

# Выбор терапии хронического обструктивного заболевания легких у пациентов с сопутствующей кардиоваскулярной патологией

**Е. О. Крахмалова**

ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМНУ», г. Харьков  
проспект Пастышева, 2А, г. Харьков, Украина, 61039;

тел.: +38 (057) 373-90-17, +38 (057) 373-90-50, +38 (050) 520-38-32; e-mail: womanl@bigmir.net

Научные исследования последних лет ознаменовались кардинальными изменениями взглядов на хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) как патологию исключительно бронхолегочную. В настоящее время ХОЗЛ рассматривают как мультидисциплинарную проблему, в основе которой лежит системное воспаление и хроническая гипоксия, обусловленная анатомо-функциональной неполноценностью бронхиального дерева и легочной ткани (Фещенко Ю. И., 2001; Rabe K., 2007; Яшина Л. А., 2011).

Наиболее часто при ХОЗЛ страдает сердечно-сосудистая система (64 %), почти у половины больных ХОЗЛ обнаруживают заболевания органов пищеварения (48 %), опорно-двигательного аппарата (46 %), проявления метаболического синдрома (47 %). Несколько реже ХОЗЛ вызывает неврологические расстройства (22 %) и нарушения функции органов мочеполовой системы (27 %).

Хроническое воспаление, курение как один из ведущих факторов его манифестации и персистенции, реализуются в патогенезе сердечно-сосудистой патологии при ХОЗЛ двумя основными путями: развитием эндотелиальной дисфункции и нарушением нормального баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови. В первом случае увеличивается продукция вазоконстриктивных веществ и провоспалительных цитокинов (матриксных металлопротеаз 2-го и 9-го типов, нейтрофильной эластазы). Коагулопатия при ХОЗЛ затрагивает как тромбоцитарные, так и плазменные звенья гемостаза с развитием хронического тромбофилического статуса. При этом происходит значительное повышение содержания тканевого фактора прокоагулянтной активности, фактора VIIa, возрастает количество лизис-устойчивых фибриновых тромбов. Наряду с этим повышается агрегационная способность тромбоцитов с развитием резистентности к дезагрегантной терапии. Как следствие – частые

тромбоэмболии легочной артерии, дестабилизации атеросклеротических бляшек, острый коронарный синдром, неблагоприятные прогнозы инвазивных вмешательств на венечных артериях.

Известно, что сердечно-сосудистая патология, и в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), может развиваться как на фоне уже существующего ХОЗЛ, так и предшествовать данному заболеванию. У пациентов с уже существующей ИБС наличие ХОЗЛ, даже с умеренным снижением показателей дыхательной функции, увеличивает риск коронарной смерти на 30 % (Anthonisen et al., 2002). Установлено, что показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) при сочетанном течении ХОЗЛ и ИБС имеет важное прогностическое значение: снижение  $ОФВ_1$  на 10 % приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности на 28 % и на 20 % увеличивает риск развития нефатальных кардиоваскулярных событий.

Что же способствует быстрому снижению данного параметра функции внешнего дыхания (ФВД) при ХОЗЛ? Обострение ХОЗЛ. В этот период резко возрастает выраженность системного воспаления (повышение оксидативного стресса, уровня фибриногена плазмы, интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови), что приводит к ухудшению течения коморбидной патологии. Риск инфаркта миокарда увеличивается в 2,27 раза через 5 дней после обострения ХОЗЛ, потребовавшего терапии антибиотиком или пероральными глюкокортикостероидами (ГКС; Donaldson et al., 2010). По данным ретроспективного наблюдения, главной причиной смерти пациентов в ранний период обострений ХОЗЛ является сердечная недостаточность и ТЭЛА (Zvezdin B. et al., 2009).

В исследованиях по изучению сочетанного течения ХОЗЛ и ИБС прослеживается тесная связь обострений ХОЗЛ и ИБС, что дает право отнести абсолютное большинство пациентов с данной

коморбидністю в групи ХОЗЛ з частими обостреннями (С і D, GOLD, 2016). С урахуванням того, що розвиток і прогресування ІБС супроводжується обостреннями ХОЗЛ, фактори ризику ІБС – ожиріння і куріння – одночасно є факторами, що визначають зниження ефективності інгаляційних ГКС (ICS) при ХОЗЛ (P. Barnes, 2013). Комбінація бронхолітиків тривалого дії – препаратів з групи  $\beta_2$ -агоністів (LABA) і М-холінолітиків (LAMA) є оптимальним вибором терапії ХОЗЛ при супутній ІБС. Данна комбінація препаратів рекомендована міжнародними експертами як альтернативна в групах С, D (в тому числі при неефективності терапії першого вибору – монотерапії LAMA або ICS+LABA, GOLD 2016).

Результати перших великих досліджень, присвячених порівнянню ефективності LABA+LAMA або LABA+ICS (ILLUMINATE, 2013–2014), показали перевагу 26-тижневого лікування комбінацією LABA+LAMA – індакатерол/глікопирроній (І/Г) 110/50 мкг 1 раз/сут в порівнянні з комбінацією салметерол/флутиказон (С/Ф) 50/500 мкг 2 рази/сут у пацієнтів з середньтяжким ХОЗЛ без тяжких обострень в період 12 міс, що виражалося в більшій зменшенні симптомів і зменшенні обострень ХОЗЛ (на 31 %).

В дослідженні QUANTIFY, 2015, в якому брали участь пацієнти з однаковою кількістю обострень, було доведено перевагу комбінації LABA+LAMA-І/Г 110/50 мкг 1 раз/сут в порівнянні з аналогічною комбінацією LABA+LAMA – тiotропія 18 мкг 1 раз/сут/формотерол 12 мкг 2 рази/сут у пацієнтів з середньтяжким і тяжким ХОЗЛ. В першій групі було досягнуто більш значимого зменшення одышки і покращення функції легких при порівнянні якості життя пацієнтів.

При наявності супутньої ІБС особливу увагу приділяють безпеці препаратів для терапії ХОЗЛ. Необхідно моніторити тривалість інтервалу QT, що відображає тривалість електричної систоли серця. Величина інтервалу QT залежить від статі, віку, частоти серцевих скорочень. Діагностичну цінність представляє коригований інтервал QT (QTc). Удовлижним вважають QTc > 0,46 с для чоловіків і > 0,47 с для жінок. QTc при будь-яких обставинах не повинен бути більше 0,50 с, в протилежному випадку виникає загроза желудочкової тахікардії типу «пірует».

Комбінований препарат QVA149 (І/Г; 110/50 мкг) довів свою високу безпеку кардіо (Ferguson G., Barnes N. et al., 2013); частота небажаних явищ (НЯ) при його застосуванні була порівнянимою з плацебо (ENLIGHTEN, 2013). Більшість НЯ,

які виникли в групах І/Г і плацебо, були помірними (32,9 і 30,1 % відповідно) або легкими (12,4 і 17,7 % відповідно). Тяжкі НЯ виникли у 12,4 і 8,8 % пацієнтів груп І/Г і плацебо відповідно. Кардіо- і цереброваскулярні НЯ були зареєстровані у 5,3 % пацієнтів груп І/Г і 2,7 % груп плацебо з частотою виникнення на 100 пацієнто-літ 7,7 і 3,1 відповідно. Найбільш частим НЯ була застоїна серцева недостатність – в 3 випадках в групі І/Г – і розвинулася суправентрикулярна екстрасистоля у 2 пацієнтів.

В дослідженні FLAME, результати якого були опубліковані в 2016 г., було доведено перевагу комбінації І/Г в порівнянні з комбінацією С/Ф в зниженні частоти всіх обострень ХОЗЛ в період 52 тижнів дослідження. Примітливо, що 75,3 % пацієнтів, які приймали І/Г, і 74,3 % – С/Ф, були віднесені до групи D (з високою частотою обострень). Різниця в перевазі комбінації І/Г була досягнута за такими показниками, як частота всіх обострень (зниження на 17 %), середньтяжких і тяжких обострень (зниження на 13 %). Особливо слід відзначити, що зменшення частоти всіх обострень в групі І/Г в період 52-тижневого спостереження не залежало від початкового рівня еозинофілів в крові (< 2 або  $\geq$  2 %), що свідчить про високу ефективність данної комбінації у пацієнтів з преобладанням еозинофільного запалення в патогенезі ХОЗЛ, для терапії якого до цього часу використовували комбінації LABA і ICS. Комбінація І/Г значимо вплинула на показник  $FEV_1$ , який збільшився на 15 мл в порівнянні з початковим рівнем, тоді як в групі С/Ф зафіксовано його зниження на 48 мл,  $p < -0,001$ .

Результати масштабних досліджень TORCH і TRISTAN показали, що в якості терапії першого вибору у пацієнтів з високим ризиком обострень слід використовувати комбінації LABA/ICS, що лягло в основу наступних рекомендацій GOLD. Результати FLAME вперше демонструють перевагу терапії «альтернативного вибору» над С/Ф в профілактиці обострень у пацієнтів з  $\geq 1$  обостренням за попередній рік, що спостерігалося в усіх підгрупах пацієнтів, незалежно від базових характеристик або фенотипів ХОЗЛ. Результати FLAME розглядаються як важлива частина доказової бази для наступного покоління рекомендацій і стратегій лікування ХОЗЛ, і в особливості ХОЗЛ з частими обостреннями, що характерно для поєднання даного захворювання з серцево-судинною патологією.

Наявність супутньої кардіоваскулярної патології при ХОЗЛ – закономірність, яку слід враховувати. Не виключено, що недооцінка даного факта – одна з причин, що визначають невдачу в контролі ХОЗЛ.