

«Безопасная фармакотерапия при хроническом бронхообструктивном синдроме: управление рисками лекарственных взаимодействий у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями»

Алгоритмы принятия решений в рамках клинических рекомендаций Российской Федерации (2024–2025)

Докладчик: Воронина С.А., ординатор-гастроэнтеролог кафедры факультетской терапии им.А.Я.Губергрица ФГБОУ ВО ДОНГМУ им.М.Горького МЗ РФ

Авторы: Воронин К.А., к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им.А.Я.Губергрица ФГБОУ ВО ДОНГМУ им.М.Горького МЗ РФ

Голубова О.А., к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им.А.Я.Губергрица ФГБОУ ВО ДОНГМУ им.М.Горького МЗ РФ

Шалаева И.В., к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им.А.Я.Губергрица ФГБОУ ВО ДОНГМУ им.М.Горького МЗ РФ

Воронина С.А., ординатор-гастроэнтеролог кафедры факультетской терапии им.А.Я.Губергрица ФГБОУ ВО ДОНГМУ им.М.Горького МЗ РФ

Эпидемиология коморбидности при ХОБЛ и БА в РФ: данные регистров и популяционных исследований

- ХОБЛ:

- Зарегистрировано: ~2,4 млн чел. (Минздрав РФ)
- Реальная оценка: до 11 млн чел. (PPO, GARD) [[1]]
- Недодиагностика на ранних стадиях: до 70–80%

- БА:

- Распространенность среди взрослых: 6,9% [[2]]
- Тяжелые формы: ~1 млн пациентов, из них неконтролируемые — до 10%

Пациенты с ХОБЛ имеют в среднем $3,5 \pm 0,2$ коморбидных состояния [[3]]:

ИСТОЧНИКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ «ХОБЛ» (ID 603_3, 2024) [[1]];
«БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА» (2024) [[2]]; ДАННЫЕ РЕГИСТРА PPO; ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ, 2024.

Эпидемиология коморбидности при ХОБЛ и БА в РФ: данные регистров и популяционных исследований

Коморбидное бремя — структура

Пациенты с ХОБЛ имеют в среднем $3,5 \pm 0,2$ коморбидных состояния [[3]]:

Коморбидность	Частота
Артериальная гипертензия	55–70%
ИБС / ХСН	30–45%
Метаболический синдром	40–50%
Тревожно-депрессивные расстройства (HADS ≥ 8)	25–40%
Остеопороз	28–34%
ГЭРБ	20–30%

Эпидемиология коморбидности при ХОБЛ и БА в РФ: данные регистров и популяционных исследований

Влияние на исходы (ключевые цифры)

- Наличие ≥ 2 коморбидных состояний \uparrow риск госпитализации в 2,3 раза (ОР 2,3; 95% ДИ 1,8–2,9) [[4]]
- Сердечно-сосудистые события — причина смерти у 30–35% пациентов с ХОБЛ (опережая дыхательную недостаточность) [[1]]
- Коморбидная депрессия \downarrow приверженность ингаляционной терапии на 40–60%

Патофизиологические механизмы коморбидности: системное воспаление, гипоксия и фармакологические пересечения

Схема: Взаимосвязь факторов риска при патологии



Кардиоваскулярные коморбидности: АГ и ИБС при ХОБЛ/БА. Терапевтические коллизии и выбор бронхолитиков

Бета-блокаторы – главный «страх» пульмонолога



Миф: «Бета-блокаторы противопоказаны при бронхообструкции»



Реальность (КР РФ «ХОБЛ», 2024):



- Кардиоселективные β_1 -блокаторы (бисопролол, небиволол, метопролол сукцинат) – **БЕЗОПАСНЫ** в стабильной фазе ХОБЛ/БА ^{[[1,2]]}
- Отказ от β -блокатора у пациента с ИБС \uparrow риск смерти в 2,5 раза

Алгоритм:

1. Оценить стабильность БОС (нет обострения)



2. Начать с малой дозы кардиоселективного препарата



3. Контроль ФВД через 2–4 недели



4. Титрация до целевой дозы



Кардиоваскулярные коморбидности: АГ и ИБС при ХОБЛ/БА. Терапевтические коллизии и выбор бронхолитиков


Выбор бронхолитиков при ССЗ – таблица безопасности

Препарат	Кардиобезопасность	Комментарий
LAMA (тиотропий) 	★★★★★	Минимальное влияние на ЧСС
LABA (индакатерол, вилантерол) 	★★★☆☆	Мониторинг ЧСС в первые 2 нед
SABA/SAMA (сальбутамол, ипратропий) (по требованию) 	★★☆☆☆	Риск тахикардии, гипокалиемии при частом приёме
ИКС (будесонид, флутиказон) 	★★★★☆	Предпочтение формам с низкой системной абсорбцией



Кардиоваскулярные коморбидности: АГ и ИБС при ХОБЛ/БА. Терапевтические коллизии и выбор бронхолитиков


Ключевые взаимодействия – «Красные флаги»

 **Диуретики + β 2-агонисты** → гипокалиемиия → ↑ риск аритмий



 **Антиагреганты + системные ГКС** → ↑ риск ЖКТ-кровотечений



 **Статины + макролиды** (при обострении) → ↑ риск миопатии



Метаболические коморбидности: метаболический синдром и СД 2 типа. Влияние ГКС на гликемический контроль

Распространенность и риски

- Метаболический синдром у пациентов с ХОБЛ: 40–50% [[1]]
- СД 2 типа у пациентов с тяжелой астмой/ХОБЛ: 25–35% [[2]]
- Ожирение (ИМТ ≥ 30): ↓ эффективность ингаляционной терапии, ↑ риск обострений (ОР 1,8) [[3]]

Метаболические коморбидности: метаболический синдром

и СД 2 типа. Влияние ГКС на гликемический контроль

Глюкокортикостероиды и гликемия — дифференцированный подход

Форма ГКС	Влияние на глюкозу	Клиническая тактика
Ингаляционные ГКС (низкие/средние дозы) (будесонид, флутиказона фуруат) 	Минимальное (при соблюдении техники ингаляции) 	Продолжать, контроль HbA _{1c} 1 раз в 3–6 мес 
Ингаляционные ГКС (высокие дозы ≥1000 мкг/сут) 	Умеренное (↑ на 0,3–0,5%) 	Минимизировать дозу, рассмотреть переход на LAMA/LABA 
Системные ГКС (преднизолон, метилпреднизолон) (курсом при обострении) 	Значительное (↑ на 1,5–3,0%) 	Короткий курс (5–7 дней), усиление мониторинга глюкозы 



Метаболические коморбидности: метаболический синдром и СД 2 типа. Влияние ГКС на гликемический контроль

[Алгоритм ведения пациента с СД 2 типа + БОС]



Метаболические коморбидности: метаболический синдром и СД 2 типа. Влияние ГКС на гликемический контроль

«Красные флаги» — лекарственные взаимодействия

- ⚠ Тиазидные диуретики + ГКС → ↑ гипергликемия, гипокалиемия
- ⚠ β 2-агонисты (высокие дозы) → ↑ глюконеогенез, инсулинорезистентность
- ⚠ Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) → риск дисгликемии (гипо- или гипергликемия), особенно у пожилых с СД

Психоневрологические коморбидности: тревожно-депрессивные расстройства. Влияние на приверженность и выбор терапии

Эпидемиология и патофизиология — «Порочный круг»

- Распространенность у пациентов с ХОБЛ/тяжелой БА:
 - Тревожные расстройства: 30–45% [[1]]
 - Депрессия (HADS-D ≥ 8): 25–40% [[2]]
- Патогенез:
 - Системное воспаление (IL-6, TNF- α) → нейровоспаление
 - Хроническая гипоксемия → когнитивный дефицит
 - «Одышка → страх → гипервентиляция → усиление одышки»

Психоневрологические коморбидности: тревожно-депрессивные расстройства. Влияние на приверженность и выбор терапии

[Влияние на исходы и приверженность]

Депрессия/тревога →  



• ↓ Приверженность ингаляционной терапии на 40–60% [3]



• ↑ Риск обострений (ОР 1,9; 95% ДИ 1,4–2,5)



• ↑ Частота госпитализаций в 1,8 раза



• ↓ Эффективность

• ↓ Эффективность программ реабилитации



Психоневрологические коморбидности: тревожно-депрессивные расстройства. Влияние на приверженность и выбор терапии

Скрининг — инструменты и алгоритм

✓ Обязательный скрининг при:

- Частых обострениях без явной причины
- Низкой приверженности лечению
- Субъективном ухудшении качества жизни

📋 Инструменты (валидированные в РФ):

- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — 5 мин, порог ≥ 8 баллов — показание к углубленной оценке
- PHQ-9 / GAD-7 — для мониторинга динамики

Психоневрологические коморбидности: тревожно-депрессивные расстройства. Влияние на приверженность и выбор терапии

Фармакотерапия — безопасность и взаимодействия

Класс препаратов	Безопасность при БОС	Ключевые риски
СИОЗС (эсциталопрам, сертралин) 	★★★★★ ✓  Предпочтительный выбор	Минимальное влияние на дыхание 
СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин) 	★★★★★ ✓  Контроль АД, риск тахикардии	При резистентной депрессии 
Бензодиазепины (диазепам, алпразолам) 	★☆☆☆☆ ✗  Избегать!	Угнетение дыхательного центра, риск гиперкапнии 
Трициклические АД (амитриптилин) 	★★☆☆☆ ✗ 	Антихолинергический эффект, седация, аритмии 



Психоневрологические коморбидности: тревожно-депрессивные расстройства. Влияние на приверженность и выбор терапии

«Красные флаги» — лекарственные взаимодействия

❏ СИОЗС + макролиды/фторхинолоны → ↑ риск удлинения QT

(контроль ЭКГ при комбинированной терапии)

⚠ Бензодиазепины + опиоиды/ГКС → ↑ риск угнетения дыхания, делирия у пожилых

⚠ Трициклические АД + антихолинергические бронхолитики (LAMA) → суммарный антихолинергический эффект (задержка мочи, запоры, тахикардия)

Остеопороз и риск переломов при длительной ГКС-терапии: профилактика, мониторинг, междисциплинарное взаимодействие

Масштаб проблемы — «Тихая эпидемия»

- Распространенность остеопороза у пациентов с ХОБЛ на ГКС:
 - Ингаляционные ГКС (высокие дозы): 28–34%
 - Системные ГКС (курсы/постоянно): 45–60%
- Риск перелома позвонков ↑ в 2,1 раза при приеме ИКС ≥ 1000 мкг/сут
- Перелом шейки бедра у пациентов с ХОБЛ:
 - Смертность в первый год — 20–25%
 - Потеря независимости — 40–50%

Остеопороз и риск переломов при длительной ГКС-терапии: профилактика, мониторинг, междисциплинарное взаимодействие

Патогенез ГКС-индуцированного остеопороза



Остеопороз и риск переломов при длительной ГКС-терапии: профилактика, мониторинг, междисциплинарное взаимодействие

Алгоритм оценки риска и мониторинга

✓ Кому проводить скрининг (КР РФ «Остеопороз», 2023):

- Все пациенты, планирующие прием системных ГКС ≥ 3 мес
- Пациенты на ИКС в высоких дозах (≥ 1000 мкг/сут) ≥ 1 года
- Возраст ≥ 50 лет + ≥ 1 фактор риска (курение, низкий ИМТ, семейный анамнез переломов)

📋 Инструменты:

- FRAX® (адаптирован для РФ) — оценка 10-летнего риска

крупных остеопоретических переломов

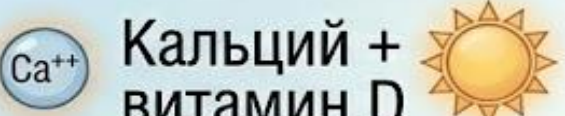



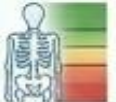


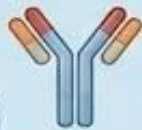

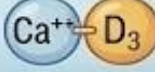
- Денситометрия (DXA) поясничного отдела и шейки бедра:

– Т-критерий $\leq -2,5$ SD = остеопороз

– Т-критерий $-1,0 \dots -2,5$ SD = остеопения + FRAX выше порогового

Остеопороз и риск переломов при длительной ГКС-терапии: профилактика, мониторинг, междисциплинарное взаимодействие

Стратегии профилактики и лечения

Интервенция	Показания	Комментарий
 <p>Кальций + витамин D (базовая терапия)</p>	<p>Всем пациентам на ГКС → </p> <p>(при отсутствии противопоказаний)</p>	<p>Кальций 1000–1200 мг/сут, холекальциферол 800–2000 МЕ/сут </p>
 <p>Бисфосфонаты (алендронат, золедроновая кислота)</p>	<p>$T \leq -2,5 SD$ или  остеопения  + FRAX выше FRAX порога</p>	<p>1 раз в неделю, контроль функции почек, ЭГДС при риске ГЭРБ </p>
 <p>Деносумаб</p>	<p>Непереносимость бисфосфонатов, ХБП </p>	<p>60 мг п/к 1 раз в 6 мес, обязательный прием кальция/D </p>

Остеопороз и риск переломов при длительной ГКС-терапии: профилактика, мониторинг, междисциплинарное взаимодействие

«Красные флаги» — лекарственные взаимодействия

- ⚠ ИКС + тиазидные диуретики → ↑ риск гиперкальциемии (контроль кальция при комбинированной терапии)
- ⚠ Системные ГКС + НПВП → ↑ риск ЖКТ-кровотечений + негативное влияние на костную ткань (двойной удар)
- ⚠ Бисфосфонаты перорально + ГКС → ↑ риск эрозий пищевода (строгое соблюдение правил приема: утром, стоя, запивая 200 мл воды, не ложиться 30 мин)

Инфекционные риски и антибиотикотерапия при обострениях БОС: выбор препарата с учетом коморбидности и лекарственных взаимодействий

Профилактика инфекционных обострений — мультидисциплинарный подход

✓ Вакцинация (приоритет №1):

- Грипп — ежегодно (КР РФ, 2024)
- Пневмококковая: ПКВ20 однократно ИЛИ ПКВ15 → через 1 год ППВ23
- COVID-19 — по эпидпоказаниям

✓ Длительная макролидная терапия (азитромицин 250 мг 3 р/нед):

- Только при частых обострениях (≥ 2 /год) несмотря на оптимальную ингаляционную терапию
- Обязательный контроль: ЭКГ (QT), аудиометрия, посев мокроты на макролидоустойчивость

✓ Муколитики с антиоксидантным эффектом (N-ацетилцистеин 600 мг 2 р/сут, эрдостейн) — снижение частоты обострений на 25–30% [[1]]

Гастроэнтерологические коморбидности: ГЭРБ и её влияние на течение БОС. Терапевтические пересечения и алгоритмы ведения

Патогенез ГЭРБ-индуцированного респираторного отягощения

Механизмы взаимного отягощения:

- ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ: 40–60% [1]
- ГЭРБ у пациентов с тяжелой БА: 50–75% [2]

- 1. Микроаспирация желудочного содержимого → воспаление бронхов, обострения



- 2. Вагус-опосредованный бронхоспазм при рефлюксе



- 3. ↑ Внутрибрюшное давление при гиперинфляции легких → ослабление



- 4. Теофиллины/β2-агонисты → ↓ тонус → ↓ тонус НПС → усугубление рефлюкса



Гастроэнтерологические коморбидности: ГЭРБ и её влияние на течение БОС. Терапевтические пересечения и алгоритмы ведения

Влияние ГЭРБ на исходы БОС

- ✓ Наличие ГЭРБ ассоциировано с:
 - ↑ Частоты обострений ХОБЛ в 1,7 раза (ОР 1,7; 95% ДИ 1,3–2,2)
 - ↑ Риска неконтролируемой астмы (ОР 2,4)
 - ↓ Эффективности ингаляционной терапии (кашель, рефлекс)
 - ↑ Частоты ночных симптомов, нарушений сна

Гастроэнтерологические коморбидности: ГЭРБ и её влияние на течение БОС. Терапевтические пересечения и алгоритмы ведения

Выбор ИПП — безопасность и взаимодействия

Препарат	Особенности при БОС	Ключевые риски
Омепразол 	 ↓ эффект клопидогрела	Ингибирование CYP2C19 → ↓ эффект клопидогрела 
Пантопразол, Рабепразол 	 Предпочтительный выбор при ССЗ + антиагрегантах	Минимальное взаимодействие с CYP-системой 
Эзомепразол 	 Альтернатива при неэффективности других	Умеренное ингибирование CYP2C19 

Гастроэнтерологические коморбидности: ГЭРБ и её влияние на течение БОС. Терапевтические пересечения и алгоритмы ведения

«Красные флаги» — лекарственные взаимодействия

⚠️ ИПП (омепразол) + клопидогрел → ↓ антиагрегантный эффект, ↑ риск СС-событий (выбирать пантопразол/рабепразол!)

⚠️ ИПП + высокие дозы ИКС (флутиказон) → ↑ системная экспозиция ГКС (ингибирование CYP3A4) → риск системных эффектов

⚠️ Прокинетики (домперидон) + макролиды/фторхинолоны → ↑ риск удлинения QT, аритмий (избегать комбинации)

⚠️ Антациды + ингаляционные препараты → ↓ абсорбция при одновременном приеме (интервал ≥ 2 часа)

Гастроэнтерологические коморбидности: ГЭРБ и её влияние на течение БОС. Терапевтические пересечения и алгоритмы ведения

Практический алгоритм ведения пациента с БОС + ГЭРБ

1. Скрининг симптомов ГЭРБ при каждом визите (опросник GerdQ)
2. При подтверждении ГЭРБ:
 - Модификация образа жизни: приподнятое изголовье, отказ от еды за 3 ч до сна, снижение веса при ожирении
 - ИПП: пантопразол 40 мг утром за 30 мин до еды, курс 4–8 недель
 - При приеме клопидогрела — избегать омепразола/эзомепразола
3. Оценка ответа: ↓ кашля, ↓ ночных симптомов, ↓ частоты обострений
4. Поддерживающая терапия: минимальная эффективная доза ИПП или по требованию при рецидивирующем течении

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

