

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА: МЕСТО ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Ватутин Н. Т.^{1,2}, Смирнова А. С.^{1,2}, Гасендич Е. С.¹

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости и смертности населения во всем мире. Особую актуальность в условиях продолжающегося старения населения приобретает коморбидность указанных состояний, что обусловлено наличием феномена взаимного отягощения и значительным ухудшением прогноза у таких пациентов. Современные подходы в терапии хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности в последние годы позволили достичь определенного успеха в контроле этих заболеваний и повышении качества жизни пациентов. Однако при их сочетании возникают трудности в применении стандартной терапии у таких больных.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 96–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-96-104>

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк;

²Институт неотложной и восстановительной медицины им. В.К. Гусака, Донецк, Украина.

Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Смирнова А. С.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Гасендич Е. С. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a.smyrnova@mail.ru

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, NT-proBNP — мозговой тип натрий-уретического пептида BNP N-терминальный предшественник, ОФВ₁/ФЖЕЛ — соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких, БАБ — β-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ЛГ — легочная гипертензия, ХЛС — хроническое легочное сердце, ГКС — глюкокортикостероидные препараты, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФДЭ-4 — ингибиторы фосфодиэстеразы-4.

Рукопись получена 27.04.2016

Рецензия получена 28.04.2016

Принята к публикации 10.05.2016

CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN: ROLE OF CHRONIC PULMONARY OBSTRUCTIVE DISEASE

Vatutin N. T.^{1,2}, Smyrnova A. S.^{1,2}, Gasendich E. S.¹

Pathology of cardiovascular and respiratory systems still predominates the structure of morbidity and mortality all over the world. Especially it is important due to continuous senilization of inhabitants and comorbidity, which is characterized by relevant complication of the conditions by each other and serious worsening of prognosis in such patients. Contemporary approaches for therapy of chronic obstructive lung disease and chronic heart failure during last years led to achievement of some success in control of these diseases and improvement of life quality. However in their combined course there are difficulties in standard therapy application to such kind of patients.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 96–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-96-104>

Key words: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, pathogenesis, clinical picture, diagnostics, treatment.

¹M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk; ²V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery. Donetsk, Ukraine.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной летальности во всем мире, составляя 17,3 млн смертей в год, число которых, как ожидается, в ближайшие годы существенно возрастет [1]. Так, в Российской Федерации в 2011 г ССЗ стали причиной более чем половины всех случаев смерти. При этом летальность, обусловленная ишемической болезнью сердца (ИБС), составляет 53% от общего числа смертей, вызванных патологией системы кровообращения [2], а половина пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) умирает в течение первых 5 лет после госпитализации по поводу ее декомпенсации [3]. Кроме того, ХСН резко ухудшает качество жизни пациентов. Из все, широко распространенных, хронических заболеваний именно она наиболее негативно влияет на повседневную жизнедеятельность человека [4, 5]. Следует отметить, что нега-

тивное влияние сердечно-сосудистой патологии и ХСН, в частности, на прогноз и качество жизни пациентов нередко отягощается наличием сопутствующей бронхо-легочной патологии, что в значительной мере увеличивает риск неблагоприятных исходов.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, являясь одной из ведущих причин снижения качества жизни, работоспособности и инвалидизации населения. По данным ряда исследований [6, 7], распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет варьируется от 7 до 18,2%. Ежегодно ХОБЛ является причиной смерти около 3 млн человек, а по прогнозам экспертов ВОЗ к 2030г. ХОБЛ будет занимать 4-е место среди других причин летальности ввиду распространяющейся эпидемии курения [8].

В настоящее время ХОБЛ рассматривают как системное заболевание с множественными внелегочными проявлениями, которые, в ряде случаев, и определяют прогноз для пациентов. Так, распространенность ХСН у пациентов с ХОБЛ существенно выше, чем в общей популяции, и у лиц старших возрастных групп достигает 62%, а 15-летняя выживаемость таких пациентов составляет не более 25% [9]. При этом снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на каждые 10% ассоциируется с возрастанием риска сердечно-сосудистой смерти на 28% [10]. В соответствии с данными крупных эпидемиологических исследований, ведущей причиной летальности у больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а ИБС и ХСН [11].

В то же время отмечается и обратная зависимость, а именно — влияние ХСН на развитие обострений ХОБЛ. В свою очередь, частота обострений не только влияет на качество жизни, но и в значительной степени определяет прогноз для таких пациентов. Как показали результаты исследования, причиной обострения ХОБЛ, требующей госпитализации, более чем в 40% случаев явилась дестабилизация ХСН [12].

Патогенетические механизмы

Развитие и прогрессирование ХСН и ХОБЛ объединено рядом факторов, к которым можно отнести мужской пол, курение, избыточную массу тела, низкую физическую активность, обструктивное апноэ во сне, нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения, нежелательные эффекты некоторых лекарственных средств. Следует отметить, что взаимное прогрессирование ХСН и ХОБЛ основывается и на общности некоторых звеньев патогенеза: системный воспалительный ответ, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и т.д.

При ХОБЛ в наибольшей степени проявляется тесная анатомическая и функциональная связь сердца и легких. Ремоделирование миокарда, возникающее в ответ на повреждение, приводящее к изменению его геометрии, нарушению сократимости, нередко определяет прогноз жизни больных хронической обструктивной патологией легких.

Все вышесказанное позволяет создать картину порочного круга взаимной коморбидности ХОБЛ и ХСН. Обострение ХОБЛ, вызывая системный воспалительный ответ и оксидативный стресс, ведет к ухудшению коронарного кровотока вследствие дестабилизации атеросклеротических бляшек, развития синдрома гиперкоагуляции и нарушения эндотелиальной функции сосудов. С другой стороны, снижение сердечного выброса на фоне усугубляющейся ишемии приводит к застою в малом круге кровообращения, что нарушает нормальные механизмы муко-

цилиарного клиренса. В свою очередь нарушение мукоцилиарного клиренса способно приводить к обострению ХОБЛ как вследствие усиления обструкции, так и в результате активации микрофлоры [12].

Клиника

Клинические проявления ХСН и ХОБЛ весьма схожи. Такие жалобы, как одышка, нехватка воздуха при физической нагрузке, предъявляют пациенты как с одной, так и с другой патологией [13]. Важным симптомом, характерным для ХСН, является пароксизмальная ночная одышка, которая обычно отчетливо уменьшается в вертикальном положении, что может служить дифференциальным признаком с приступами удушья, нередко наблюдающимися при ХОБЛ. Кашель, как с продукцией мокроты, так и сухой, преимущественно встречается при ХОБЛ, однако при тяжелом течении ХСН также может отмечаться у ряда пациентов. Повышенная утомляемость, депрессивная и тревожная симптоматика являются довольно распространенными как среди больных ХОБЛ, так и ХСН.

Данные физикального исследования

Объективное исследование сердца у больных ХОБЛ мало информативно ввиду наличия легочной гиперинфляции, что может затруднить идентификацию и оценку таких патогномичных для ХСН объективных клинических признаков, как двусторонние влажные хрипы в нижних отделах легких, расширение перкуторных границ сердца и даже III протодиастолический тон. Интересной и недостаточно освещенной проблемой является возможность гипердиагностики ХОБЛ у пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсированной ХСН на основании аускультативной картины бронхообструкции, обусловленной наружной компрессией бронхов, набуханием их слизистой и гиперреактивностью на фоне интерстициального отека легких. Подобного рода бронхообструкция является преходящим феноменом, исчезающим после стабилизации гемодинамики.

Тем не менее, существуют определенные ключи объективного исследования, которые помогают в дифференциальной диагностике. К ним относятся набухание яремных вен, хрипы в легких и периферические отеки (свидетельствует в пользу ХСН). К другой группе признаков относятся тахипноэ, цианоз, утолщение концевых фаланг пальцев, деформация грудной клетки (например, «бочкообразная грудная клетка» при ХОБЛ). Если пациент имеет вид «синюшного одутловатика» или «розового пыхельщика», можно думать о хронических заболеваниях легких (по обструктивному или эмфизематозному типу, соответственно).

Инструментальная и лабораторная диагностика

Обзорная рентгенография органов грудной клетки не является чувствительным методом для диагностики сочетания ХОБЛ и ХСН. С одной стороны, эмфизема или гиперинфляция легких могут маскировать тень сердца, уменьшая величину кардиоторакального индекса. С другой, свойственные ХОБЛ ремоделирование легочных сосудов и участки изменения плотности легочной ткани, могут имитировать явления застоя и интерстициального отека легких. Несмотря на это, обзорная рентгенография является важным методом для выявления другой патологии, локализуемой в грудной полости.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2012г для диагностики ХСН используются стандартные методы: сбор анамнеза, клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, стандартные лабораторные анализы, а также определение уровня натрий-уретического пептида — его мозгового типа (brain natriuretic peptide, BNP) и N-терминального предшественника BNP (NT-proBNP) [14]. Эксперты European Society of Cardiology акцентируют внимание на том, что пороговые значения BNP и NT-proBNP, которые позволяют исключить СН, отличаются у пациентов при остром развитии/декомпенсации СН и при постепенном ее появлении. Так, у больных в острой ситуации критериями исключения СН считаются значения BNP <100 пг/мл и NT-proBNP <300 пг/мл. Для пациентов с постепенным появлением симптомов СН критериями ее исключения считаются значения BNP <35 пг/мл и NT-proBNP <125 пг/мл. При этом чувствительность и специфичность метода определения BNP и NT-proBNP для диагностики СН считается более низкой у больных с медленным появлением/нарастанием ее симптомов. Таким образом, повышение уровня BNP или NT-proBNP у пациентов с известной ХОБЛ, обращающихся по поводу прогрессирующей одышки, свидетельствует о наличии у них ХСН, однако не позволяет определить генез одышки (респираторный или кардиальный).

Выполнение эхокардиографии у больных ХОБЛ также может быть затруднено в связи с наличием плохого акустического окна вследствие гиперинфляции легких. Частота неадекватной визуализации зависит от тяжести ХОБЛ, и по данным ряда исследований, составляет 10-35% [15]. В настоящее время альтернативным методом исследования кардиологических пациентов с сопутствующей ХОБЛ является магнитно-резонансная томография, позволяющая с высокой точностью и безопасностью оценивать объемы и фракцию выброса левого желудочка [16].

Исследование функции внешнего дыхания, выполняющее роль стандарта в оценке степени тяжести ХОБЛ [17], имеет, тем не менее, диагностические ограничения при сочетании с ХСН. Снижение соот-

ношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) менее 0,7 считается ранним и достоверным признаком ограничения воздушного потока при изолированной ХОБЛ даже при сохранении $ОФВ_1$ более 80% от должной величины. Интересно [13], что $ОФВ_1$ может обратимо снижаться при декомпенсированной ХСН, отражая наличие феномена преходящей бронхообструкции. Наряду с этим, отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ может обнаруживать нормальные значения при сочетании ХОБЛ с декомпенсированной ХСН, характеризующейся повышенной ригидностью легких в условиях их интерстициального отека. Из этого следует, что исследование функции внешнего дыхания у пациентов с ХСН до ликвидации застойных явлений в легких при подозрении на ХОБЛ нецелесообразно. Кроме того, важно понимать, что отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ может снижаться у лиц старше 75 лет без наличия ХОБЛ.

Особенности фармакотерапии ХСН ишемического генеза при сопутствующей ХОБЛ

β-адреноблокаторы. Известно, что некоторые препараты, традиционно используемые при ХСН, отрицательно влияют на течение ХОБЛ, а бронхолитики, без которых трудно представить лечение обструктивного бронхита, могут оказывать неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему. Поэтому выбор лекарственных средств, применяемых при кардиальной патологии, может быть серьезно ограничен при наличии сопутствующей ХОБЛ. Примером подобного взаимоотношения являются β-адреноблокаторы (БАБ). Главная проблема при выборе препарата группы БАБ — наличие бронхиальной обструкции. Это обусловлено тем, что при их назначении происходит блокада не только β1-адренорецепторов, которая обуславливает их антиангинальный и антигипертензивный эффект, но и β2-адренорецепторов, что приводит к спазму средних и мелких бронхов [18]. После внедрения в клиническую практику высокоселективных БАБ (бисопролол, метопролол, небиволол) ограничение в назначении этой группы препаратов перестало быть однозначным [19-21].

Результаты ряда исследований [22-24] продемонстрировали, что высокоселективные БАБ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений при коморбидности ХОБЛ с ХСН. Более того, получены данные, свидетельствующие, что длительный прием БАБ способствует улучшению выживаемости и снижению риска развития обострений у различных категорий пациентов с ХОБЛ. Так, использование высокоселективных БАБ 3464-ю пациентами с ХОБЛ 2-4 стадии на протяжении 2-х лет ассоциировалось со снижением числа обострений хронического бронхита (ОР 0,33; 95% ДИ 0,19-0,58, $p < 0,001$) [22]. В другом исследовании

довании [23] назначение БАБ в течение 7 лет 4086 пациентам с ХОБЛ и инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе сопровождалось снижением смертности от всех причин. Работа Kubota Y, et al. [24] также продемонстрировала положительное влияние БАБ на уровень летальности у пациентов с ХОБЛ и ХСН. При этом важно отметить, что бисопролол был эффективнее карведилола. Появление БАБ III поколения небиволола, обладающего высокой β 1-селективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами, значительно расширило возможности лечения ХСН у больных ХОБЛ. Так, например, добавление небиволола в схему лечения пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ сопровождалось значимым клиническим эффектом и улучшением функционального статуса этой категории больных [25]. В другой работе [26] применение небиволола в дозе 2,5-5 мг/сут. у больных с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем приводило к улучшению показателей центральной гемодинамики, уменьшению степени дисфункции эндотелия и микроциркуляторных расстройств. Лечение препаратом практически не влияло на показатели функции внешнего дыхания и не ухудшало бронхиальную проходимость.

Стоит отметить, что в настоящее время все же недостаточно данных, указывающих на полную безопасность использования данной группы препаратов при наличии бронхиальной обструкции, и их назначение требует дополнительного спирометрического исследования и оценки риска для пациента [27]. Но, несмотря на это, эксперты GOLD (2015) считают, что преимущества назначения кардиоселективных БАБ при ХСН превышают потенциальные риски, связанные с лечением, даже для пациентов с тяжелой ХОБЛ. Поэтому эксперты GOLD рекомендуют проводить лечение ХСН в соответствии со стандартными рекомендациями с единственной оговоркой о применении селективных БАБ [8].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Наличие ХОБЛ не является противопоказанием к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) больным с сопутствующей ХСН. Поэтому, к примеру, при выборе гипотензивного препарата больным ХОБЛ иАПФ следует назначать на общих основаниях. К тому же, имеются данные, что действие иАПФ связано со снижением давления в легочной артерии у больных ХОБЛ, повышением уровня сатурации и физической активности [28]. Эффекты этого класса препаратов опосредованы эндотелиальной протекцией, но также предполагается, что они участвуют в процессе ремоделирования не только сосудов, левого и правого желудочков, но и интерстиция легких [29].

Так, в работе Martiniuc S, et al. [30], оценивающих эффективность эналаприла, фозиноприла и моексиприла у больных ХОБЛ на фоне артериальной гипер-

тензии и ХСН I-II ФК по NYHA, было выявлено значительное снижение давления в легочной артерии ($46,3 \pm 3,3$ и $32,1 \pm 2,6$ мм рт.ст., соответственно, $p < 0,01$). В другой работе было показано [31], что использование иАПФ у курящих с ХОБЛ и ХСН сопровождалось протективным эффектом препаратов против быстрого снижения ОФВ₁ и прогрессирования ХОБЛ.

Однако следует помнить, что одним из нежелательных явлений иАПФ является кашель, который существенно нарушает качество жизни больных ХОБЛ, а в ряде случаев ошибочно рассматривается как обострение легочного заболевания. При этом кашель может развиваться на фоне лечения любым препаратом из группы иАПФ. Данные о том, что некоторые из них реже вызывают упомянутый побочный эффект иАПФ, противоречивы [32]. Доказательство взаимосвязи между приемом препарата и развитием кашля остается сложной проблемой. Кроме того, в ряде случаев кашель действительно может быть обусловлен причинами, не связанными с действием иАПФ (бронхиальная астма, пневмония, хронический бронхит, ларингит, инфекции верхних дыхательных путей, туберкулез легких, левожелудочковая недостаточность, рак легких, митральный стеноз, тромбоэмболия легочной артерии, курение).

Диагностическая трудность в идентификации кашля, обусловленного иАПФ, связана также с тем, что он чаще появляется ночью и иногда усиливается в горизонтальном положении. У больных с застойной сердечной недостаточностью эти явления иногда трудно отличить от проявлений пароксизмальной ночной одышки. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о том, в каких случаях при развитии кашля следует отменять иАПФ. Блокаторы рецепторов ангиотензина II, хотя и являются возможной альтернативой иАПФ в этой ситуации, их преимущества перед иАПФ у этой категории больных не доказаны [33].

Нитраты. Нитраты до настоящего времени остаются одним из основных лекарственных средств антиангинальной терапии при ИБС. Их положительный эффект напрямую связан с увеличением дилатации вен и артериол, устранением спазма коронарных артерий, расширением субэпикардиальных артерий, перераспределением кровотока и усилением перфузии ишемизированных зон миокарда [34]. Нитраты также расширяют сосуды малого круга кровообращения и тем самым снижают давление в системе легочной артерии. Но отсутствие их влияния на тонус бронхов в сочетании с вазодилатирующим эффектом приводит к увеличению шунтирования крови в малом круге, что может усугубить дыхательную гипоксию. Обращает на себя внимание такой побочный эффект нитратов, как способность снижать насыщение гемоглобина кислородом, что также приводит к уменьшению оксигенации тканей.

У больных с легочной гипертензией (ЛГ) применение нитратов может способствовать снижению наполнения левого желудочка и системной гипотензии. Поэтому пациентам с сочетанной патологией (ХОБЛ и ИБС) назначать нитраты следует осторожно — под контролем показателей гемодинамики, газового состава крови и в сочетании с кислородотерапией.

Блокаторы кальциевых каналов. В настоящее время подчеркивается перспективность использования препаратов из группы антагонистов кальция у больных кардиоваскулярной патологией в сочетании с ХОБЛ. У больных ИБС без выраженного атеросклеротического поражения артерий действие антагонистов кальция как периферических вазодилататоров способствует улучшению показателей гемодинамики и сократимости миокарда. Важно отметить, что представители этой группы препаратов не ухудшают бронхиальную проходимость. Кроме того, имеются сведения [35, 36], что применение антагонистов кальция приводит к улучшению показателей жизненной емкости легких, минутной вентиляции, а также к снижению давления в легочной артерии у этой категории больных. Так, в работе Яхонтова Д. А. и др. [37] было показано, что у пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ в анамнезе добавление к лечению амлодипина сопровождалось выраженной положительной динамикой как объемных, так и скоростных показателей функции внешнего дыхания. Авторы связали полученные результаты с улучшением гемодинамики малого круга кровообращения под влиянием амлодипина и его непосредственным бронходилатирующим эффектом.

Поскольку ЛГ является частой причиной развития сердечной недостаточности при ХОБЛ, группой авторов было проведено исследование с измерением уровня NT-proBNP у больных с ХОБЛ и ЛГ на фоне приема амлодипина [38]. Результаты работы продемонстрировали достоверное снижение уровня NT-proBNP с 1297 ± 912 пг/мл до 554 ± 5 пг/мл после терапии блокатором кальциевых каналов, что подтвердило потенциальные преимущества лечения вазодилататорами ХОБЛ-индуцированной ЛГ.

Блокаторы рецепторов альдостерона. В последнее время появляется все больше данных о значении и роли РААС в генезе ЛГ и хронического легочного сердца (ХЛС) у больных ХОБЛ. В результате гипоксемии, возникающей вследствие поражения бронхолегочного аппарата, развивается ЛГ и опосредованное ей изменение уровня нейрогормонов. Значительное повышение активности компонентов РААС приводит к еще большей вазоконстрикции, а, следовательно, и к росту давления в легочной артерии. Повышенные уровни альдостерона стимулируют рост гладкомышечных клеток, развитие гипертрофии и фиброза миокарда, вазоконстрикцию и увеличение объема

циркулирующей крови. Таким образом, они запускают механизмы, приводящие к формированию ХЛС [39]. В связи с этим, целесообразным считается добавление к терапии пациентов с ХЛС на фоне ХОБЛ антагонистов альдостероновых рецепторов, а именно спиронолактона. Его применение приводит к накоплению калия в клеточных структурах легочной ткани, препятствует проникновению в них ионов натрия и хлора, что способствует дилатации бронхов и сосудов малого круга кровообращения. Помимо этого, калий как внутриклеточный электролит предотвращает дегидратацию легких и препятствует развитию пневмосклероза и эмфиземы легких.

Избыточное количество альдостерона играет также определенную патофизиологическую роль во взаимосвязи повышенного артериального давления и синдрома обструктивного апноэ сна у больных ХОБЛ [40]. В частности, исследования показали [41, 42], что тучные пациенты имеют более высокий уровень альдостерона, по сравнению с нормостениками. Предполагается [43], что прогрессирование ожирения ведет к увеличению альдостерон-обусловленной предрасположенности тучных людей к резистентной артериальной гипертензии, которая, в свою очередь, приводит к синдрому обструктивного апноэ сна у больных ХОБЛ.

Таким образом, при лечении ХОБЛ, осложненной ХСН, целесообразно использовать блокаторы альдостероновых рецепторов, которые предотвращают прогрессирование этих коморбидных патологий, эндотелиальную дисфункцию, способствуя нормализации сосудистого тонуса и восстановлению сократительной способности миокарда.

Статины. Проблема эффективной противовоспалительной терапии при ХОБЛ окончательно не решена. В связи с этим продолжается поиск новых групп препаратов, способных повлиять на системную воспалительную реакцию у таких больных [44].

В последние годы получена информация о противовоспалительном потенциале статинов при ХОБЛ. Их эффективность изучена в крупных международных исследованиях [45, 46], которые установили, что на фоне применения статинов течение ХОБЛ становится более благоприятным: снижается темп прогрессирования патологического процесса количество госпитализаций, уровень сердечно-сосудистой и респираторной смертности таких пациентов. Кроме этого, терапия статинами ассоциируется и со снижением легочного артериального давления у пациентов с ХОБЛ, вероятно, через усиление локального синтеза оксида азота.

Эти наблюдения, а также другие возможные плеiotропные эффекты статинов, привели к появлению концепции о том, что данная группа препаратов имеет значимый потенциал в качестве дополнительной терапии при ХОБЛ. Так, в недавно проведенном мета-ана-

лизе обсервационных исследований было показано [47], что использование статинов было связано со значительным снижением риска ИМ у больных ХОБЛ. В другой работе [48] использование статинов у больных ХОБЛ ассоциировалось со снижением числа обострений и вмешательств по поводу основного заболевания. Результаты крупного когортного исследования Huang CC, et al. [49] показали, что прием статинов также достоверно снижает и риск госпитализации по поводу ХОБЛ (ОР 0,66; 95% ДИ, 0,60-0,74; $p < 0,001$).

Известно, что у пациентов с ЛГ выявляется нарушение метаболизма серотонина, легочного вазоконстрикторного вещества, депонированного в тромбоцитах. Результаты недавно проведенного исследования показали [50], что назначение симвастатина при ХОБЛ в сочетании с ЛГ ассоциировалось с ингибированием серотонина и его транспортера, что, вероятно, может предотвратить развитие ЛГ.

Поскольку большинство опубликованных работ имеют методологические недостатки, присущие ретроспективным исследованиям, существует необходимость проведения проспективного исследования, чтобы оценить влияние статинов на клинически значимые исходы ХОБЛ.

Антиагреганты. Успехи, достигнутые в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии за последние десятилетия, во многом обусловлены применением различных групп антитромботических препаратов. В настоящее время общепризнано, что назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным звеном терапии клинических проявлений атеротромбоза. На сегодняшний день аспирин остается наиболее широко используемым антиагрегантом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена многочисленными контролируемыми исследованиями и метаанализами. В последние годы аспирин, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обосновано как с фармакологической, так и с клинической точки зрения. Считается, что применение низких доз аспирина для длительной терапии так же эффективно, как средних или высоких. Установлено, что назначение аспирина в суточной дозе 75-325 мг приблизительно на 50% снижает вероятность смерти и ИМ при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST [51].

Следует помнить, что у больных ХОБЛ аспирин может провоцировать бронхообструкцию, блокируя циклооксигеназу и направляя метаболизм арахидоновой кислоты в сторону образования лейкотриенов [52]. Однако при отсутствии указанных признаков препарат все же может назначаться больным с коморбидной патологией ХОБЛ и ИБС в минимальных эффективных антиагрегантных дозах (75 мг) под контролем самочувствия и функции

внешнего дыхания. Более того, результаты ряда исследований показали [53, 54], что прием аспирина у больных ХОБЛ ассоциировался со снижением смертности и времени пребывания в стационаре.

Диуретики. Дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных сердечно-сосудистой патологией, особенно ХСН, имеющих признаки задержки жидкости. 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. Кроме того, 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 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. В связи с этим, у пациентов с ХОБЛ и хроническим респираторным ацидозом или получающим кортикостероиды и/или β_2 -агонисты, вынужденным принимать некалийсберегающие петлевые диуретики, должен проводиться тщательный мониторинг уровня электролитов и рассматриваться вопрос о заместительной терапии калием. У пациентов с ХОБЛ и хронической гиперкапнией есть еще одна потенциальная проблема с использованием диуретиков (преимущественно тиазидных) — метаболический алкалоз, который может подавлять вентиляционные усилия, потенциально ухудшая степень гипоксемии и гиперкапнии. Однако результаты недавно проведенного исследования показали [55], что 16-недельная терапия торасемидом у больных ХСН ишемического генеза и ХОБЛ сопровождается улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка, уменьшением размеров левых и правых камер сердца, снижением давления в легочной артерии. Авторы отметили хорошую переносимость и безопасность препарата, а также отсутствие его влияния на показатели функции внешнего дыхания.

Особенности фармакотерапии ХОБЛ при сопутствующей ХСН

Программа ведения больных ХОБЛ со стабильным течением включает медикаментозную терапию (бронхолитики, глюкокортикостероидные препараты (ГКС), ингибиторы фосфодиэстеразы-4) и иные методы лечения (отказ от курения, коррекция стиля жизни, обучение, реабилитационные мероприятия). При этом следует помнить, что лекарственные сред-

ства, используемые для лечения бронхообструктивного синдрома, обладают массой побочных эффектов, отягощающих течение ССЗ.

β2-агонисты. Так, использование β2-агонистов и метилксантинов может вызвать тахикардию. Хотя до недавнего времени увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) не придавали особого значения, однако в ряде крупных международных исследований, в частности CASS, IVEST, показано [56, 57], что ЧСС является независимым фактором риска как общей, так и кардиоваскулярной смертности. Поэтому ЧСС должна учитываться при выборе оптимальной консервативной терапии у больных с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы и ХОБЛ.

Необходимо также помнить, что β2-агонисты короткого действия, а также длительное применение пролонгированных β2-агонистов без глюкокортикоидов увеличивает время проведения импульса через атрио-вентрикулярный узел, уменьшая тем самым рефрактерный период узла и миокарда, что дает основание отнести их к препаратам с проаритмогенным эффектом. Кроме того, короткодействующие β2-агонисты способны вызывать гипокалиемию, другие метаболические и электрические изменения, включая увеличение интервала QT. Эти эффекты весьма нежелательны у лиц с гипоксией, гиперкапнией и сопутствующими ССЗ.

У больных с ХОБЛ, как известно, одним из основных факторов, повреждающих миокард, является гипоксемия, вызывающая гипоксемическую миокардиодистрофию. Кроме того, при изучении относительного риска развития ИМ, обусловленного приемом β2-агонистов, установлено, что на фоне ХСН этот риск значительно возрастает [58]. Вместе с тем, имеются данные и о том, что длительное применение ингаляционных β2-агонистов пролонгированного действия все же не сопряжено с ростом смертности. Так, в исследованиях TORCH анализировали выживаемость в группах больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, получавших либо комбинацию сальметерола и флутиказона, либо монотерапию указанными препаратами или плацебо [59]. При этом смертность от любой причины в группах, получавших плацебо и сальбутамол, оказалась сопоставимой, а в группе, получавших комбинированную терапию, была отмечена более высокая выживаемость.

Таким образом, результаты ряда исследований по оценке безопасности современных β2-агонистов у больных с ХОБЛ без сопутствующих ССЗ были обнадеживающие, а результаты работ, в ходе которых β2-агонисты назначали пациентам с кардиоваскулярной патологией оказались неоднозначными.

Антихолинергические препараты. Считается [8], что активное применение антихолинергических препаратов у больных с коморбидной патологией

является достаточно безопасным. Основным побочным эффектом этой группы лекарственных средств является сухость во рту, а сообщения о незначительном увеличении сердечно-сосудистых событий у больных, получающих ипратропия бромид, требуют дальнейших подтверждений. Другие же данные [60] свидетельствуют о быстром и устойчивом облегчении респираторных симптомов с благоприятным профилем безопасности на фоне как монотерапии длительно действующими антихолинергическими препаратами, так и в комбинации с β2-агонистами.

Ингаляционные глюкокортикоиды. Прием ингаляционных ГКС также не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [8]. Кроме того, исследование ингаляционного флутиказона и преднизолона показало уменьшение концентрации С-реактивного белка на 50% и 63% по сравнению с плацебо, что сопровождалось снижением сердечно-сосудистых симптомов у больных ХОБЛ [10]. Крупное канадское исследование с участием 5648 пациентов с ХОБЛ, получающих низкие дозы (50-200 мкг) ингаляционных ГКС, выявило снижение риска ИМ на 32% [10]. Однако их положительное влияние на риск острого ИМ прослеживается не во всех клинических исследованиях. Так, обобщенные результаты более 20 работ не выявили значимого влияния ингаляционных ГКС на риск развития ИМ [61].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4. Широкий диапазон противовоспалительной активности ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) инициировал исследования по созданию новых эффективных препаратов, но только рофлумиласт оказался единственным представителем этой группы, которому удалось выйти на фармакологический рынок [62]. Основным действием ингибиторов ФДЭ-4 является подавление воспаления путем блокирования распада внутриклеточной цАМФ. Ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт уже был одобрен для применения в некоторых странах. Хотя этот препарат и не обладает непосредственной бронхолитической активностью, он все же вызывает достоверное увеличение ОФВ₁ у пациентов, принимающих сальметерол или тиотропий. Не исключено, что внедрение рофлумиласта в комплексную терапию ХОБЛ может в какой-то степени решить проблему прогрессирования бронхообструктивного процесса.

Следует помнить, что у ингибиторов ФДЭ-4 больше побочных эффектов, чем у ингаляционных препаратов. Наиболее частыми из них являются тошнота, снижение аппетита, боли в животе, диарея, нарушение сна и головная боль. В контролируемых исследованиях при применении рофлумиласта также наблюдалась не до конца ясная потеря массы тела пациентов, однако побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось [63].

Подводя итог, следует подчеркнуть, что, по мнению экспертов GOLD (2015) [8], на сегодняшний день наиболее безопасными в лечении больных ХОБЛ в сочетании с кардиоваскулярной патологией, в частности, ХСН, являются антихолинергические препараты и, вероятно, ингаляционные ГКС.

Заключение

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости и смертности населения во всем мире. Осо-

бую актуальность в условиях продолжающегося старения населения приобретает коморбидность указанных состояний, что обусловлено наличием феномена взаимного отягощения и значительным ухудшением прогноза у таких пациентов. Современные подходы в терапии ХОБЛ и ХСН в последние годы позволили достичь определенного успеха в контроле этих заболеваний и повышении качества жизни пациентов. Однако при их сочетанном течении возникают трудности в применении стандартной терапии у таких больных.

Литература

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4): 29-322.
- Bokeriya LA, Alekhan BG. Endovascular diagnostic and treatment of the cardiovascular diseases in Russian Federation — 2010 year. M.: NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2011: 144. Russian (Бокерия Л.А., Аляхан Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2010 год. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011: 144).
- Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, et al. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008; 101(7): 1016-22.
- Kovalenko VN, Voronkov LG. The problem of the quality of life in chronic heart failure. *Eurasian Journal of Cardiology* 2012; 1: 49-56. Russian (Коваленко В.Н., Воронков Л.Г. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности. Евразийский кардиологический журнал 2012; 1: 49-56).
- Driscoll A, Worrall-Carter L, Hare DL, et al. Evidence-based chronic heart failure management programs: reality or myth? *Qual Saf Health Care* 2009; 18(6): 450-5.
- Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 448-57.
- Agusti A, Calverley PM, Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). The updated 2015 report is available on www.goldcopd.com).
- Kryukov NN, Shanina Yu, Protasov AD. The results of functional tests in patients with coronary artery disease combined with COPD. *Fundamental researches* 2011; 2: 83-8. Russian (Крюков Н.Н., Шанина И.Ю., Протасов А.Д. Результаты функциональных тестов у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ. Фундаментальные исследования 2011; 2: 83-8).
- Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8-11.
- Belovol AN, Knyaz'kova II, Tsygankov AI, et al. Optimization of the treatment of patients with chronic heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Practicality angiology* 2015; 3(70): 57-62. Russian (Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И., и др. Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. Практична ангиология 2015; 3(70): 57-62).
- Kutsenko MA, Chuchalin AG. The paradigm of comorbidity: syntropy COPD and coronary heart disease. *RMJ* 2014; 5: 389-93. Russian (Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. РМЖ 2014; 5: 389-93).
- Voronkov LG. Chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Failure* 2010; 1: 12-9. Russian (Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких. Сердце недостатно 2010; 1: 12-9).
- Vatutin NT, Kalinkina NV, Eshchenko EV. The diagnostic and treatment of acute and chronic heart failure: the new recommendations in the European Society of Cardiology (2012). *Practicality angiology* 2012; 7-8(56-57): 5-13. Russian (Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Ещенко Е.В. Диагностика и лечение острой и хронической сердечной недостаточности: новое в рекомендациях European Society of Cardiology (2012). Практична ангиология 2012; 7-8(56-57): 5-13).
- Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure: Implications for Treatment, Course and Mortality. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(2): 106-11.
- Karoli NA, Borodkin AV, Rebrov AP. Certain problems of diagnostics of chronic cardiac insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klin Med (Mosk)* 2015; 93(5): 50-6.
- Vatutin NT, Smirnova AS. Chronic obstructive pulmonary disease: recommendations of the Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease 2013. *Archive of clinical and experimental medicine* 2014; 23(2): 217-23. Russian (Ватутин Н.Т., Смирнова А.С. Хроническое обструктивное заболевание легких: рекомендации Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease 2013 г. Архив клінічної та експериментальної медицини 2014; 23(2): 217-23).
- Albouni K, Andron M, Alahmar A, et al. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007; 2(4): 535-40.
- Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. Effect of beta-blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549.
- Rasmussen DB, Lange P, Jensen MT. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart disease can benefit from beta-blocker treatment. *Ugeskr Laeger* 2015; 177(38).
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Capabilities of beta-blockers using in the treatment of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Farmateka* 2013; 15. Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности применения бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Фарматека 2013; 15).
- Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016; 71(1): 8-14.
- Andell P, Erlinge D, Smith JG, et al. β -blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(4).
- Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 515-23.
- Fedotov PA, Sitnikova MYu, Safyanova NV, et al. Chronic heart failure of ischemic genesis and chronic obstructive pulmonary disease: Possibilities of combination therapy including nebivolol. *Clinician* 2013; 3-4: 40-7. Russian (Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Сафьянова Н.В., и др. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза и хроническая обструктивная болезнь легких: возможности комбинированной терапии, включающей небиволол. Клиницист 2013; 3-4: 40-7).
- Gurova AYU, Chaplygin AV, Svet AV, et al. Specifics of reasonable pharmacotherapy with beta-adrenergic blocking agents in cases of ischemic heart disease and chronic obstructive lung disease. *Therapist* 2012; 2. Russian (Гурова А.Ю., Чаплыгин А.В., Свет А.В., и др. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Лечащий врач 2012; 2).
- Malerba M, Montuschi P, Radaeli A, et al. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. *Drug Discov Today* 2015; 20(1): 129-35.
- Mascitelli L, Pezzetta F. Inhibition Of The Renin-Angiotensin System In Patients With Copd And Pulmonary Hypertensionresponse. *Chest* 2007; 131(3): 938-9.
- Zhang H, Li Y, Zeng Y, et al. Endothelin-1 downregulates angiotensin-converting enzyme-2 expression in human bronchial epithelial cells. *Pharmacology* 2013; 91(5-6): 297-304.
- Martiniuc C, Braniste A, Braniste T. Angiotensin converting enzyme inhibitors and pulmonary hypertension. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012; 116(4): 1016-20.
- Petersen H, Sood A, Meek PM, et al. Rapid lung function decline in smokers is a risk factor for COPD and is attenuated by angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Chest* 2014; 145(4): 695-703.
- Orlov VA, Gilyarevskii SR, Urusbieva DM, et al. The effect of the side effects of angiotensin-converting enzyme treatment strategy for cardiovascular disease. *Russ J Cardiol* 2005; 3: 79-91. Russian (Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М., и др. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал 2005; 3: 79-91).
- Karoli NA, Rebrov AP. Current approaches to the treatment of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum* 2014; 3: 13-22. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum 2014; 3: 13-22).

34. Evdokimova AG, Evdokimov VV, Radzevich AE, et al. Place of nitrates in the treatment of cardiovascular disease: scientific evidence and clinical practice. Directory of outpatient physician 2013; 2. Russian (Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Радзевич А.Э., и др. Место нитратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: научные доказательства и клиническая практика. Справочник поликлинического врача 2013; 2).
35. Girard A, Jouneau S, Chabanne C, et al. Severe Pulmonary Hypertension Associated with COPD: Hemodynamic Improvement with Specific Therapy. *Respiration* 2015; 90(3): 220-8.
36. Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control* 2013; 6: 101-9.
37. Yakhontov DA, Balabanova NF. Features of the antagonists of the third generation of calcium in the treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2010; 6(3): 339-44. Russian (Яхонтов Д.А., Балабанова Н.Ф. Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6(3): 339-44).
38. Sharif-Kashani B, Hamraghani A, Salamzadeh J, et al. The Effect of Amlodipine and Sildenafil on the NT-ProBNP Level of Patients with COPD-Induced Pulmonary Hypertension. *Iran J Pharm Res* 2014; 13: 161-8.
39. Vatutin NT, Shevelek AN, Degtyareva AE, et al. Hyperaldosteronism role and prospects of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Journal of National Academy of Medical Sciences* 2014; 20(1): 43-52. Russian (Ватутин Н.Т., Шевелек А.Н., Дегтярева А.Э., и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. Журнал национальной академии медицинских наук 2014; 20(1): 43-52).
40. Gluszek J. Ischaemic heart disease and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea. *Pneumonol Alergol Pol* 2013; 81(6): 567-74.
41. Bahammam A. Obstructive sleep apnea: from simple upper airway obstruction to systemic inflammation. *Annals Saudi Medicine* 2011; 31: 1-3.
42. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 79-83.
43. Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(11): 803-13.
44. Korreia LL, Lebedev Tyu, Efremova OA, et al. Polymorbidity problem in conjunction with chronic obstructive pulmonary disease and certain cardiovascular diseases. Scientific statements BSU. Series: Medicine. *Pharmacy* 2013; 4(147): 12-7. Russian (Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., и др. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация 2013; 4(147): 12-7).
45. Sheng X, Murphy MJ, MacDonald TM, et al. Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular morbidity, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Clin Ther* 2012; 34: 374-384.
46. Lawes CM, Thornley S, Young R, et al. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 35-40.
47. Cao C, Wu Y, Xu Z, et al. The effect of statins on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational research. *Sci Rep* 2015; 5: 16461.
48. Blamoun AI, Batty GN, DeBari VA, et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1373-8.
49. Huang CC, Chan WL, Chen YC, et al. Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Clin Ther* 2011; 33: 1365-1370.
50. Jiang X, Yuan L, Li P, et al. Effect of Simvastatin on 5-HT and 5-HTT in a Rat Model of Pulmonary Artery Hypertension. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37(5): 1712-24.
51. Kurlyanskaya EK, Atroshchenko ES, Gevorkyan TT, et al. Aspirin in the structure of antiplatelet therapy of cardiovascular diseases. *Medical news* 2007; 8: 46-8. Russian (Курлянская Е.К., Атрошенко Е.С., Геворкян Т.Т., и др. Аспирин в структуре антиагрегантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинские новости 2007; 8: 46-8).
52. Sin DD. The devastating power of platelets in COPD exacerbations: can aspirin save lives in COPD? *Thorax* 2014; 69(7): 603-4.
53. Harrison MT, Short P, Williamson PA, et al. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax* 2014; 69(7): 609-15.
54. Winning J, Reichel J, Eisenhut Y, et al. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets* 2009; 20: 50-7.
55. Belovol AN, Knyaz'kova II, Tsygankov AI, et al. Optimization of the treatment of patients with chronic heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Rational pharmacotherapy* 2014; 4(33): 52-7. Russian (Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И., и др. Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. Рациональная фармакотерапия 2014; 4(33): 52-7).
56. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancini G, et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(11): 1329-40.
57. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
58. Salpeter SR. Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging* 2004; 21(6): 405-14.
59. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
60. Ferri C. Strategies for reducing the risk of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015; 22(2): 103-11.
61. Provotorov VM, Kotochigova TV. Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Young scientist* 2011; 6(2): 187-9. Russian (Провоторов В.М., Коточигова Т.В. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности. Молодой ученый 2011; 6(2): 187-9).
62. Terekhova EP, Terekhov DV. Roflumilast's place 4 in chronic obstructive pulmonary disease therapies. *Difficult patient* 2014; 10(12): 44-51. Russian (Терехова Е.П., Терехов Д.В. Место ингибитора фосфодимстеразы-4 рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни легких. Трудный пациент 2014; 10(12): 44-51).
63. Herych PR, Iatsyshyn RI. Treatment and prevention of combined cardio-respiratory pathology in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (new approach). *Lik Sprava* 2014; 7-8: 38-46.