических эффектов. Фторхинолонам присуще возбуждающее действие на ЦНС. Поэтому лицам с судорожным синдромом в анамнезе назначать фторхинолоны не рекомендуется, особенно в сочетании с метилксантинами. Ципрофлоксацин способен нарушать метаболизм непрямыми антикоагулянтами в печени, что приводит к риску кровотечений. Фторхинолоны могут увеличивать интервал QT, тем самым, повышая риск развития аритмий. Поэтому лечение этими препаратами должно проводиться с ЭКГ-контролем (1 раз в 3 дня).

Макролиды (азитромицин, кларитромицин) метаболизируются в печени с участием цитохрома P₄₅₀ и способны активировать его. При этом может измениться метаболизм других лекарственных средств: непрямыми антикоагулянтами, сахароснижающих препаратов, метилксантинов, β-блокаторов, клавулановой кислоты. Макролиды также увеличивают интервал QT, поэтому при лечении этими препаратами требуется проведение ЭКГ-контроля.

С учетом рассмотренных побочных эффектов фторхинолонов и макролидов вполне приемлемой альтернативой амоксициллину у больных ИБС и обострением ХОБЛ могут явиться цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Эти препараты оказывают воздействие на основные бактериальные возбудители, служащие причиной обострения ХОБЛ (табл. 5), в том числе на пенициллин-резистентные пневмококки, а также на *N. influenzae* и *M. catarrhalis*, вырабатывающие β-лактамазы широкого спектра. Цефотаксим и цефтриаксон практически не метаболизируются в печени, выводятся почками и не влияют на метаболизм других лекарственных средств. Однако при сочетании этих антибиотиков с петлевыми диуретиками возрастает риск нефротоксичности. Если такого сочетания препаратов избежать не удается, необходимо проводить определение креатинина сыворотки крови каждые 3 дня.

Назначение доксицилина оправдано в том случае, если предполагается наличие атипичной флоры, либо известно, что бактериальная флора у данного пациента чувствительна к этому препарату. При сочетании доксицилина с непрямыми антикоагулянтами замедляется метаболизм последних в печени и возрастает риск развития кровотечений.

Уреидопенициллины (азлоциллин и пиперациллин) используются для лечения синегнойной инфекции. Метаболизируются в печени, поэтому повышение активности ее детоксикационной функции (активация цитохрома P₄₅₀) может сказаться на эффективности этих препа-

ратов. Уреидопенициллины способны нарушать агрегацию тромбоцитов и повышать риск кровотечений. Этот неблагоприятный эффект может потенцироваться приемом аспирина.

Эффективными антисинегнойными препаратами также являются цефалоспорины 3-го поколения (цефтазидим, цефоперазон), цефалоспорин 4-го поколения цефепим и препарат из группы монобактамов азтреонам. Применение цефтазидима и цефепима у больных ИБС и обострением ХОБЛ безопасно. Однако использование цефоперазона и азтреонама может сопровождаться повышением АЧТВ (активированного частично-тромбинового времени), что отражает нарушение вторичной системы свертывания крови и повышает риск кровотечения. Поэтому применять антикоагулянты, антиагреганты с указанными препаратами следует осторожно, под лабораторным контролем. Сочетание цефоперазона и азтреонама с тромболитиками противопоказано [6].

Литература

1. Авдеев, С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких // *Consilium-Medicum [Электронный ресурс]*. – 2002. – №9.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.
2. Дворецкий, Л.И. Пожилой больной ХОБЛ: стратегия и тактика бронхолитической терапии // *Пульмонология и аллегология*. – 2006.-№4. – С. 13-16.
3. 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.
4. Козлова, Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики // *Пульмонология*. – 2001.-№2. – С. 9-12.
5. 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>.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского. – М., 2002. – С. 47-56, 73-64, 219-225.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. А.Г. Чучалина, 2004. – Т.5. – Гл. 1-3,6,7,13. – С. 34-55, 70-103, 142-157.
8. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола / З.Р. Айсанов, Л.И. Козлова, Е.Н. Калманова и др. // *Пульмонология*. – 2006.-№2. – С. 68-70.
9. Цой, А.Н., Архипов, В.В. Доказательная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких // *Consilium-Medicum [Электронный ресурс]*. – 2002. – №9. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.
10. Цой, А.Н., Архипов, В.В. Комбинированные препараты кортикостероидов и beta 2-агонистов: какому из средств отдать предпочтение? // *Consilium-Medicum [Электронный ресурс]*. – 2003. – №4.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.
11. Цветкова, О.А., Воронкова, О.О. Лечение больных хронической обструктивной болезнью легких beta2-агонистами длительного действия // *Consilium-Medicum [Электронный ресурс]*. – 2004. – №10. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K.F. Rabe, A.G. Agusti, A. Anzueto et al. [Computer file] – 2006.- Mode of access: <http://www.goldcopd.org>.