

ни тяжести без выраженных приступов в предшествующий период, требующих перорального приема глюкокортикостероидов;

- для пациентов, не способных применять ИГКС.

Эффективность

Изучена клиническая эффективность препарата Синглон® (монтелукаст натрия) при лечении 250 больных детей с острым обструктивным бронхитом (ООБ) и БА в остром периоде. Основную группу составили 115 больных детей, которым был назначен Синглон®. В контрольную группу включены 135 маленьких пациентов, которые получали стандартную консервативную терапию β_2 -агонистами. В результате применения препарата Синглон® клинико-функциональный эффект достигался уже в течение первых 6–8 ч, тогда как в контрольной группе подобный эффект происходил через 12 ч и более. В 87% случаев при ООБ терапия препаратом Синглон® сократила количество используемых медикаментов, при БА – в 67% случаев. При этом общая эффективность препарата Синглон® доказана данными физикальных изменений, лабораторных и спирографических показателей и составила при ООБ и БА в среднем от 62 до 83% соответственно. Следует особо отметить переносимость препарата маленькими пациентами и практически отсутствие побочных явлений (общее количество побочных эффектов в исследовании составило менее 2%), удобную форму применения, что позволяет рекомендовать препарат Синглон® в составе комплексной терапии в лечении и профилактике ООБ и БА у больных детей.

Выводы

Подводя итоги, можно сказать, что применение препарата Синглон® 1 раз в сутки эффективно, безопасно и способствует улучшению общего состояния, уменьшению бронхообструктивного синдрома, купированию физикальных изменений, нормализации лабораторных показателей. Именно поэтому Синглон® должен быть в арсенале каждого врача.

Литература

1. Беляева Л.М. Атопический дерматит и аллергический ринит у детей и подростков. Минск: В.И.А. ГРУПП, 2006.
2. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011 [Electronic resource]. <http://www.ginasthma.org>
3. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера, 2007; с. 104.
4. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Битеева Д.В., Фомина Д.С. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы. Вестн. семейной медицины. 2010; 5–6: 6–10.
5. Жерносек В.Ф., Дюбова Т.П. Аллергические заболевания у детей. Руководство для врачей. Минск: Новое знание, 2003.
6. Жерносек В.Ф. Новые подходы к пониманию бронхиальной астмы согласно рекомендациям международного консенсуса по детской астме. Семейный доктор. 2012; 1: 51–6.
7. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy 2012; 67: 976–97.
8. Битеева Д.В., Дробик О.С., Горячкина Л.А. Цели лечения бронхиальной астмы и современные подходы к их достижению. Эффективная фармакотерапия. 2012; 1: 26–8.
9. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report. Global Initiative for Asthma (GINA) 2007.
10. Lazarus SC, Chinchili VM, Rollings NJ et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175 (8): 783–90.
11. PRACTALL consensus report: Diagnosis and treatment of asthma in childhood. Allergy 2008; 63: 5–34.
12. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodelling. J Allergy Clin Immunol 2003; 111 (Suppl. 1): S18–S34.
13. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джигикариани И.Р. и др. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC. Астма: официальный орган ассоциации «Интерастма – СНГ». 2005; 6 (1/2): 11–7.
14. Modgill V, Badyal DK, Verghese A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2010; 32 (9): 669–74.
15. Беляева Л.М., Микельчик Н.В., Войтова Е.В., Панулина Н.И. Место антилейкотриеновых препаратов в лечении детей с бронхиальной астмой. Медицинские новости. 2013; 5: 28–34.
16. Bisgaard H et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178 (8): 854–60.
17. Bisgaard H et al. Montelukast reduces viral-induced asthma exacerbations: The PREVIA Study. Eur Respir J 2004; 24: 212s.
18. Bisgaard H et al. Efficacy of montelukast in patients aged 2 to 5 years with mild asthma. Eur Respir J 2004; 24 (Suppl. 48): 2350.
19. Ульрих В., Балахандра Дасс С. Обзор современных данных о результатах применения монтелукаста при монотерапии легкой астмы у детей. М., 2010.

Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких

Н.А.Кароли, А.П.Ребров

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России

Патологии сердечно-сосудистой и респираторной систем по-прежнему остаются ведущими причинами смертности во всем мире, а их сочетание является одним из распространенных в клинической практике и предопределяет неблагоприятный прогноз. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются двумя часто встречающимися в клинической практике заболеваниями: 14 млн американцев страдают ХОБЛ и 5 млн – ХСН [1, 2]. ХОБЛ – болезнь 2-й половины жизни, развивается в большинстве случаев после 40 лет, и, как правило, к этому времени по-

является сопутствующая патология. По данным разных авторов, в 62% наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлена ХСН. Распространенность ХСН в популяции составляет не менее 1,8–2%, а среди лиц старше 65 лет частота встречаемости возрастает до 6–10%, при этом декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации больных пожилого возраста. ХОБЛ – одно из наиболее частых коморбидных состояний у больных ХСН, с которыми в то же время связаны проблемы с поздней диагностикой ХСН и терапевтической некомплаентностью, прежде всего с отсутствием приема β -адреноблокаторов (β -АБ) [3].

В России ХОБЛ является одной из важных после артериальной гипертензии – АГ (88% случаев) и ишемической болезни сердца – ИБС (59%), причин развития ХСН (13%) [4]. Таким образом, ХОБЛ в сочетании с ХСН составляют опасный дуэт, требующий особого внимания.

Сочетание ХОБЛ и ХСН представляет определенные трудности для диагностики и лечения. Эти заболевания имеют общие факторы риска, схожие черты клинической картины и общность некоторых звеньев патогенеза. В настоящее время проблеме взаимосвязи ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии можно обсуждать как с позиции простого сочетания разных нозологических форм, так и с точки зрения создания при ХОБЛ условий, способствующих формированию АГ, ИБС, ХСН. Развитие при ХОБЛ условий для формирования кардиоваскулярной патологии свидетельствует не просто о сочетании разных форм патологии, а о существовании сердечно-респираторного континуума, в котором ХОБЛ является не просто свидетелем, а непосредственным участником формирования АГ, ИБС, ХСН. В основе их развития лежит комплекс патогенетических механизмов, которые действуют непосредственно на органы-мишени или опосредованно через развитие повреждения сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции. К таким факторам относят гипоксемию в покое или при физической нагрузке, курение, оксидативный стресс, системное воспаление низкой градации [5].

Трудности медикаментозной терапии заключаются во взаимоисключающих подходах в лечении ХОБЛ с сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Целью лечения являются контроль над течением, профилактика прогрессирования заболевания, снижение смертности, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни (КЖ). Специалисты, как правило, уделяют внимание одной патологии при игнорировании сопутствующей, что отражается на самочувствии больного, клиническом исходе и прогнозе заболевания.

В настоящем обзоре суммированы данные об особенностях терапии ХСН у пациентов с ХОБЛ.

Современные международные многоцентровые исследования по изучению эффективности отдельных классов «кардиальных» препаратов и их комбинаций проводятся преимущественно у пациентов без сопутствующих заболеваний (в том числе ХОБЛ). В связи с этим при рассмотрении вопроса об особенностях терапии ХСН у больных ХОБЛ необходимо отметить недостаток, а порой и отсутствие данных рандомизированных клинических исследований по применению отдельных препаратов и их комбинаций в лечении этой категории пациентов.

Если обратиться к существующим рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ХОБЛ, то в них сказано, что «лечение сердечной недостаточности (СН) у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что СН следует лечить иначе при наличии ХОБЛ» [6, 7]. Таким образом, обсуждая подходы к лечению ХСН у больных ХОБЛ, необходимо ориентироваться на Национальные рекомендации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества (РКО) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и лечению ХСН [4].

Согласно этим рекомендациям можно сформулировать 6 очевидных задач при лечении ХСН:

- предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии);
- устранение симптомов ХСН (для II–III),
- замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней – мозг, почки, сосуды (для I–III);

- улучшение КЖ (для II–III);
- уменьшение количества госпитализаций и расходов (для I–III);
- улучшение прогноза (для I–III).

Для решения поставленных задач используют медикаментозные и немедикаментозные методы лечения. В этом обзоре мы обсудим лишь медикаментозные методы лечения ХСН.

Основная доказательная база по эффективности медикаментозной терапии связана с лечением пациентов с ХСН и низкой (менее 40%) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Для пациентов с ХСН и нормальной (сохранной) систолической функцией сердца (ФВ ЛЖ более 40%) доказательных данных значительно меньше. В связи с этим современные Национальные рекомендации по лечению ХСН подразделены отдельно на две соответствующие части [4]. Согласно этим рекомендациям все лекарственные средства для лечения ХСН у больных со сниженной ФВ ЛЖ делятся на 2 основные группы:

- препараты, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН;
- препараты, не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях.

В свою очередь, препараты, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН, делятся на 2 группы:

- препараты, применяемые у всех больных;
- препараты, применяемые в определенных клинических ситуациях.

К препаратам, применяемым у всех больных, относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (IA), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) при непереносимости и развитии нежелательных явлений при назначении ИАПФ (IIA A), β-АБ (IA), ивабрадин (IIA C) при непереносимости β-АБ и синусовом ритме с частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 70 уд/мин, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМКР (IA). На сегодня именно сочетание 3 нейrogормональных модуляторов (ИАПФ + β-АБ + АМКР) – обязательная схема лечения больных с тяжелой ХСН.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИАПФ показаны всем больным с ХСН независимо от стадии заболевания. T.Cohn (1998 г.) назвал ИАПФ «золотым стандартом» терапии ХСН. В 1995 г. в классическом метаанализе, включавшем более 7100 больных, была продемонстрирована способность ИАПФ к снижению риска смерти больных ХСН на 23% [4]. Эти результаты неоднократно подтверждены в ряде исследований и метаанализов, показавших, что положительные эффекты ИАПФ не зависят от возраста больных, сохраняются при любой степени тяжести ХСН (I–IV функциональный класс – ФК). Этот класс лекарств, безусловно, относится к препаратам I-й линии в лечении ХСН. Это связано с тем, что, по данным проведенных исследований, ИАПФ обладают важными положительными эффектами, к которым относятся: эффективное снижение артериального давления – АД, уменьшение гипертрофии миокарда, нефропротективное действие, улучшение диастолической функции миокарда, переносимости физических нагрузок, положительное влияние на функцию эндотелия, уменьшение оксидативного стресса и др. Применение ИАПФ достоверно снижает риск развития повторного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения. Указанные эффекты позволяют использовать ИАПФ при систолической дисфункции ЛЖ, АГ, остром инфаркте миокарда для гемодинамической разгрузки, вторичной профилактике сердечно-сосуди-

стых катастроф. У больных ХОБЛ с легочной гипертензией использование ИАПФ приводит к уменьшению гипертрофии миокарда обоих желудочков, но давление в малом круге кровообращения снижается незначительно [8].

В настоящее время можно выделить несколько основных положений по применению ИАПФ в лечении ХСН [4]:

- ИАПФ показаны всем больным ХСН и сниженной ФВ ЛЖ;
- ИАПФ улучшают клиническую симптоматику, КЖ, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных ХСН, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации, т.е. позволяют решить все 6 задач при достижении цели, что означает успешное лечение ХСН;
- эти препараты эффективны от самых начальных стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до самых поздних стадий декомпенсации;
- чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов;
- неназначение ИАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.

В России зарегистрировано 11 ИАПФ, которые имеют в качестве показания ХСН: бенazeприл, зофеноприл, каптоприл, квинаприл, лизиноприл, периндоприл, спираприл, рамиприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл. Считается, что существует определенный класс-эффект при использовании ИАПФ в лечении ХСН. Также мы понимаем, что степень доказанности эффективности разных препаратов при лечении ХСН весьма разнообразна [4]. Максимальную степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют 2 препарата – эналаприл и каптоприл (уровень рекомендации I, степень доказанности A). Исходя из существующей доказательной базы, именно этим препаратам следует отдавать предпочтение в терапии ХСН. Имеются соответствующие исследования, показавшие эффективность в лечении и профилактике ХСН фозиноприла, периндоприла и лизиноприла (уровень рекомендаций I, степень доказанности B). Таким образом, в первую очередь 5 ИАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и фозиноприл) могут быть рекомендованы для профилактики и лечения ХСН, хотя это не исключает возможности применения и других представителей этого класса. Для профилактики ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в частности, ИБС) возможно использование 3 ИАПФ – периндоприла, рамиприла и трандолаприла (класс рекомендаций I, степень доказанности A). Причем степень доказанности профилактики ХСН при ИБС максимальна для периндоприла [4].

Имеются данные, что прием ИАПФ ассоциируется со снижением смертности пожилых пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения [9, 10]. Также появляются доказательства того, что ИАПФ могут оказывать благоприятное воздействие на функцию скелетных мышц и сердечно-сосудистую заболеваемость у больных ХОБЛ [11]. Существуют данные о том, что повышение активности ренин-ангиотензиновой системы может вносить вклад в патогенез и прогрессирование ХОБЛ. Назначение ИАПФ больным ХОБЛ оправдывается не только их гипотензивным эффектом, но и способностью указанных препаратов снижать давление в легочной артерии у этой категории пациентов.

Из побочных эффектов этой группы препаратов у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией наибольшее внимание вызывает возможность развития сухого кашля. Способность ИАПФ тормозить активность кининазы II, повышая уровень брадикини-

на крови, обуславливает появление кашля у 5–25% больных [12]. Кашель обычно описывается как сухой, раздражающий, стойкий, редко продуктивный. Кашель очень мучительный и, как правило, требует отмены препарата. Кашель является дозозависимым симптомом. Обычно кашель появляется вскоре после назначения препарата, однако может развиваться и через месяцы и даже годы приема. В то же время не показано увеличение вероятности развития кашля у пациентов с респираторными заболеваниями по сравнению с больными без них. Этот кашель не связан с бронхоспазмом, но способен спровоцировать приступ бронхиальной астмы. В его купировании эффективны ингаляции кромогликата натрия или комбинация с препаратом из группы дигидропиридиновых антагонистов кальция. Замена ИАПФ другим препаратом этой же группы (например, квинаприла на фозиноприл) устраняет кашель в единичных случаях. У пациентов может быть и аллергия на сульфгидрильную группу некоторых ИАПФ (каптоприл, зофеноприл).

Сложность заключается также в диагностике причин развития кашля у пациентов с респираторными заболеваниями, которые получают ИАПФ. Например, появление брадикининового кашля может ошибочно трактоваться как обострение ХОБЛ и приводить к неоправданному изменению лечебной тактики – усилению противовоспалительной и бронходилатирующей терапии. В связи с этим очень важно мониторировать симптомы заболевания и оценивать появление кашля в совокупности с другими клиническими симптомами (например, нарастание одышки, усиление бронхообструкции аускультативно и при исследовании функции внешнего дыхания) для своевременного решения вопроса о наличии у пациента обострения ХОБЛ и ИАПФ-индуцированного кашля.

Назначение всех ИАПФ начинается с маленьких доз, при их постепенном (не чаще 1 раза в 2–3 дня, а при системной гипотонии еще реже – не чаще 1 раза в неделю) титровании до оптимальных (средних терапевтических) доз. При отсутствии клинических противопоказаний (и снижения АД) необходимо пытаться увеличивать дозу до рекомендованной (терапевтической) дозы. ИАПФ можно назначать больным ХСН при уровне систолического АД выше 85 мм рт. ст. При исходно низком систолическом АД (85–100 мм рт. ст.) эффективность ИАПФ сохраняется, поэтому их всегда и обязательно следует назначать, снижая стартовую дозу в 2 раза (для всех ИАПФ) [4].

При развитии серьезных нежелательных явлений и/или отсутствии эффекта от применения ИАПФ можно попробовать терапию БРА.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

При необходимости блокады ренин-ангиотензиновой системы применение БРА может быть лучшей альтернативой, потому что в отличие от ИАПФ препараты этой группы лишены основных побочных действий ИАПФ, например, кашля. В то же время существуют данные литературы о том, что не все препараты этой группы полностью лишены ИАПФ-связанных побочных эффектов. Так, указывается на способность лозартана вызывать бронхоконстрикцию за счет ингибирования эндогенного оксида азота в дыхательных путях и развития кашля у 25% пациентов [13].

В современных Национальных рекомендациях по лечению СН отражена эффективность только 3 БРА – кандесартана, валсартана и лозартана, которые могут применяться для лечения ХСН при непереносимости ИАПФ. Титрование доз БРА проводится по тем же принципам, что и ИАПФ [4].

В одном из исследований, проведенных в Германии, БРА хорошо переносились больными с III и IV стадией ХОБЛ, хотя они не улучшали силы дыхательной муску-

латуры или переносимость физической нагрузки [14]. Анализ канадской базы данных показал, что БРА способны улучшать как сердечно-сосудистые, так и респираторные исходы, особенно в сочетании со статинами [10].

Таким образом, основываясь на ограниченном количестве доступных данных, препараты группы БРА безопасны при лечении ХСН у пациентов с ХОБЛ.

β-Адреноблокаторы

Более 60 лет изучаются β-АБ. Сегодня уже установлены их антиангинальные, кардиопротективные, антигипертензивные, антиаритмические свойства. Препараты этой группы могут использоваться в качестве антигипертензивных средств как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиками, дигидропиридиновыми антагонистами кальция, ИАПФ. Эта группа препаратов является препаратами выбора при наличии стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, при тахикардии, СН. Выделены препараты, для которых показана способность предотвращать преждевременную клиническую смерть при разных ситуациях (например, бисопролол, небиволол, карведилол, метопролола сукцинат) [8].

В настоящее время преобладающей теорией является нейрогуморальная теория патогенеза ХСН, согласно которой активация нейрогормонов ведет к прогрессированию СН. Одним из таких нейрогормонов является норадреналин, который обеспечивает хроническую гиперактивацию симпатико-адреналовой системы (САС) у больных с декомпенсацией и определяет высокую смертность этих пациентов. Активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем, начиная со II стадии болезни или со II ФК, преобладающими становятся негативные дезадаптивные свойства катехоламинов. В связи с этим применение β-АБ становится наиболее целесообразным и эффективным у пациентов с клинически выраженной ХСН II–IV ФК [4]. Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Основные цели применения β-АБ в лечении больных ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности. В настоящее время доказано, что β-АБ оказывают блокирующее действие и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН, – ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), эндотелиновую систему и систему цитокинов. Таким образом, β-АБ в лечении ХСН – это не только средства, блокирующие влияние катехоламинов на β-адренергические рецепторы (хотя это очень важно), но и комплексные нейрогормональные модуляторы, оптимально дополняющие эффекты ИАПФ. Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции β₁-рецепторов, поэтому использование β₁-селективных β-АБ в лечении больных ХСН вполне обосновано и эффективно. Хотя имеются предположения, что использование β-АБ с дополнительными свойствами, например, β₁-, β₂-, α₁-АБ карведилола или высокоселективного β-АБ небиволола, одновременно увеличивающего синтез оксида азота в эндотелиальных клетках, может быть более эффективным за счет дополнительных вазодилатирующих свойств (степень доказанности С). К настоящему времени завершено более 30 плацебо-контролируемых исследований, включающих более 20 тыс. больных ХСН, в них доказана способность β-АБ снижать смертность больных на 29%.

К положительным свойствам β-АБ при ХСН относится способность [4]:

- уменьшать дисфункцию и смерть кардиомиоцитов как путем некроза, так и апоптоза;

- уменьшать число гибернирующих кардиомиоцитов;
- при длительном применении за счет увеличения зон сокращающегося миокарда улучшать показатели гемодинамики;
- повышать плотность и аффинность β-адренорецепторов, которые резко снижены у больных ХСН;
- уменьшать гипертрофию миокарда;
- снижать ЧСС, что является «зеркалом» успешного применения β-АБ у больных ХСН. Уменьшение ЧСС минимум на 15% от исходной величины характеризует правильное лечение β-АБ больных ХСН;
- уменьшать степень ишемии миокарда в покое и при физической активности;
- несколько уменьшить частоту желудочковых аритмий;
- оказывать антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти.

Таким образом, наряду с улучшением прогноза β-АБ уменьшают степень ремоделирования сердца, т.е. оказывают кардиопротекторное действие, позволяющее замедлять прогрессирование декомпенсации и число госпитализаций.

Безопасность β-АБ у больных ХОБЛ длительное время вызвала большие опасения. Несколько сообщений о развитии острого бронхоспазма при приеме β-АБ привели к исключению пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией из крупных исследований по изучению эффективности препаратов этой группы. Традиционно считается, что β-АБ противопоказаны при ХОБЛ из-за их бронхоконстрикторных свойств и «конкуренции» с β₂-агонистами [15, 16]. Этим объясняется тот факт, что многие врачи избегают назначения β-АБ у пациентов с ХОБЛ [16–19]. Анализ частоты и причин смертельных исходов в исследовании VALLANT (14 700 больных, валсартан в сравнении с каптоприлом после острого инфаркта миокарда) показал, что при практически одинаковых показателях ФВ ЛЖ (34 и 35%) пациенты с ХОБЛ в сравнении с больными без ХОБЛ характеризовались более высокими показателями летальности от любых причин, сердечно-сосудистой смертности, внезапной смерти. При этом частота приема β-АБ в группе больных ХОБЛ была существенно ниже (51%) в сравнении с группой пациентов без ХОБЛ (72%) [20].

При назначении β-АБ происходит блокада не только β₁-адренорецепторов, которая обуславливает антигипертензивный и кардиопротективный эффекты этих препаратов, но и β₂-адренорецепторов, что приводит к спазму средних и мелких бронхов. Ухудшение вентиляции легких клинически проявляется усилением одышки и учащением дыхания. Дозу препарата, способную вызвать бронхоспазм, а также его тяжесть предсказать практически невозможно. Ряд авторов отмечают различия в «краткосрочных» и «долгосрочных» эффектах β-АБ [16]. Так, в начале приема отмечена возможность β-АБ повышать гиперреактивность дыхательных путей, что нивелируется при их длительном приеме.

В то же время селективные β₁-АБ, например, атенолол и метопролол, которые имеют в 20 раз более высокое сродство к β₁-рецепторам, чем к β₂-рецепторам, с меньшей вероятностью способны вызвать бронхоспазм. Результаты метаанализа свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ однократный прием или длительная терапия β-АБ не оказывают существенного влияния на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), ответ на прием β₂-агонистов, использование ингаляторов или респираторные симптомы [21].

В настоящее время имеются веские доказательства того, что использование β-АБ снижает смертность у больных ХОБЛ с перенесенным инфарктом [16, 19, 22, 23]. Существуют также доказательства того, что исполь-

зование β -АБ у больных ХОБЛ может уменьшить риск обострений и улучшить выживаемость [7, 24]. Так, в одном из исследований с участием 2230 больных ХОБЛ было показано, что регулярный прием β -АБ снижает количество обострений ХОБЛ и риск летальных исходов на 27 и 30% соответственно. В другом крупном ретроспективном когортном исследовании (5977 пациентов) показано, что β -АБ на 22% снижают общую летальность.

В то же время в одном из недавних исследований было показано, что β -АБ снижают выживаемость у кислородозависимых пациентов с ХОБЛ [25]. Аналогичные данные были получены в другом более раннем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором было показано, что кардиоселективные β -АБ ухудшают бронхообструкцию у пациентов с ХОБЛ [26]. Также имеется информация о том, что некоторые β -АБ теряют свою кардиоселективность при применении в высоких дозах. При длительных (более 7 лет) наблюдениях установлено, что прием кардиоселективного β -АБ атенолола вызывал выраженное снижение ОФВ₁ на 200 мл в год у лиц, страдающих ХОБЛ и ИБС [8].

Бисопролол, метопролола сукцинат замедленного выведения, карведилол и небиволол достоверно уменьшают риск как внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования ХСН, снижают частоту госпитализаций и риск смерти больных ХСН. Другие β -АБ, включая атенолол и метопролола тартрат короткого действия, не показали способности улучшать прогноз больных ХСН. Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных ХСН нецелесообразно (класс рекомендаций III, степень доказанности А) [4]. Среди кардиоселективных β -АБ бисопролол имеет наименьшее влияние на легочную функцию у пациентов с ХОБЛ [27]. Исследования показали, что применение бисопролола при сочетании ХСН и ХОБЛ способствовало снижению ОФВ₁, но без негативного влияния на симптомы и КЖ [28], а применение селективного β_1 -АБ при сочетании ХСН и ХОБЛ действительно предпочтительнее, чем назначение неселективного β -АБ [29, 30].

Опыт последних лет показывает, что комбинированные неселективные β - и α -АБ карведилол и лабеталол хорошо переносятся пациентами с ХОБЛ, которые не имеют обратимой обструкции дыхательных путей. У больных ХОБЛ блокада α -рецепторов может способствовать легкой бронходилатации, что компенсирует бронхоспазм, вызванный действием неселективного β -АБ [30–32].

Влияние карведилола на функцию легких сравнивали с селективными β -АБ метопрололом и бисопрололом у 35 пациентов с ХОБЛ и СН. ОФВ₁ была наименьшей на карведилоле и наилучшей на бисопрололе: карведилол 1,85 (95% доверительный интервал – ДИ 1,67–2,03); метопролол 1,93 (95% ДИ 1,73–2,14); бисопролол 2,0 (95% ДИ 1,79–2,22). Однако результаты теста с 6-минутной ходьбой у пациентов на терапии разными препаратами не отличались [29]. В других работах при применении карведилола или лабеталола не было отмечено значимых изменений ОФВ₁. В 2 ретроспективных исследованиях была показана хорошая переносимость карведилола у более 80% пациентов с коморбидной патологией [23].

Все имеющиеся данные по комбинированным неселективным β - и α -АБ основаны на обсервационных или небольших клинических исследованиях. Также карведилол можно рассматривать в качестве возможного препарата при лечении пациентов с ХОБЛ с сопутствующей СН [16].

В лечении пожилых больных ХСН (старше 70 лет) доказан эффект небиволола, обладающего и высоким профилем безопасности. Небиволол представляет III поколение β -АБ с высокой β_1 -селективностью и сосудорас-

ширяющими свойствами. Небиволол также является эффективным препаратом у пациентов с ХОБЛ и ХСН. Респираторные эффекты небиволола были широко исследованы на животных моделях, у здоровых добровольцев и в клинических испытаниях у пациентов с ХОБЛ и астмой. В отличие от других β -АБ небиволол, который вызывает эндогенную продукцию оксида азота и влияет на окислительный каскад, оказался клинически хорошо переносимым у пациентов с респираторными заболеваниями. Ретроспективный анализ показывает, что другие β -АБ, рекомендованные для лечения ХСН, – бисопролол и метопролола сукцинат замедленного выведения также снижают риск госпитализаций и улучшают прогноз больных ХСН старше 65 лет.

У всех больных ХСН с ФВ менее 40%, не имеющих противопоказаний к назначению β -АБ, должны применяться β -АБ [4]. Тем не менее при обычных клинических ситуациях β -АБ должны использоваться только вместе с ИАПФ и у больных, у которых достигнута стабилизация состояния. Важно помнить, что β -АБ не относятся к числу средств «скорой помощи» и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации. В подавляющем большинстве случаев терапия начинается с применения ИАПФ с возможно более быстрым добавлением β -АБ. Начинать лечение β -АБ следует с малых доз с медленным наращиванием дозы. В редких клинических ситуациях (преобладание выраженной тахикардии при невысоком АД, когда одновременное назначение ИАПФ и β -АБ затруднено) можно начать терапию с β_1 -селективного β -АБ бисопролола с последующим присоединением ИАПФ. Наиболее оправдан такой порядок лечения при исходно низкой ФВ менее 28% (класс рекомендаций IIB, степень доказанности В) [4]. Незначительное ухудшение респираторных симптомов или падение ОФВ₁ в начале терапии ХОБЛ не должно вести к их отмене. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами и в случае персистирования или нарастания симптомов – отмена β -АБ [16].

Конечная цель в любом случае – это максимально быстрый перевод больных ХСН на комбинацию ИАПФ + β -АБ или β -АБ + ИАПФ. Лечение β -АБ при ХСН должно начинаться осторожно, с 1/8 терапевтической стартовой дозы. Чтобы не вызвать ухудшения течения ХОБЛ, назначать β -АБ следует при стабилизации ХОБЛ с минимальных доз под контролем ОФВ₁ и самочувствия больного. Дозы увеличиваются медленно (не чаще 1 раза в 2 нед, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД – 1 раз в месяц) до достижения оптимальной, указанной как терапевтическая, дозы. Как и в случае с ИАПФ, необходимо помнить, что у каждого больного своя оптимальная дозировка β -АБ, которая определяется снижением ЧСС до уровня менее 70 уд/мин. Только снижение ЧСС, а не доза β -АБ и не исходная ЧСС определяет эффективность лечения. На каждые 5 ударов уменьшения ЧСС достигается 18% снижения риска смерти больных ХСН [4].

Таким образом, несмотря на несколько противоречивые данные, селективные β_1 -АБ, по-видимому, являются относительно безопасными для использования у больных ХСН при стабильной ХОБЛ. Назначение β -АБ должно быть оправдано возможностью получить большую пользу (тяжелая АГ, сопутствующая стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда) по сравнению с риском побочных эффектов. В то же время в целях безопасности необходимо начинать прием β -АБ в небольшой дозе и тщательно следить за побочными эффектами при увеличении дозы. У пациентов необходимо тщательно мониторировать возможное появление новых симптомов (например, одышки, снижения толерантности к физической нагрузке, кашель) или изменения в приеме препаратов (например, повышение необходимости в ингаляциях β -агонистов). Наиболее

безопасным β -АБ для применения у больных с бронхообструкцией принято считать бисопролол.

В настоящее время не исследована безопасность начала терапии β -АБ у пациентов в период обострения ХОБЛ, в связи с чем препараты не должны назначаться в период обострения ХОБЛ. Хотя уже имеются исследования, в которых β -АБ показали свою безопасность даже у больных, госпитализированных в стационар по поводу обострения ХОБЛ, причем назначение этих препаратов примерно на 60% снижало риск гибели пациентов в условиях стационара [29]. Средством выбора в такой ситуации является использование высокоселективных β_1 -АБ бисопролола или небиволола (степень доказанности В) [4, 16].

Таким образом, терапия селективными β_1 -АБ оказывает существенное влияние на выживаемость пациентов с ХСН, а наличие ХОБЛ является самой важной причиной, по которой эта категория пациентов не получает лечение в полном объеме. Тем не менее терапия селективными β_1 -АБ считается безопасной у пациентов с ХСН и ХОБЛ. Польза от назначения селективных β_1 -АБ при ХСН перевешивает какой-либо потенциальный риск, связанный с лечением, даже у пациентов с тяжелой ХОБЛ. Кардиоселективные β_1 -АБ, такие как метопролол, бисопролол или небиволол, могут быть использованы при ХОБЛ и ХСН. Неселективные β -АБ, такие как пропранолол, могут вызвать бронхоспазм и не должны быть использованы у пациентов с ХОБЛ. β -АБ с внутренней симпатомиметической активностью вызывают меньшее снижение легочных функциональных тестов, чем пропранолол, но их не сравнивали с кардиоселективными β -АБ у пациентов с ХОБЛ.

Достаточно важным представляется вопрос сочетания β -АБ (основа лечения ХСН) и β_2 -агонистов (основа лечения ХОБЛ) у пациентов с коморбидной патологией. Ряд данных свидетельствует о наличии неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов β_2 -агонистов [16, 23]. Имеются указания на снижении «кардиопротективного» действия β -АБ у пациентов с одновременным приемом β -агонистов, а также об уменьшении побочных эффектов β_2 -агонистов при сочетанном приеме β -АБ [23]. В этой ситуации становится оправданным применение сочетанной терапии 2 группами препаратов у больных ХСН с сопутствующей стабильной ХОБЛ, которые не имеют обратимой обструкции дыхательных путей (селективные и неселективные β -АБ) и имеют обратимую обструкцию (селективные β -АБ).

Ивабрадин

Эпидемиологические исследования продемонстрировали тесную ассоциацию между повышением ЧСС и общей и кардиоваскулярной смертностью, особенно у пациентов со стабильной ИБС. Ивабрадин – селективный блокатор f-каналов (If-токов) в клетках синусового узла, урежающий ЧСС без других гемодинамических эффектов [4, 7, 33]. При истинной непереносимости β -АБ именно ивабрадин является препаратом выбора при ХСН с ФВ ЛЖ менее 40% и с ЧСС более 70 уд/мин, продемонстрировавшим положительное влияние на заболеваемость и смертность в указанной группе больных ХСН. В исследовании SHIFT комбинация ивабрадина с β -АБ (90% пациентов) исследовалась у 6588 пациентов (11% имели ХОБЛ) с выраженной ХСН ишемической и неишемической этиологии при синусовом ритме с ЧСС более 70 уд/мин по влиянию на комбинированную точку – риск сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с обострением ХСН (более 700 больных в Российской Федерации). Основными причинами назначения β -АБ или недостижения оптимальной ЧСС явились низкое АД и обострение ХОБЛ. Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций из-за обострения ХСН на 18%. Риск смерти из-

за ХСН и риск госпитализаций в связи с обострением декомпенсации снижались достоверно на 26% каждый соответственно. Важным дополнительным преимуществом ивабрадина явилось снижение на 25% риска любых госпитализаций (включая повторные госпитализации), что делает лечение больных ХСН блокатором If-каналов экономически выгодным.

Многоцентровое обсервационное исследование RYTHMOS продемонстрировало склонность к тахикардии пациентов с ХОБЛ и ИБС. Таким образом, ивабрадин должен применяться у больных ХСН II–IV с ФВ ЛЖ менее 40% для снижения риска суммы смертей и госпитализаций из-за ХСН с синусовым ритмом, ЧСС более 70 уд/мин при непереносимости β -АБ, а также у больных с сохраненной ФВ.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Исследования 1990-х годов и начала XXI в. доказали, что негативная роль гиперальдостеронизма при ХСН связана не только с задержкой жидкости и электролитным дисбалансом, но и с развитием фиброза миокарда, прогрессирующим ухудшением функции сердца, риском жизнеугрожающих аритмий и провоцированием коронарной недостаточности. Учитывая невозможность эффективной блокады синтеза альдостерона с помощью комбинации ИАПФ с β -АБ, была сделана попытка длительного применения малых доз антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в продолжительном лечении ХСН в качестве 3-го нейrogормонального модулятора. При наличии повышенного уровня креатинина сыворотки (более 130 мкмоль/л), почечной недостаточности в анамнезе, снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, гиперкалиемии (причем даже умеренной – более 5,2 ммоль/л) сочетание антагонистов рецепторов альдостерона с ИАПФ требует тщательного клинического и лабораторного контроля.

При декомпенсации ХСН спиронолактон используется в высоких дозах (100–300 мг или 4–12 таблеток, назначаемых однократно утром или в 2 приема – утром и в обед) на период 1–3 нед до достижения компенсации. После этого доза спиронолактона должна быть уменьшена. После достижения состояния компенсации применение высоких доз спиронолактона прекращается и рассматривается вопрос о длительном назначении невысоких доз препарата в качестве дополнительного нейrogормонального модулятора.

В последние рекомендации по лечению ХСН включен новый высокоселективный АМКР эплеренон, не оказывающий влияния на андрогеновые и прогестероновые рецепторы и не вызывающий гинекомастии, нарушений менструального цикла и реже провоцирующий ухудшение функции почек и гиперкалиемии по сравнению со спиронолактоном.

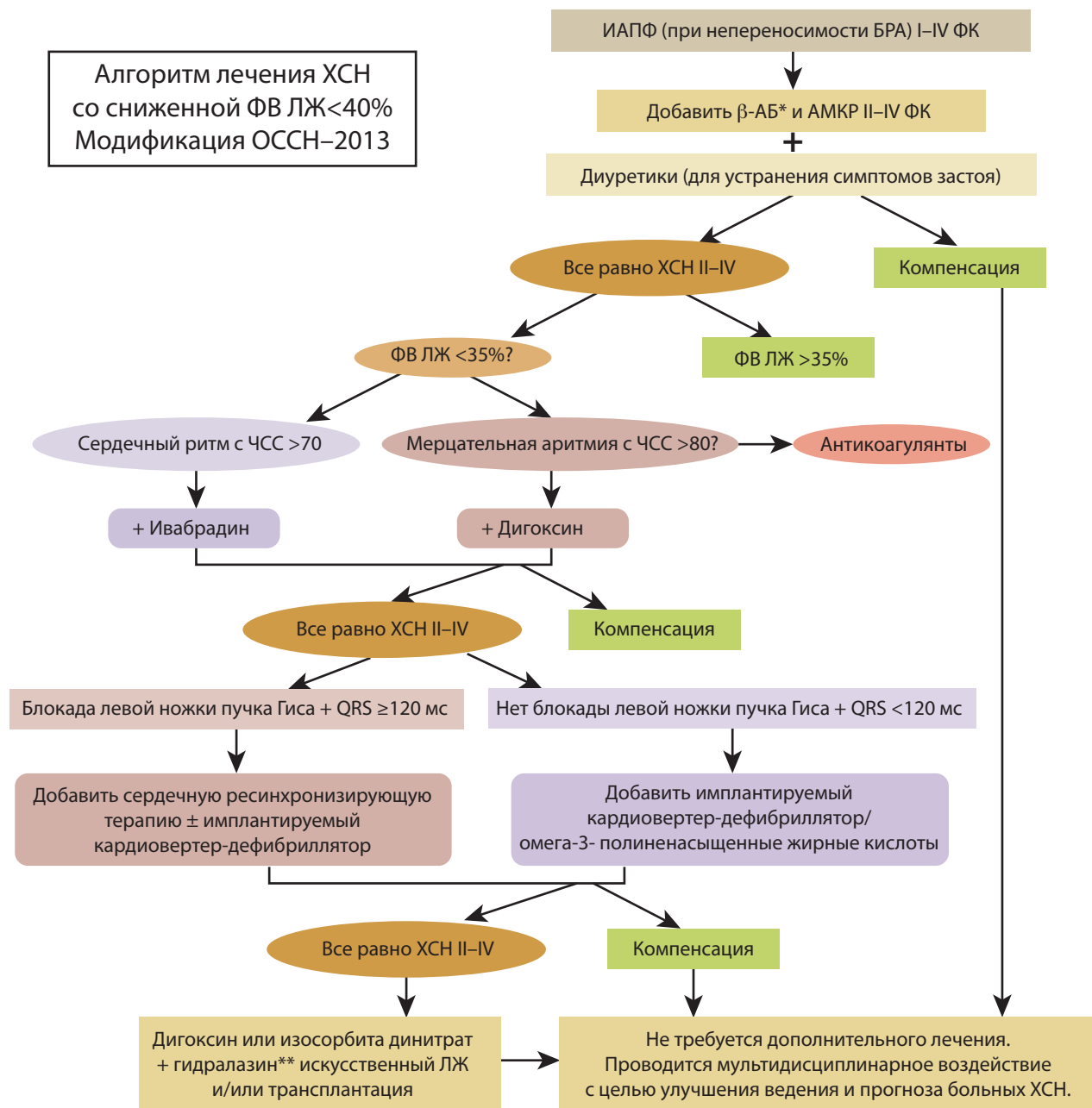
В настоящее время отсутствуют специфические противопоказания к применению этих препаратов у пациентов с ХОБЛ. Однако ряд авторов отмечают положительные «респираторные» эффекты этих препаратов, возможно, за счет наличия некоторых ангиотензин II-блокирующих свойств [7].

Диуретические средства

Диуретики показаны всем больным ХСН, имеющим признаки задержки жидкости. Задержка жидкости в организме и формирование отеочного синдрома являются типичным и наиболее известным проявлением ХСН, начиная со II ФК. Дегидратационная терапия представляет одну из важнейших составляющих успешного лечения больных ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить количество госпитализаций, что соответствует достижению 2 из 6 основных целей при лечении ХСН. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрес-

Алгоритм лечения СН [4].

Алгоритм лечения ХСН
со сниженной ФВ ЛЖ <40%
Модификация ОССН-2013



*При непереносимости β-АБ и синусовом ритме с ЧСС > 70 = Ивабрадин (Ila-C);

**эффективно у негроидной расы.

сирования ХСН и не улучшают прогноза больных. Их влияние на КЖ при неправильном назначении (ударные дозы 1 раз в несколько дней) может быть даже негативным.

Алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести ХСН) представляется следующим [4]:

- I ФК – не лечить мочегонными (0 препаратов);
- II ФК (без клинических признаков застоя) – малые дозы торасемида – 2,5–5 мг (1 препарат);
- II ФК (с признаками застоя) – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг (2 препарата);
- III ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза, + АМКР (25–50 мг/сут) + ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ) – ацетазоламид по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед (3 препарата);

- III ФК (декомпенсация) – петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ (4 препарата);
- IV ФК – петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид 2 раза в сутки или внутривенно капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед) + при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов).

Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу quantum satis. Дегидратационная терапия при ХСН имеет 2 фазы: активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую (после достижения компенсации). В активной фазе превышение количества выделенной мочи над количеством принятой жидкости должно составлять 1–2 л/сут при снижении массы тела ежедневно приблизительно по 1 кг. Никакая стремительная дегид-

ратация не может быть оправданной и лишь приводит к чрезмерной гиперактивации нейрогормонов и «рикошетной» задержке жидкости в организме.

В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных. Применение и петлевых и тиазидных диуретиков всегда должно сочетаться с блокаторами РААС (ИАПФ, БРА, АМКР) и калийсберегающими препаратами (АМКР, реже – триамтерен). Важным моментом является тот факт, что после обильного диуреза активность РААС существенно повышается, и в ответ на применение ИАПФ (или БРА) можно ожидать серьезного снижения АД, поэтому за исключением экстренных случаев декомпенсации терапию правильно начинать с ИАПФ (или БРА) с последующим добавлением мочегонных.

Диуретики разделяются на группы соответственно локализации действия в нефроне [4]. На проксимальные каналы действуют слабейшие из мочегонных – ИКАГ (ацетазолamid). На кортикальную часть восходящего колена петли Генле и начальную часть дистальных канальцев – тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гипотиазид, индапамид, хлорталидон). На все восходящее колено петли Генле – самые мощные петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид). На дистальные каналы – конкурентные (спиронолактон) и неконкурентные (триамтерен) антагонисты альдостерона, относящиеся к группе калийсберегающих мочегонных.

Лидером в лечении отеочного синдрома на протяжении более 50 лет является фуросемид. Препарат применяется как в виде внутривенных инъекций (особенно при обострениях ХСН), так и в виде таблеток для длительного поддерживающего лечения пациентов со II–IV ФК ХСН. Дозы фуросемида: стартовая обычно 20–40 мг, максимальная до 500–600 мг, хотя имеются сведения об использовании доз до 1800 мг/сут.

Торасемид – самый эффективный и безопасный петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим профилем. Стартовая доза препарата 2,5–5 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 100–200 мг/сут. Торасемид – типичный петлевой диуретик, блокирующий реабсорбцию натрия и воды в восходящей части петли Генле. В отличие от фуросемида торасемид не оказывает влияния на проксимальные каналы и поэтому вызывает меньшую потерю фосфатов и бикарбонатов, а также калия с мочой. Благодаря длительному натрий- и диуретическому действию торасемида можно назначать 1 раз в сутки, что важно при его использовании для лечения ХСН. Длительный плавный диурез (14–18 ч) позволяет пациенту быть мобильным, что увеличивает приверженность лечению. Принципиальное отличие торасемида от других петлевых диуретиков заключается именно в том, что он оказывает антиальдостероновое действие. В многочисленных исследованиях показаны антиальдостероновые эффекты торасемида, сопровождающиеся достоверным уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением диастолических свойств миокарда. Применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки диуретической терапии: усиливается не только собственно мочегонное действие, но и блокируются побочные эффекты (электролитные нарушения и активация РААС).

При назначении петлевых диуретиков необходимо помнить, что они могут увеличивать гематокрит, а также приводить к гемодинамическим нарушениям у пациентов с декомпенсацией ХСН по правожелудочковому типу. Еще одно негативное свойство петлевых диуретиков у больных ХОБЛ связано с влиянием на продукцию мокроты. При совместном назначении диуретики увеличивают риск нежелательных эффектов β_2 -агонистов [34]. В связи с этим пациентам с ХОБЛ и хроническим респираторным ацидозом или получаю-

щим кортикостероиды и/или β -агонисты, вынужденным принимать некалийсберегающие петлевые диуретики, должен проводиться тщательный мониторинг уровня электролитов и рассматриваться вопрос о заместительной терапии калием.

Тиазидные диуретики (гипотиазид) нарушают реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле и в начальной части дистальных канальцев. Они повышают диурез и натрийурез на 30–50%, эффективны при уровне фильтрации более 30–50 мл/мин, поэтому при почечной недостаточности их применение бесполезно. Тиазидные диуретики не имеют негативного влияния на функцию дыхательных путей и могут быть эффективно использованы у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее при использовании препаратов этой группы у пациентов с сочетанной патологией имеется вероятность развития тяжелой гипокалиемии. Этот негативный эффект связан с сочетанным применением ингаляционных β_2 -агонистов в качестве бронходилатирующей терапии и/или пероральных кортикостероидов при обострениях пациентами с ХОБЛ. Как известно, препараты 1-й группы влияют на транспорт калия внутрь клетки, а препараты 2-й группы могут немного увеличивать экскрецию калия с мочой. У пациентов с ХОБЛ и хронической гиперкалиемией есть еще одна потенциальная проблема с использованием тиазидных диуретиков – метаболический алкалоз, индуцированный тиазидными диуретиками, который может подавлять вентиляционные усилия, потенциально ухудшая степень гипоксемии и гиперкалиемии. При тщательном мониторинге электролитов, гиперкалиемии и уровне кислорода использование тиазидных диуретиков, вероятно, безопасно. Гипокалиемия является дозозависимым эффектом тиазидных диуретиков.

Гидрохлоротиазид (гипотиазид) – основной представитель класса тиазидных диуретиков, применяется, как правило, у больных с умеренной ХСН (II ФК). Стартовая доза препарата 25 мг, максимальная – 200 мг, поскольку при ее превышении диуретический эффект увеличивается минимально, а риск типичных побочных явлений существенно возрастает. Следует помнить, что гипотиазид при всех своих положительных эффектах является препаратом, требующим аккуратного и правильного применения во избежание серьезных нежелательных явлений, и для достижения оптимального эффекта на протяжении суток требует двукратного применения.

Индапамид по профилю безопасности существенно превосходит гипотиазид, однако данных по его применению в лечении ХСН в настоящее время недостаточно.

Руководство и рекомендации

Обобщенное схематическое руководство по стратегии выбора лечебной тактики согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН представлены на рисунке.

Согласно этим рекомендациям при I ФК можно ограничиться назначением только блокатора РААС. Начиная со II ФК, целесообразно применение тройной нейрогормональной блокады (блокатор РААС + β -АБ + АМКР). При синусовом ритме с ЧСС более 70 уд/мин и непереносимости β -АБ вместо них может использоваться ивабрадин. Из АМКР применение спиронолактона должно быть ограничено ХСН III–IV ФК и периодами обострения декомпенсации. Применение эплеренона показано пациентам II–IV ФК и является оптимальным при длительном лечении больных. При отсутствии задержки жидкости в организме можно ограничиться назначением 3 нейрогормональных модуляторов (ИАПФ + β -АБ + АМКР) пациентам с ХСН II–IV ФК. При наличии застойных явлений к терапии должны быть присоединены диуретические средства,

наиболее эффективным и безопасным из которых является торасемид. При более выраженной задержке жидкости возможно сочетание петлевых (торасемид) тиазидных диуретиков и ИКАГ.

Диагностические аспекты

В этой статье не обсуждаются вопросы сложности диагностики ХСН у больных ХОБЛ из-за сходных субъективных и объективных симптомов. В то же время необходимо отметить некоторые аспекты диагностики в плане обсуждения терапевтических подходов к ведению пациентов с ХОБЛ и ХСН. В настоящее время отсутствуют руководства по ведению пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ и ХСН), также появляются отдельные рекомендации по ведению этой категории пациентов [7, 16]. В последние годы важными принципами диагностики ХСН является использование инструментальных (эхокардиографических – ЭхоКГ) и лабораторных (BNP – натрийуретический пептид, вырабатываемый желудочками сердца в ответ на развитие сердечной недостаточности; NT-proBNP – анализ, отражающий количество BNP в сыворотке крови, наиболее удобный для иммунохимического анализа) маркеров. Роль последних особенно актуальна у больных с сочетанной патологией при недостаточной информативности ЭхоКГ в связи с измененными легкими. В ходе многочисленных исследований были определены так называемые «пороговые значения» для натрийуретических гормонов. У больных с различным началом симптомов используют разные пороговые значения. При остром начале симптомов или резком их нарастании для исключения СН уровень BNP должен быть менее 100 пг/мл, а его N-концевого предшественника (NT-proBNP) – менее 300 пг/мл [4]. В то же время уровень BNP более 500 пг/мл у пациента с известной ХОБЛ, обращающегося по поводу прогрессирующей одышки, свидетельствует о наличии у него левожелудочковой недостаточности вне зависимости от того, была ли она диагностирована ранее. Этот уровень BNP не позволяет дифференцировать респираторный или кардиальный генез одышки как причины клинического ухудшения состояния больного, однако свидетельствует о том, что терапия СН должна быть начата или изменена в дополнение к лечению ХОБЛ [16]. Уровень BNP 100–500 пг/мл может свидетельствовать о правожелудочковой СН (что также характерно для пациентов с ХОБЛ), умеренной левожелудочковой СН или их сочетании, в связи с чем также рекомендуется начать терапию ИАПФ, β-АБ и, возможно, петлевыми диуретиками.

В связи с тем, что 20–25% амбулаторных пациентов с ХСН имеют уровень BNP менее 100 пг/мл, при постепенном начале симптомов, для исключения СН уровень BNP должен быть менее 35 пг/мл, а NT-proBNP – менее 125 пг/мл. Чувствительность и специфичность тестов на BNP и NT-proBNP при постепенном начале симптомов ниже, чем при остром начале СН.

Больные ХОБЛ с ФВ ЛЖ 40% и менее должны получать всю необходимую для лечения ХСН терапию, включая β-АБ. Пациенты с ХОБЛ с нормальной ФВ ЛЖ и нормальной массой ЛЖ или наполнением ЛЖ не требуют назначения терапии ХСН. Диагноз СН с сохраненной ФВ особенно трудно установить у пациентов с ХОБЛ. Диагноз СН с сохраненной ФВ может обсуждаться у пациентов с ХОБЛ и ФВ ЛЖ более 40% и аномальной массой ЛЖ, или при расширенном левом предсердии по данным ЭхоКГ, или нарушении наполнения ЛЖ по данным радионуклидной вентрикулографии. В этом случае терапия ИАПФ и петлевыми диуретиками может проводиться в условиях постоянного мониторинга. Стандартные ЭхоКГ-показатели диастолической дисфункции ЛЖ не позволяют надежно установить наличие СН с сохраненной ФВ, однако точ-

ность диагностики можно повысить при сочетанном использовании доплерэхокардиографии и методов тканевой визуализации миокарда, которые представляют доказательство нарушенной релаксации миокарда, повышения давления наполнения ЛЖ и т.д. [16].

Заключение

Таким образом, ХОБЛ – важный фактор риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди населения в целом. ХСН остается нередко недодиагностированной, несмотря на ее высокую распространенность у больных ХОБЛ. Повышенные уровни BNP плазмы должны насторожить в отношении наличия у пациента ХСН. Лечение ХСН у больных ХОБЛ проводится по основным принципам лечения СН с учетом профиля возможных побочных эффектов у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией.

Литература

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269–80.
2. Jessup M, Brozena S. Medical progress: heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007–18.
3. Egred M, Shaw S, Mohammad P et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005; 98: 493–97.
4. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 81: 1–94.
5. Кароли НА, Ребров АП. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология. *Клиницист*. 2007; 1: 13–9.
6. Белевский АС. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2012.
7. Rutten FH. Diagnosis and management of heart failure in COPD. *Eur Respir Monogr* 2013; 59: 50–63.
8. Бова АА, Латицкий ДВ. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинские новости*. 2007; 9: 7–14.
9. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res* 2009; 10: 45.
10. Mancini GB, Etminan M, Zhang B et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (12): 2554–60.
11. Srikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 2012; 123 (8): 487–98.
12. Israilli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117 (3): 234–42.
13. Gazzola M, Noschese P, D'Amato G et al. The Pharmacological Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients with Airway Dysfunction. *Chest* 2002; 121 (1): 230–41.
14. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2006; 27 (5): 972–79.
15. Ling Y, Saleem W, Shee CD. Concomitant use of beta-blockers and beta-2-agonists. *Eur Respir J* 2008; 31 (4): 905–6.
16. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (2): 171–80.
17. Egred M, Shaw S, Mohammad B et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005; 98 (7): 493–7.
18. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (8): 489–97.
19. Albouaini K, Andron M, Alabmar A, Egred M. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2007; 2: 535–40.
20. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Failure* 2009; 11: 292–8.
21. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003566.
22. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary

disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (7): 695–700.

23. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2127–38.

24. Elminan et al. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12: 48.

25. Ekström MP, Hermansson A, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (7): 715–20.

26. Dorow P, Thalbofer S, Bethge H et al. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): S36–S44.

27. Dorow P, Bethge H, Tönnemann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31 (2): 143–7.

28. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 684–90.

29. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1780–7.

30. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE et al. Beta-blocker use and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008; 63: 301–5.

31. Sirak TE, Jelic S, Lejemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (3): 497–502.

32. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS et al. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (12): 1290–5.

33. Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A et al. Inadequate Heart Rate Control Is Associated with Worse Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The RYTHMOS Study. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 118–26.

34. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность: особенности совместной терапии. *Пульмонология*. 2010; 6: 120–6.

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких

В.В. Косарев, С.А. Бабанов

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

О возможности развития обструктивных заболеваний легких, связанных с воздействием вредных производственных факторов, известно уже на протяжении нескольких столетий, так как с развитием промышленности уже в XVI в. стали появляться специальные работы, посвященные профессиональным заболеваниям легких. Так, в 1556 г. Агрикола, немецкий врач и металлург, в работе «О горном деле и металлургии» описал тяжелые профессиональные заболевания горняков. Позже вышла книга врача и химика эпохи Возрождения Парацельса (1493–1544 гг.) «О горной чахотке и других горных болезнях», в которой дана клиническая картина заболевания горняков, сопровождавшегося лихорадкой, одышкой, кашлем, похудением. Парацельс обратил внимание на непродолжительность жизни горняков в результате тяжелых условий труда и частых заболеваний. Раннюю смерть Парацельса многие историки связывают с его работой на горно-металлургических предприятиях в Тироле. В XVII в. Мартин Пане опубликовал работу о болезнях горнорабочих и плавильщиков металла.

На повышенную заболеваемость обструктивными заболеваниями легких у рабочих текстильных фабрик московского промышленного региона обращали внимание российские санитарные врачи Е.Н. Дементьев, Ф.Ф. Эрисман [2].

Большинство авторов до начала XX в. хронический бронхит рассматривали как проявление пневмофиброза, а не как самостоятельное заболевание. Так, до середины XX в., когда признавалась только единственно возможная форма пневмокониоза – силикоз, возникла необходимость нозологически оценить бронхолегочную патологию у лиц от воздействия других видов пыли, кроме силикогенной. Сторонник точки зрения на «пневмокониоз, как только на силикоз», Н.А. Вигдорчик [3] полагал, что бронхолегочная патология, приписываемая «мифическим» пневмокониозам от воздействия других видов пыли, представляет бронхопневмонию: «...если нечему сопутствовать, т.е. нет кварцевой пыли, эти явления являются единственными, и сопутствующая им клиническая картина приобретает характер са-

мостоятельной нозологической формы, хронической бронхопневмонии». Изменения бронхов при самом силикозе в виде гиперемии слизистой бронхов, ее утолщения, увеличения количества секрета и его вязкости, учащения и усиления кашля трактовались автором с позиций компенсаторности как реакция для увеличения зоны контакта запыленного воздуха со слизистой оболочкой и удаления пыли [3].

В классификацию пневмокониозов 1958 г. хронический пылевой бронхит был уже включен как одна из его клинических форм наряду с бронхоэктазами и эмфиземой легких [4, 5].

Позднее развитие пылевых бронхитов несиликотической природы получило и гигиеническое обоснование в работах Б.Т. Величковского и Б.А. Кацнельсона [6]. Оно сводилось к дисперсности пыли – крупные пылевые частицы, оседающие в дыхательных путях, рассматривались авторами в качестве этиологического фактора пылевого несиликотического бронхита. Авторы полагали, что концентрация пыли и степень ее дисперсии играют в развитии пылевого непневмокониотического бронхита большую роль, чем содержание в ней двуокиси кремния. Иными словами силикозогенность и бронхопатогенность объяснялись ими разными, независимыми друг от друга физическими и химическими свойствами пыли, кремнезема. Вполне понятно, что такая точка зрения исключала бронхит из признаков силикоза.

В СССР в список профессиональных болезней пылевой бронхит внесен в 1970 г. В 1972 г. вышла в свет первая монография М.В. Евгеновой и соавт., посвященная пылевому бронхиту [7]. Считается, что пылевые бронхиты возникают при вдыхании преимущественно умеренно агрессивных смешанных пылей. Возможны случаи развития этого заболевания у лиц, имеющих контакт с разными, в том числе так называемыми фиброгенными (содержащими диоксид кремния) видами пылей. Диагноз «хронический бронхит» основывается на таких клинических критериях, как наличие кашля и выделение мокроты не менее чем в течение 3 мес на протяжении 2 лет при исключении других заболева-