

Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения

Н.Т.Ватутин^{1,2}, А.С.Смирнова¹

1 – Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького: 83005, Украина, Донецк, пр. Ильича, 14;

2 – ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины»: 83000, Украина, Донецк, Ленинский проспект, 47

Резюме

При кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимногоотягощения, формируются определенные особенности клинической картины ввиду общности некоторых звеньев патогенеза, что приводит к снижению эффекта лечения, ухудшению прогноза заболеваний и требует новых подходов к диагностике и лечению. При выборе тактики ведения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сопутствующей кардиальной патологией необходимо помнить о суммарном риске. Известно, что некоторые препараты, традиционно используемые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, отрицательно влияют на течение ХОБЛ, а бронхолитические препараты, без которых трудно представить лечение обструктивного бронхита, могут оказывать неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему. Поэтому выбор лекарственных средств, применяемых в лечении кардиальной патологии, может быть чрезвычайно ограничен при наличии сопутствующей ХОБЛ. В данном обзоре предоставлены современные сведения, касающиеся особенностей лечения больных с коморбидной патологией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, лечение.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371

Treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease

N.T.Vatutin^{1,2}, A.S.Smirnova¹

1 – M.Gor'kiy Donetsk National State Medical University: 14, Il'icha av., Donetsk, 83005, Ukraine;

2 – V.K.Gusak State Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, National Medical Science Academy of Ukraine: 47, Leninskiy av., Donetsk, 83000, Ukraine

Summary

This review provided recent information about treatment of patients with comorbid respiratory and cardiovascular disease. Cardiorespiratory comorbidity is associated with cross-deterioration of the disease course given similar pathogenic components. This could decrease effects of treatment, worsen prognosis and actually requires new approaches to diagnosis and therapy. While choosing the treatment strategy for a patient with comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular disease, a physician should be aware of the pooled risk of adverse events. Some agents widely used for treatment of cardiovascular diseases could worsen the course of COPD and, vice versa, bronchodilators that are the essential component of therapy of chronic obstructive bronchitis could adversely affect the cardiovascular system. Therefore, medication choice could be significantly limited due to comorbidity.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, treatment.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, являясь одной из ведущих причин снижения качества жизни, работоспособности и инвалидизации населения. На протяжении последних лет отмечается и неуклонный рост летальных исходов, обусловленных этим заболеванием. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. ХОБЛ займет 4-е место среди других причин летальности ввиду распространяющейся эпидемии курения и снижения смертности от других причин [1].

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как системное заболевание с множественными внелегочными проявлениями, которые в ряде случаев и определяют ее прогноз. Так, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) встречаются у пациентов с ХОБЛ значительно чаще, чем в общей популяции и среди старших возрастных групп достигают 62 %, а 15-лет-

няя выживаемость таких лиц составляет ≤ 25 % [2]. При этом у больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10 % снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) риск сердечно-сосудистой смерти возрастает на 28 %, других событий – на 20 % [3].

При кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимногоотягощения, формируются определенные особенности клинической картины ввиду общности некоторых звеньев патогенеза, что приводит к снижению эффекта лечения, ухудшению прогноза заболеваний и требует новых подходов к диагностике и лечению [4]. При выборе тактики ведения больных с ХОБЛ и сопутствующей кардиальной патологией необходимо помнить о суммарном риске возможных осложнений, особенно у лиц пожилого возраста [5]. Известно, что некоторые препараты, традиционно используемые при хронической сердечной недостаточности (ХСН),

отрицательно влияют на течение ХОБЛ, а бронхолитические препараты, 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.

β -Адреноблокаторы

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 β_1 -адренорецепторов, которая обуславливает их антиангинальный и антигипертензивный эффект, но и β_2 -адренорецепторов, что приводит к спазму средних и мелких бронхов [6]. После внедрения в клиническую практику высокоселективных БАБ (бисопролол, метопролол, небиволол) ограничение в назначении этой группы препаратов перестало быть однозначным [7–9]. По результатам исследований [10–12] продемонстрировано, что при использовании высокоселективных БАБ снижается риск сердечно-сосудистых осложнений при коморбидности ХОБЛ с ССЗ. Более того, получены данные, свидетельствующие о том, что в случае длительного приема БАБ улучшается выживаемость и снижается риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОБЛ. Так, использование высокоселективных БАБ у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии ($n = 3\,464$) на протяжении 2 лет ассоциировалось со снижением числа обострений хронического бронхита (относительный риск (ОР) — 0,33; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,58; $p < 0,001$) [10]. В исследовании [11] назначение БАБ в течение 7 лет ($n = 4\,086$) пациентам с ХОБЛ и инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе сопровождалось снижением смертности от всех причин. В работе *Y. Kubota et al.* [12] также продемонстрировано положительное влияние БАБ на уровень летальности у пациентов с ХОБЛ и ХСН. При этом важно отметить, что бисопролол был эффективнее карведилола. При появлении БАБ III поколения небиволола, обладающего высокой β_1 -селективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами, значительно расширились возможности лечения ССЗ у больных ХОБЛ. Так, у больных ХОБЛ и артериальной гипертензией (АГ) в случае применения небиволола в дозе 5 мг в сутки улучшалась эндотелиальная функция и существенно снижалось давление в легочной артерии [13].

Стоит отметить, что в настоящее время все же недостаточно данных, указывающих на полную безопасность использования препаратов данной группы при наличии бронхиальной обструкции, и их назначение требует дополнительного спирометрического исследования и оценки риска для пациента [14, 15]. Несмотря на это, эксперты GOLD (2015) считают, что преимущества назначения кардиоселективных

БАБ при ишемической болезни сердца (ИБС) превышают потенциальные риски, связанные с лечением, даже для пациентов с тяжелой ХОБЛ [1].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Наличие ХОБЛ не является противопоказанием к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) больным с сопутствующими ССЗ. Поэтому 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 кислородом и физической активности [16]. Эффекты этого класса препаратов опосредованы эндотелиальной протекцией, но также предполагается, что они участвуют в процессе ремоделирования сосудов и интерстиция легких [17]. Так, в работе *C. Martiniuc et al.* [18] оценена эффективность эналаприла, фозиноприла и моексиприла у больных ХОБЛ на фоне АГ и ХСН I–II функционального класса по NYHA. Выявлено значительное снижение давления в легочной артерии ($46,3 \pm 3,3$ и $32,1 \pm 2,6$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). В работе [19] показано, что использование иАПФ у курильщиков с ХОБЛ и сопутствующими ССЗ 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 [20]. 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 отменить иАПФ. Хотя блокаторы рецепторов ангиотензина II и являются возможной альтернативой иАПФ в этой ситуации, их преимущества перед иАПФ у этой категории больных не доказаны.

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 [21]. При воздействии нитратов сосуды малого круга кровообращения также расширяются, снижая тем самым 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 снижению оксигенации тканей.

У больных 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 ССЗ в сочетании с ХОБЛ. У больных ИБС без выраженного атеросклеротического поражения артерий действие антагонистов кальция как периферических вазодилаторов способствует улучшению показателей гемодинамики и сократимости миокарда. Важно отметить, что при воздействии представителей этой группы препаратов бронхиальная проходимость не ухудшается. Кроме того, имеются сведения [22, 23], что при применении антагонистов кальция у этой категории больных улучшаются показатели жизненной емкости легких, минутной вентиляции, а также снижается давление в легочной артерии. Так, в работе *Д.А.Яхонтова и др.* [24] показано, что у пациентов с АГ и ХОБЛ в анамнезе добавление к лечению амлодипина сопровождалось выраженной положительной динамикой как объемных, так и скоростных показателей функции внешнего дыхания. Полученные результаты, вероятно, связаны с улучшением гемодинамики малого круга кровообращения под влиянием амлодипина и его непосредственным бронходилатирующим эффектом.

Поскольку ЛГ является частой причиной развития сердечной недостаточности при ХОБЛ, проведено исследование с измерением уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных с ХОБЛ и ЛГ на фоне приема амлодипина [25]. По результатам работы продемонстрировано досто-

верное снижение уровня NT-proBNP с $1\ 297 \pm 912$ до 554 ± 5 пг / мл после терапии блокатором кальциевых каналов, что подтвердило потенциальные преимущества лечения вазодилаторами ХОБЛ-индуцированной ЛГ.

Блокаторы рецепторов альдостерона

В последнее время появляется все больше данных о значении и роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (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 нейrogормонов. Значительное повышение активности компонентов РААС приводит к еще большей вазоконстрикции, а, следовательно, и к росту давления в легочной артерии. При повышенном уровне альдостерона стимулируются рост гладкомышечных клеток, развитие гипертрофии и фиброза миокарда, вазоконстрикция и увеличение объема циркулирующей крови. Таким образом, они запускают механизмы, приводящие к формированию ХЛС [26]. В связи с этим целесообразно 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 АД и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у больных ХОБЛ [27]. В частности, по результатам исследований [28, 29] у тучных пациентов показан более высокий уровень альдостерона по сравнению с нормостениками. Предполагается [30], что прогрессирование ожирения ведет к увеличению альдостерон-обусловленной предрасположенности тучных людей к резистентной АГ, которая в свою очередь приводит к СОАС у больных ХОБЛ.

Таким образом, при лечении ХОБЛ, осложненной ССЗ, 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 [31].

В последние годы получена информация о противовоспалительном потенциале статинов при ХОБЛ. Их эффективность изучена в крупных международных исследованиях [32, 33], по результатам которых установлено, что на фоне применения статинов течение ХОБЛ становится более благоприятным — снижаются 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.

В результате данных наблюдений, а также других возможных плеiotропных эффектов статинов, появилась концепция о значимом потенциале препаратов данной группы в качестве дополнительной терапии при ХОБЛ. Так, в недавно проведенном метаанализе обсервационных исследований [34] показано, что использование статинов было связано со значительным снижением риска ИМ у больных ХОБЛ. В работе [35] использование статинов у больных ХОБЛ ассоциировалось со снижением числа обострений и вмешательств по поводу основного заболевания. По результатам крупного когортного исследования *C.C.Huang et al.* [36] показано, что при приеме статинов также достоверно снижается и риск госпитализации по поводу ХОБЛ (ОР — 0,66; 95 %-ный ДИ — 0,60–0,74; $p < 0,001$).

Известно, что у пациентов с ЛГ выявляется нарушение метаболизма серотонина — легочного вазоконстрикторного вещества, депонированного в тромбоцитах. По результатам недавно проведенного исследования [37] показано, что назначение симвастина при ХОБЛ в сочетании с ЛГ ассоциировалось с ингибированием серотонина и его транспортера, что, вероятно, может предотвратить развитие ЛГ.

Поскольку в большинстве опубликованных работ отмечаются методологические недостатки, присущие ретроспективным исследованиям, существует необходимость проведения проспективного исследования по оценке влияния статинов на клинически значимые исходы ХОБЛ.

Антиагреганты

Успехи, достигнутые в лечении и профилактике ССЗ 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 ацетилсалициловая кислота (АСК) остается наиболее широко используемым антиагрегантом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена в многочисленных контролируемых исследованиях и метаанализах. В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначается в малых дозах, что вполне обосновано как с фармакологической, так и с клинической точки

зрения. Считается, что применение низких доз АСК для длительной терапии так же эффективно, как средних или высоких. Установлено, что назначение АСК в суточной дозе 75–325 мг приблизительно на 50 % снижает вероятность смерти и ИМ при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST [38].

Следует помнить, что у больных ХОБЛ АСК может провоцировать бронхообструкцию, блокируя циклооксигеназу и направляя метаболизм арахидоновой кислоты в сторону образования лейкотриенов [39]. Однако при отсутствии указанных признаков препарат все же может назначаться больным с коморбидной патологией ХОБЛ и ИБС в минимально эффективных антиагрегантных дозах (75 мг) под контролем самочувствия и функции внешнего дыхания. Более того, по результатам ряда исследований показано [40, 41], что прием АСК у больных ХОБЛ ассоциировался со снижением смертности и времени пребывания в стационаре.

Влияние препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, на сердечно-сосудистую систему

Программа ведения больных ХОБЛ со стабильным течением включает медикаментозную терапию (бронхолитические препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), ингибиторы фосфодиэстеразы-4) и нефармакологические методы лечения (отказ от курения, обучение, реабилитационные мероприятия). При этом следует помнить, что лекарственные средства, используемые для лечения бронхообструктивного синдрома, обладают массой побочных эффектов, отягощающих течение ССЗ.

β_2 -Агонисты

Так, использование β_2 -агонистов и метилксантинов может вызвать тахикардию. Хотя до недавнего времени увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) не придавалось особого значения, в ряде крупных международных исследований — CASS, IVEST — показано [42, 43], что ЧСС является независимым фактором риска как общей, так и кардиоваскулярной смерти. Поэтому ЧСС должна учитываться при выборе оптимальной консервативной терапии у больных с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы и ХОБЛ.

Необходимо также помнить, что при использовании β_2 -агонистов короткого действия, а также длительном применении пролонгированных β_2 -агонистов без ГКС увеличивается время проведения импульса через атриовентрикулярный узел, уменьшая тем самым рефрактерный период узла и миокарда, что дает основание отнести их к препаратам с проаритмогенным эффектом. Кроме того, короткодействующие β_2 -агонисты способны вызывать гипокалиемию, другие метаболические и электрические изменения, включая увеличение интервала QT. Эти эффекты весьма нежелательны у лиц с гипокси-

ей, гиперкапнией и сопутствующими заболеваниями сердца.

У больных ХОБЛ, как известно, одним из основных факторов, повреждающих миокард, является гипоксемия, вызывающая гипоксемическую миокардиодистрофию. Кроме того, при изучении относительного риска развития ИМ, обусловленного приемом β_2 -агонистов, установлено, что на фоне сопутствующих ССЗ этот риск значительно возрастает [44]. Вместе с тем имеются данные и о том, что длительное применение ингаляционных β_2 -агонистов пролонгированного действия все же не сопряжена с ростом смертности. Так, в исследованиях TORCH проанализирована выживаемость в группах больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, получавших либо комбинацию сальметерола и флутиказона, либо монотерапию указанными препаратами или плацебо [45]. При этом смертность от любой причины в группах, получавших плацебо и сальбутамол, оказалась сопоставимой, а в группе получавших комбинированную терапию отмечена более высокая выживаемость.

Таким образом, результаты ряда исследований по оценке безопасности современных β_2 -агонистов у больных с ХОБЛ без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы оказались обнадеживающими, а итоги работ, в ходе которых β_2 -агонисты назначались пациентам с кардиоваскулярной патологией, — неоднозначными.

Антихолинергические препараты

Считается [1], 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. Данные [46] 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 β_2 -агонистами.

Ингаляционные ГКС

Прием ингаляционных ГКС (иГКС) также не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [1]. Кроме того, по результатам исследования ингаляционного флутиказона и преднизолона показано снижение концентрации С-реактивного белка на 50 и 63 % по сравнению с плацебо, что сопровождалось снижением сердечно-сосудистых симптомов у больных ХОБЛ [3]. По результатам крупного канадского исследования ($n = 5\,648$) пациенты с ХОБЛ, получающие низкие дозы (50–200 мкг) иГКС, выявлено снижение риска ИМ на 32 % [3]. Однако их положительное влияние на риск острого ИМ прослеживается не во всех клинических иссле-

дованиях. Так, по обобщенным результатам > 20 работ значимого влияния иГКС на риск развития ИМ не выявлено [47].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4

При широком диапазоне противовоспалительной активности ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) инициированы исследования по созданию новых эффективных препаратов, однако единственным представителем этой группы, которому удалось выйти на фармакологический рынок, оказался только рофлумиласт [48]. Основным действием ингибиторов ФДЭ-4 является подавление воспаления путем блокирования распада внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата. 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 [49].

По мнению экспертов GOLD (2015) [1], на сегодняшний день наиболее безопасными в лечении больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ являются антихолинергические препараты и, вероятно, иГКС.

Заключение

К настоящему времени опубликовано большое количество исследований, в которых продемонстрировано существование прямой ассоциативной связи между ХОБЛ и кардиоваскулярной патологией. При выборе тактики лечения необходимо помнить, что традиционно используемые в лечении ССЗ препараты могут отрицательно влиять на течение ХОБЛ, а некоторые препараты, без которых трудно представить лечение ХОБЛ, зачастую оказывают неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему. Трудности медикаментозной терапии заключаются и во взаимоисключающих подходах в лечении ХОБЛ и сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Вместе с тем исследования последних нескольких лет существенно дополнили и расширили представления о лечении сочетанной респираторной и сердечно-сосудистой патологии. Обнаружены и новые механизмы действия уже известных лекарственных препаратов, пересмотрено соотношение польза / риск при их назначении у данной группы пациентов.

Однако данная задача по-прежнему остается трудной для лечащих врачей и требует от них обдуманных и взвешенных решений.

Конфликт интересов отсутствует.

The authors do not have any conflict of interest.

Литература

- 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).
- Крюков Н.Н., Шанина И.Ю., Протасов А.Д. Результаты функциональных тестов у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ. *Фундаментальные исследования*. 2011; 2: 83–88.
- Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8–11.
- Кубажи Х. Особенности течения и прогноза у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией: Дисс. ... канд. мед. наук. Рязань; 2013.
- Вахненко А.В. Современные подходы лечения хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью. *Світ медицини та біології*. 2013; 3: 70–73.
- 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.
- Short P.M., Lipworth S.I., Elder D.H. et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Br. Med. J.* 2011; 342: d2549.
- Rasmussen D.B., Lange P., Jensen M.T. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart disease can benefit from beta-blocker treatment. *Ugeskr. Laeger*. 2015; 177 (38): V02150184.
- Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности применения бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Фарматека*. 2013; 15: 9–15.
- Bhatt S.P., Wells J.M., Kinney G.L. et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax*. 2016; 71 (1): 8–14.
- Andell P., Erlinge D., Smith J.G. et al. β -Blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study. *J. Am. Heart Ass.* 2015; 4: e001611.
- 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. Pulm. Dis.* 2015; 10: 515–523.
- Martiniuc C., Braniste T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2012; 116 (1): 218–221.
- Frans H. Rutten. β -Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (10): 880–887.
- Malerba M., Montuschi P., Radaeli A., Pirisi M. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. *Drug Discov. Today*. 2015; 20 (1): 129–135.
- Mascitelli L., Pezzetta F. Inhibition Of the renin-angiotensin system in patients with COPD and pulmonary hypertension-response. *Chest*. 2007; 131 (3): 938–939.
- 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): 1016–1020.
- Petersen H., Sood A., Meek P.M. 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.
- Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М., Даурбекова Л.В. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2005; 3: 79–91.
- Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Радзевич А.Э., Ольхин В.А. Место нитратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: научные доказательства и клиническая практика. *Справочник поликлинического врача*. 2013; 2: 24–29.
- Girard A., Jouneau S., Chabanne C. et al. Severe pulmonary hypertension associated with COPD: Hemodynamic improvement with specific therapy. *Respiration*. 2015; 90 (3): 220–228.
- Chandy D., Aronow W.S., Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr. Blood Press. Control*. 2013; 6: 101–109.
- 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): 339–344.
- 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: 161–168.
- Ватугин Н.Т., Шевелев А.Н., Дегтярева А.Э., Касем С.С. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал национальной академии медицинских наук*. 2014; 20 (1): 43–52.
- G'uzsek J. Ischaemic heart disease and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81 (6): 567–574.
- Bahammam A. Obstructive sleep apnea: from simple upper airway obstruction to systemic inflammation. *Ann. Saudi. Med.* 2011; 31: 1–3.
- Lee R., McNicholas W.T. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17: 79–83.
- Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 16: 63–70.
- 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): 12–17.
- Sheng X., Murphy M.J., MacDonald T.M. 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.
- Lawes C.M., Thornley S., Young R. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21: 35–40.
- 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.
35. Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A. 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: 1373–1378.
36. Huang C.C., Chan W.L., Chen Y.C. 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.
37. 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): 1712–1724.
38. Курлянская Е.К., Атрошенко Е.С., Геворкян Т.Т., Денисевич Т.Л. Аспирин в структуре антиагрегантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинские новости.* 2007; 8: 46–48.
39. Sin D.D. The devastating power of platelets in COPD exacerbations: can aspirin save lives in COPD? *Thorax.* 2014; 69 (7): 603–604.
40. Harrison M.T., Short P., Williamson P.A. 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): 609–615.
41. Winning J., Reichel J., Eisenhut Y. et al. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets.* 2009; 20: 50–57.
42. Cooper-DeHoff R.M., Handberg E.M., Mancina G.Q. et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2009; 7 (11): 1329–1340.
43. Diaz A. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 967–974.
44. Salpeter S.R. Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging.* 2004; 21 (6): 405–414.
45. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
46. 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): 103–111.
47. Провоторов В.М., Коточигова Т.В. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности. *Молодой ученый.* 2011; 6 (2): 187–189.
48. Терехова Е.П., Терехов Д.В. Место ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Трудный пациент.* 2014; 10 (12): 44–51.
49. Herych P.R., Iatsyshyn R.I. Treatment and prevention of combined cardio-respiratory pathology in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (new approach). *Lik. Sprava.* 2014; (7–8): 38–46 (in Ukrainian).
50. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8–11.
51. Kubazhi Kh. A course and prognosis of patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease and hypertension: Diss. Ryazan'; 2013 (in Russian).
52. Vakhnenko A.V. Current approach to treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Svit meditsini ta biologii.* 2013; 3: 70–73 (in Ukrainian).
53. Gurova A.Yu., Chaplygin A.V., Svet A.V. et al. The optimal pharmacotherapy with beta-blockers in comorbidity of coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Lechashchii vrach.* 2012; 2 (in Russian).
54. Short P.M., Lipworth S.I., Elder D.H. et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Br. Med. J.* 2011; 342: d2549.
55. Rasmussen D.B., Lange P., Jensen M.T. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart disease can benefit from beta-blocker treatment. *Ugeskr. Laeger.* 2015; 177 (38): V02150184.
56. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Effects of beta-blockers in patients with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Farmateka.* 2013; 15: 9–15 (in Russian).
57. Bhatt S.P., Wells J.M., Kinney G.L. et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax.* 2016; 71 (1): 8–14.
58. Andell P., Erlinge D., Smith J.G. et al. β -Blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study. *J. Am. Heart Ass.* 2015; 4: e001611.
59. 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. Pulm. Dis.* 2015; 10: 515–523.
60. Martiniuc C., Branishte T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2012; 116 (1): 218–221.
61. Frans H. Rutten. β -Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (10): 880–887.
62. Malerba M., Montuschi P., Radaeli A., Pirisi M. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. *Drug Discov. Today.* 2015; 20 (1): 129–135.
63. Mascitelli L., Pezzetta F. Inhibition Of the renin-angiotensin system in patients with COPD and pulmonary hypertension-response. *Chest.* 2007; 131 (3): 938–939.
64. 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.
65. Martiniuc C., Braniste A., Braniste T. Angiotensin converting enzyme inhibitors and pulmonary hypertension. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2012; 116 (4): 1016–1020.
66. Petersen H., Sood A., Meek P.M. 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.
67. Orlov V.A., Gilyarevskiy S.R., Urusbieva D.M., Daurbekova L.V. A role of adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors for a choice of therapeutic strategy in patients with cardiovascular diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2005; 3: 79–91 (in Russian).
68. Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Radzevich A.E., Ol'khin V.A. A role of nitrates for treatment of cardiovascular diseases: evidence and real clinical practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2013; 2: 24–29 (in Russian).

Поступила 08.12.15

УДК 616.24-036.12-06:616.12

References

1. 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).
2. Kryukov N.N., Shanina I.Yu., Protasov A.D. Results of functional testing of patients with comorbid coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011; 2: 83–88 (in Russian).

22. Girard A., Jouneau S., Chabanne C. et al. Severe pulmonary hypertension associated with COPD: Hemodynamic improvement with specific therapy. *Respiration*. 2015; 90 (3): 220–228.
23. Chandy D., Aronow W.S., Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr. Blood Press. Control*. 2013; 6: 101–109.
24. Yakhontov D.A., Balabanova N.F. Effects of the 3rd generation calcium antagonists for treatment of patients with comorbid hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2010; 6 (3): 339–344 (in Russian).
25. 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: 161–168.
26. Vatutin N.T., Shevelek A.N., Degtyareva A.E., Kasem S.S. Hyperaldosteronism and perspectives of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Zhurnal natsional'noy akademii meditsinskikh nauk*. 2014; 20 (1): 43–52 (in Russian).
27. Głuszek J. Ischaemic heart disease and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81 (6): 567–574.
28. Bahammam A. Obstructive sleep apnea: from simple upper airway obstruction to systemic inflammation. *Ann. Saudi. Med*. 2011; 31: 1–3.
29. Lee R., McNicholas W.T. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2011; 17: 79–83.
30. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur. J. Epidemiol*. 2006; 16: 63–70.
31. Korreya L.L., Lebedev T.Yu., Efremova O.A. et al. A problem of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and some cardiovascular diseases. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2013; 4 (147): 12–17 (in Russian).
32. Sheng X., Murphy M.J., MacDonald T.M. 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.
33. Lawes C.M., Thornley S., Young R. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim. Care Respir. J*. 2012; 21: 35–40.
34. 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.
35. Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A. 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: 1373–1378.
36. Huang C.C., Chan W.L., Chen Y.C. 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.
37. 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): 1712–1724.
38. Kurlyanskaya E.K., Atroshchenko E.S., Gevorkyan T.T., Denisevich T.L. Aspirin as a component of antiplatelet therapy of cardiovascular diseases. *Meditsinskie novosti*. 2007; 8: 46–48 (in Russian).
39. Sin D.D. The devastating power of platelets in COPD exacerbations: can aspirin save lives in COPD? *Thorax*. 2014; 69 (7): 603–604.
40. Harrison M.T., Short P., Williamson P.A. 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): 609–615.
41. Winning J., Reichel J., Eisenhut Y. et al. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets*. 2009; 20: 50–57.
42. Cooper-DeHoff R.M., Handberg E.M., Mancina G.Q. et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther*. 2009; 7 (11): 1329–1340.
43. Diaz A. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J*. 2005; 26: 967–974.
44. Salpeter S.R. Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging*. 2004; 21 (6): 405–414.
45. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2007; 356: 775–789.
46. 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): 103–111.
47. Provotorov V.M., Kotochigova T.V. Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Molodoy uchenyy*. 2011; 6 (2): 187–189 (in Russian).
48. Terekhova E.P., Terekhov D.V. A role of phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trudnyy patsient*. 2014; 10 (12): 44–51 (in Russian).
49. Herych P.R., Iatsyshyn R.I. Treatment and prevention of combined cardio-respiratory pathology in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (new approach). *Lik. Sprava*. 2014; (7–8): 38–46 (in Ukrainian).

Received December 08, 2015
UDC 616.24-036.12-06:616.12

Информация об авторах

Ватутин Николай Тихонович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», и. о. зав. отделом неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru

Смирнова Анна Сергеевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: a.smyrnova@mail.ru

Author information

Vatutin Nikolay Tikhonovich, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; Alternate Head of Division of Urgent and Reconstructive Cardiosurgery, V.K.Gusak' State Institute of Urgent and Reconstructive Surgery; National Medical Science Academy of Ukraine; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru

Smirnova Anna Sergeevna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: a.smyrnova@mail.ru