

Острые формы ишемической болезни сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, диагностика и лечение

Э.Х.Анаев^{1,2}, И.Л.Горелик²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Информация об авторах

Анаев Эльдар Хусеевич – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог Московского научно-клинического образовательного центра респираторной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (910) 434-76-92; e-mail: el_anaev@hotmail.com

Горелик Ирина Львовна – к. м. н., врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 530-90-65; e-mail: gorelik.ira@yandex.ru

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных проблем здравоохранения в мире. ХОБЛ тесно связана с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), утяжеляющими ХОБЛ и повышающими риск смерти. Частота и распространенность ССЗ при ХОБЛ составляет около 64 %. Примерно у 30 % пациентов с ХОБЛ наступает летальный исход от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Последние данные свидетельствуют о повышенном риске острого ИМ при тяжелом обострении ХОБЛ. Риск развития ССО увеличивается при тахикардии, повышении окислительного стресса и системном воспалении. По данным ряда исследований, для ранней диагностики ССО могут быть полезны не только методы визуализации, но и электрокардиография, а также анализ крови на биомаркеры. Несмотря на доказанные преимущества, некоторые препараты, обладающие способностью изменить прогноз при сердечно-сосудистой патологии, в частности кардиоселективные β-адреноблокаторы, у больных ХОБЛ используются недостаточно. Данный обзор посвящен некоторым аспектам обострения ХОБЛ и риска ССЗ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, эпидемиология, диагностика, лечение.

Для цитирования: Анаев Э.Х., Горелик И.Л. Острые формы ишемической болезни сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, диагностика и лечение. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 468–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-468-476

Acute exacerbation of COPD and comorbid cardiovascular diseases

El'dar Kh. Anaev^{1,2}, Irina L. Gorelik²

1 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

2 – D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadstaya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Author information

El'dar Kh. Anaev, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pulmonologist, Moscow Research and Clinical Teaching Center of Respiratory Medicine, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (910) 434-76-92; e-mail: el_anaev@hotmail.com

Irina L. Gorelik, Candidate of Medicine, physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 530-90-65; e-mail: gorelik.ira@yandex.ru

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem worldwide. COPD is closely related to comorbid cardiovascular diseases, which contribute to the worsening of COPD and increased mortality. The frequency and prevalence of cardiovascular diseases in patients with COPD is about 64%. Approximately 30% of patients with COPD die from cardiovascular complications. Recent evidence suggests an increased risk of acute myocardial infarction in severe exacerbations of COPD. Tachycardia, increased oxidative stress and systemic inflammation in patients with COPD may contribute to an increased risk of developing cardiovascular complications. Several studies may be useful for early diagnosis, including electrocardiography, imaging methods, and biomarker blood tests. Some drugs that have changed the prognosis for cardiovascular disease, in particular, cardioselective beta-blockers, are underused in patients with COPD, despite proven benefits. This review focuses on some aspects of COPD exacerbation and the risk of cardiovascular disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; exacerbation; ischemic heart disease; myocardial infarction; epidemiology; diagnostics; treatment.

For citation: Anaev E.Kh., Gorelik I.L. Acute exacerbation of COPD and comorbid cardiovascular diseases. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 468–476 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-468-476

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее распространенным хроническим респираторным заболеванием; его распространенность увеличивается как в промышленно развитых, так и в развивающихся странах. У пациентов с ХОБЛ часто развиваются коморбидные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1, 2]. По данным многих исследований показано, что обострения ХОБЛ могут быть связаны с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда (ИМ), при этом около 30 % пациентов с ХОБЛ умирают в результате ССЗ [3–5].

Действительно, у больных ХОБЛ и острой ИБС не исключен неблагоприятный исход. В течение 3-летнего периода наблюдения пациентов, получавших стационарное лечение по поводу ИБС, смертность составила 21 % в случае сопутствующей ХОБЛ, однако в 9 % случаев – в отсутствие ХОБЛ [6]. У больных ХОБЛ, у которых развился ИМ с элевацией сегмента *ST*, при 3-летнем наблюдении показана также более высокая смертность по сравнению с лицами без сопутствующей ХОБЛ. Примечательно, что повторная госпитализация по поводу ХОБЛ являлась сильным независимым фактором риска рецидива ИМ [7].

Повышенный риск развития ИБС не может быть полностью обусловлен общими факторами риска, такими как курение [8] или пассивный образ жизни. Считается, что большинство обострений ХОБЛ вызвано бактериальной или вирусной инфекцией [9, 10] и связано с усилением системного воспаления [11, 12]. Показано, что инфекция нижних дыхательных путей связана с повышенным риском ИМ в общей популяции [13]. Кроме того, по данным недавно проведенного исследования продемонстрировано повышение риска ИМ в последующие 3 мес. после тяжелого обострения ХОБЛ в 2,5 раза [3]. Частые (≥ 2 в год) обострения также обуславливают более высокий долгосрочный риск острого ИМ, чем редкие [14].

Примечательно, что оценка направления связи затруднена перекрестным характером доказательств – способствует ли ИМ обострению ХОБЛ или наоборот. Хотя описаний распространенности ИМ после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ достаточно, в настоящее время не опубликовано данных относительно частоты обострений ХОБЛ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Целью данного обзора является обобщение современных знаний, касающихся эпидемиологии, диагностики и лечения острых форм ИБС у пациентов с обострением ХОБЛ.

Эпидемиология

ОКС часто не распознается у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ. В работе *P.H. Brekke et al.* ретроспективно проанализированы электрокардиограммы (ЭКГ) в день поступления у пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу обост-

рения ХОБЛ; продемонстрировано, что из 25 % пациентов с признаками перенесенного ИМ на ЭКГ острый ИМ в анамнезе отмечен только в 30 % случаев. К сожалению, в данном исследовании использована шкала повреждения ИМ, которая не включает отклонения сегмента *ST* в алгоритме; спирометрия проводилась лишь 84 % пациентам с ХОБЛ [15].

Некоторые из ограничений были решены в проспективном исследовании серии случаев, в котором изучалась частота возникновения ИМ у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ. В общей сложности в 51 % случаев отмечена загрудинная боль во время обострения, в 10 % – повышенный уровень тропонина, в 8,3 % – боль в грудной клетке и / или изменения на ЭКГ [16].

По результатам исследования SUMMIT, посвященного изучению эффективности вилантерола и флутиказона фуората у пациентов с ХОБЛ и ССЗ или сердечно-сосудистым риском, продемонстрировано, что обострения ХОБЛ вызывают повышенный риск последующих сердечно-сосудистых событий, особенно у госпитализированных лиц и в течение первых 30 дней после обострения. Среди сердечно-сосудистых осложнений отмечены острый ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт и транзиторная ишемическая атака [17].

По данным анализа, ограниченного только случаями ИМ, показаны аналогичные результаты с достоверно повышенным риском ИМ в первые 30 дней после обострения ХОБЛ, более низким, но все же значимым риском в период от 31 дня до 1 года и без значимого увеличения риска спустя 1 год. Эти данные не относятся к пациентам с ХОБЛ без ССЗ или с факторами их риска, а также к лицам с тяжелыми ограничениями воздушного потока (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 50 %) [17].

Проанализирована частота ИМ и ишемического инсульта у пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению со стабильным течением заболевания [3]. В анализ включены больные ХОБЛ с первым ИМ и по крайней мере 1 обострением, определяемым с помощью назначения антибактериальных препаратов и пероральных глюкокортикостероидов (ГКС). Первые 3 мес. с начала обострения ассоциировались с повышением риска ИМ на 65 % по сравнению со стабильным периодом. Повышенный риск ИМ достиг своего пика в первые 3 дня обострения ХОБЛ и постепенно снижался до стабильного уровня в течение 28 дней.

Сильной стороной данного исследования являлся не только размер выборки, но и анализ назначений предыдущих сердечно-сосудистых препаратов, лечения ХОБЛ, тяжести бронхиальной обструкции и обострения ХОБЛ. С точки зрения ковариабельности полученные данные интересны тем, что связью между обострением и острым ИМ, предыдущими ССЗ и используемыми препаратами, в т. ч. при ХОБЛ, вакцинацией против гриппа, возрастом или полом пациентов не выявлено.

Наиболее ожидаемой была сильная связь обострения ХОБЛ с острым ИМ у пациентов с тяжелыми

ограничениями воздушного потока по сравнению с легкими и умеренными обструктивными нарушениями. На основании имеющихся данных в настоящее время невозможно оценить направление связи — способствует ССЗ развитию ХОБЛ или наоборот.

Патофизиологические связи между хронической обструктивной болезнью легких и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Механизмы, которые составляют основу связи между ХОБЛ и ССЗ, недостаточно понятны. Считается, что некоторые важные процессы могут взаимодействовать друг с другом. К ним относятся обострения, гиперинфляция легких, гипоксемия, артериальная ригидность (АР), легочная гипертензия, системное воспаление и окислительный стресс, общие факторы риска и общая генетика (рис. 1), а также фенотип ХОБЛ [18].

Возможные механизмы риска ишемической болезни сердца при обострениях хронической обструктивной болезни легких

В этом разделе рассматриваются некоторые механизмы, которые составляют основу связи между ИБС и обострением ХОБЛ (рис. 2).

Инфекция как причинный механизм обострения хронической обструктивной болезни легких. Показано, что при респираторной инфекции в целом увеличивается вероятность возникновения ИМ. Так, *S.R.Meier et al.* сообщается об относительном риске (ОР) 2,7 у здоровых людей в течение первых 5 дней с начала обострения [19]. *L.Smeeth et al.* по данным исследования в большой популяции взаимосвязи между инфекцией нижних дыхательных путей и риском ИМ также сообщается об ОР 4,95 развития ИМ в течение 3 дней после инфекции нижних дыхательных путей [13]. В исследовании случай-контроль *T.C.Clayton et al.* выявлено отношение шансов 2,10 с недавней респираторной инфекцией [20]. Для

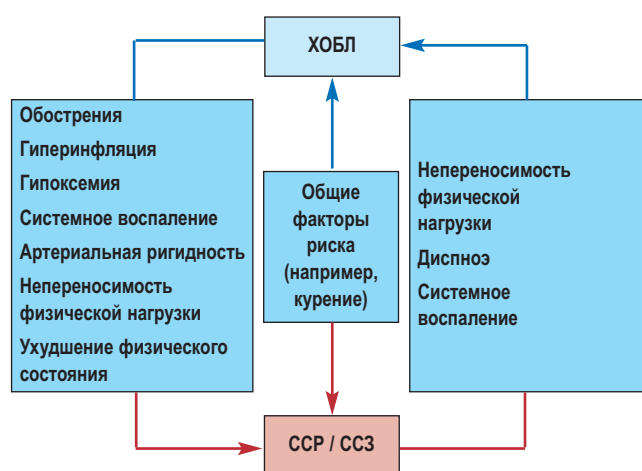


Рис. 1. Потенциальные взаимодействия между хронической обструктивной болезнью легких, сердечно-сосудистым риском и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ССР — сердечно-сосудистый риск; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Figure 1. Potential relationship between chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular risk and cardiovascular diseases

выявления связи повышенного риска ИМ у пациентов с обострением ХОБЛ на фоне респираторной инфекции необходимо выяснить причинный механизм обострения.

Увеличение воспаления. Большинство обострений ХОБЛ связаны с инфекциями нижних дыхательных путей, которые в свою очередь ассоциированы с острофазовыми реакциями и повышением системных маркеров воспаления, прежде всего уровня С-реактивного белка (СРБ) [12]. Предполагается, что воспаление является причиной повышенного риска ИБС в период обострения ХОБЛ.

Показано, что при стабильной ХОБЛ системные медиаторы воспаления (СРБ, фибриноген, сурфактантный протеин D и нейтрофилы) были связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности от ССЗ [21, 22].

Хотя по данным предыдущих исследований предполагалась сильная связь уровня СРБ с кардиальными событиями, показано, что сила этой связи слабее, чем в ранее проведенном крупном метаанализе и проспективных исследованиях [23].

Концентрация СРБ у пациентов с острым ИМ, поступивших в стационар, составляла в среднем 1,9 мг / л и повышалась до 12 мг / л во время госпитализации [24]. Скорее всего, уровень СРБ повышался вторично вследствие последующего воспалительного ответа на фоне репарации миокарда. Поскольку пациенты не страдали ХОБЛ, представляет интерес проведение проспективного анализа СРБ в когорте пациентов с обострением ХОБЛ и острым ИМ.

Повышенный риск образования тромбов. Активация тромбоцитов наблюдается при стабильной ХОБЛ и повышается при обострениях [25]. Содержание других проатеротромботических биомаркеров, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-8, фактор некроза опухоли-α и фрагментов протромбина, также повышается в период обострения. Эти данные свидетель-



Рис. 2. Потенциальные факторы, способствующие развитию острой ишемической болезни сердца при обострении хронической обструктивной болезни легких

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 2. Potential factors contributing to development of acute ischemic heart disease during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ствуют о том, что обострения ХОБЛ приводят к эндотелиальной дисфункции и ускоряют разрыв атеросклеротической бляшки и тромбоз [26]. Другим возможным объяснением может быть повышение при обострении ХОБЛ уровня фибриногена – тромбогенного биомаркера [11].

Тахикардия. Гипоксемия и тахикардия, связанные с обострением ХОБЛ, могут привести к неблагоприятным событиям в коронарных артериях (КА), особенно у пациентов с ранее существовавшей ИБС или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Связь между повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и прогрессированием коронарного атеросклероза показана в клинических исследованиях. Выраженное урежение ЧСС, выявленное при 24-часовом мониторинговании у молодых мужчин, перенесших первый ИМ, было связано с прогрессированием как диффузных поражений, так и отдельных стенозов, выявляемых с помощью ангиографии [27].

Положительная связь между средней ЧСС > 80 в минуту и разрушением бляшек, измеряемого с помощью коронароангиографии, обнаружена в исследовании «случай–контроль», сопоставимом по возрасту и полу участников [28]. Действительно, некоторые данные свидетельствуют о том, что смертность, связанная с повышением концентрации тропонина у пациентов с обострением ХОБЛ, может быть связана с тахикардией [29]. Следовательно, при обострении ХОБЛ необходимо уделять внимание ЧСС.

Высокая артериальная ригидность. Скорость пульсовой волны в аорте (СПВ_а) является повторяемым, признанным «золотым стандартом», неинвазивным маркером сердечно-сосудистого риска и смертности в практически здоровых и подверженных заболеваниям популяциях. Увеличение СПВ_а на 1 м / с связано с повышением сердечно-сосудистых событий и смертности на 12–18 % в зависимости от профиля риска изучаемой популяции [30]. При более высокой АР увеличивается работа миокарда на фоне повышенного систолического давления в аорте и уменьшается диастолический кровоток в КА, который у здоровых усиливается медленной отраженной пульсовой волной, возвращающейся в КА во время диастолы [31]. При обострении ХОБЛ также провоцируется резкое повышение АР, оцениваемой по СПВ_а, которая затем увеличивает постнагрузку ЛЖ [32].

В проспективном исследовании [32] с участием больных ХОБЛ показано, что в случае обострения по сравнению со стабильным состоянием АР увеличилась в среднем на 1,2 м / с и медленно снижалась во время выздоровления. У пациентов с обострением ХОБЛ на фоне инфекции дыхательных путей АР повышалась значимо и коррелировала с уровнем IL-6 в мокроте. Связь частоты обострений с АР повышает вероятность того, что обострения могут усугублять этот хронический сердечно-сосудистый процесс.

β₂-агонисты короткого действия. Высокие дозы β₂-агонистов короткого действия (КДБА), используемые для ингаляционной терапии при обострениях ХОБЛ, могут повлиять на β₁-путь и еще боль-

ше усугубить тахикардию и симпатический стресс. Эти препараты считаются безопасными в стандартных дозах у пациентов со стабильным течением ХОБЛ. Однако в клинических исследованиях безопасность высоких доз КДБА при обострениях ХОБЛ не установлена. Существует гипотеза, что высокие дозы КДБА могут способствовать развитию острых коронарных явлений у пациентов с обострением ХОБЛ и риском развития ИБС.

Гипоксемия. Обострение ХОБЛ может быть связано с острой гипоксемией. Показано, что нарастание уровня гипоксемии у пациентов с ХОБЛ приводило к развитию эндотелиальной дисфункции и АР [33]. Также продемонстрировано, что при острой гипоксемии повышается активность симпатического нерва путем стимуляции артериальных хеморецепторов [34]. Симпатический тонус может вызвать тахикардию и увеличить риск ишемического коронарного синдрома [27, 28].

Диагностика

Диагностика ССЗ у пациентов с обострением ХОБЛ является сложной задачей вследствие совпадения многих признаков. Очень важно раннее выявление острых сердечно-сосудистых симптомов при обострении ХОБЛ. Нередко ИМ у пациентов с обострением ХОБЛ диагностируется поздно [35].

Электрокардиография (ЭКГ). Пациентов с обострением ХОБЛ необходимо обследовать на наличие признаков острой ишемии на электрокардиограмме (депрессия или элевация сегмента *ST*) и ранее перенесенного ИМ (инверсия зубца *T*, патологический зубец *Q*, регресс зубца *R* или блокада левой ножки пучка Гиса). В известных рекомендациях диагноз ИМ устанавливается при повышении и / или падении концентрации тропонина в сочетании хотя бы с одним характерным проявлением ишемии миокарда (признаки ишемии, новые изменения *ST/T*, впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса) или появлением патологических зубцов *Q* на ЭКГ [36].

Показано, что у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, часто выявлялись изменения на ЭКГ (блокада левой ножки пучка Гиса, инверсия зубца *T* и патологический зубец *Q*). При поступлении лишь у небольшой части больных зафиксированы патологические зубцы *Q* и элевация сегмента *ST*, у большинства обнаружены инверсия / сглаживание зубца *T* и депрессия сегмента *ST*. Изменения зубца *T* и депрессия сегмента *ST* в динамике не были связаны с повышением уровня тропонина [16]. Эти изменения могут отражать преходящую ишемию миокарда вследствие увеличения потребности в кислороде.

K.J.Rothnie et al. при анализе данных пациентов с ХОБЛ и первым ИМ ($n \approx 3$ тыс.), обнаружено, что частота развития ИМ в течение 3 мес. после обострения ХОБЛ оказалась выше по сравнению со стабильным течением болезни, причем ИМ без подъема сегмента *ST* встречался чаще, чем с элевацией сегмента *ST* [3]. Эти результаты указывают на необходимость

тщательной оценки изменений ЭКГ у пациентов с обострением ХОБЛ.

Эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ позволяет оценить функцию левого и правого желудочков, выявить зоны ишемии у пациентов с подозрением на ИБС, хотя у большинства больных с обострением ХОБЛ ЭхоКГ не представляет диагностической ценности вследствие ограничений из-за плохого акустического окна. В настоящее время нет публикаций, посвященных показателям ЭхоКГ у пациентов с обострением ХОБЛ и ИМ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. В настоящее время «золотым стандартом» оценки функции обоих желудочков, морфологии и жизнеспособности сердца, особенно у пациентов с плохим акустическим окном при ЭхоКГ, является МРТ сердца. Однако следует отметить такие важные ограничения метода, как большая продолжительность исследования, высокая стоимость и клаустрофобия у части пациентов, которые делают МРТ сердца непрактичным у пациентов с обострением ХОБЛ [37].

Компьютерная томография (КТ) сердца. У пациентов с подозрением на ИБС по данным многоцентровых исследований с использованием мультиспиральной КТ продемонстрирована чувствительность 95–99 % и специфичность 64–83 %, а также отрицательная прогностическая значимость (97–99 %) при идентификации пациентов со стенозом I КА [38].

Динамическая КТ сердца может быть использована для оценки функции желудочков, анатомии легочной артерии, кальцификации КА и структуры легочной ткани. Этот метод также может быть весьма полезен у пациентов с обострением ХОБЛ.

Интересно, что при проведении низкодозовой мультidetекторной КТ без синхронизации с ЭКГ, выполненной с целью визуализации легочной ткани, выявляется кальцификация КА (коронарокальциноз), оцениваемая по шкале Агатстона. При выявлении коронарокальциноза отмечена высокая корреляция ($r = 0,96$) между синхронизированной и несинхронизированной с ЭКГ низкодозовой КТ [39].

Биомаркеры. Тропонин и мозговой натрийуретический пептид (BNP) являются маркерами повреждения миокарда, которые можно надежно и легко измерить у постели больного. Повышение концентрации тропонина является необходимым критерием диагностики ИМ [36]. Хотя измерения тропонина являются специфичными для некроза миокарда, они неспецифичны для ишемического повреждения, поскольку сердечный тропонин также может повышаться при сердечной недостаточности, дисфункции почек, тромбоемболии легочной артерии, легочной гипертензии, тахикардии и сепсисе.

Концентрация циркулирующего сердечного тропонина у большинства пациентов с обострением ХОБЛ была выше верхнего предела нормальных значений, особенно у пациентов с известной ИБС [29, 40].

По данным метаанализа 8 исследований у пациентов с обострением ХОБЛ показано, что повыше-

ние уровня сердечного тропонина различалось от 18 до 73 %. Обнаружено, что повышение уровня сердечного тропонина значимо коррелировало с повышенным риском смертности от всех причин. Этот результат не зависел от продолжительности последующих исследований – менее или более 6 мес. При сравнительной оценке связи вида тропонина и прогноза смертности выявлено, что тропонин T оказался более полезен при прогнозировании смертности от всех причин по сравнению с тропонином I [40].

В недавнем исследовании [41] оценена роль кардиальных биомаркеров в прогнозировании дисфункции ЛЖ и сердечно-сосудистой смертности при обострениях ХОБЛ. В 10 научных исследованиях измерялся уровень тропонина, в 7 из них также проанализирована смертность. Во всех исследованиях обнаружена достоверная связь высокого уровня тропонина с увеличением смертности, причем большинство исследований были долгосрочными (> 30 дней после измерения), хотя в последующем использовались различные моменты (от внутрибольничных смертей до 50 мес.). Кроме того, повышение уровня тропонина при выписке являлось предиктором повторной госпитализации [41]. Также показано, что прогностическое значение может иметь не только однократный подъем тропонина, но и его динамика (повышение, уменьшение, или стабильное повышение) во время обострения ХОБЛ [42].

BNP не представляет ценности при диагностике острой ИБС, но может быть использован для оценки недостаточности ЛЖ при ИМ у части пациентов с обострением ХОБЛ (рис. 3) [43]. Другое важное показание для измерения BNP или N-концевой предшественник BNP (NT-proBNP) при обострении ХОБЛ заключается в том, что его повышение связано с увеличением краткосрочной смертности. Измерение NT-proBNP во время обострения ХОБЛ оправдано в качестве маркера прогноза и диагностики сердечной недостаточности [41, 43].

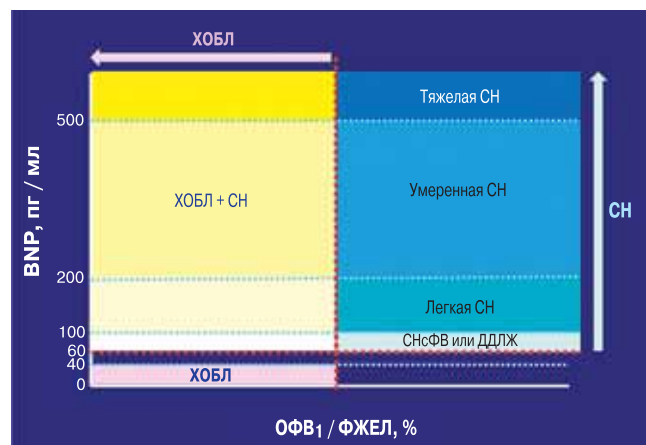


Рис. 3. Дифференциальный диагноз сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СН – сердечная недостаточность; BNP – мозговой натрийуретический пептид; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Figure 3. Differential diagnosis of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease

Лечение

Пациенты с обострением ХОБЛ, у которых развился острый ИМ, должны получать лечение согласно имеющимся рекомендациям без каких-либо ограничений к назначению сердечно-сосудистых препаратов. Показано, что пациенты с ХОБЛ получают меньшее количество рекомендованных в руководствах сердечно-сосудистых препаратов, в частности для реваскуляризации, чем пациенты с ССЗ, но без сопутствующей ХОБЛ [35].

Далее приводятся данные по лечению ССЗ у пациентов с обострением ХОБЛ.

Ацетилсалициловая кислота (АСК). В проспективном наблюдательном исследовании [38], проведенном среди госпитализированных в связи с обострением больных ХОБЛ, тромбоцитоз (> 400 тыс.) ассоциировался с увеличением внутрибольничной и годичной общей летальности, однако при проведении антиагрегантной терапии отмечено снижение годичной смертности по любой причине после обострения ХОБЛ [44].

Это также подтверждено по данным последующего метаанализа — общая летальность была достоверно ниже у пациентов с ХОБЛ, получавших антиагрегантную терапию [45], причем это наблюдалась как при стабильной ХОБЛ, так и при обострении ХОБЛ. В 5 крупных исследованиях ($n > 11$ тыс.) антиагрегантную терапию получали в среднем 47 % пациентов с ХОБЛ (из них около 3 тыс. — с обострением ХОБЛ). Следует отметить, что сопутствующая ИБС отмечена у 33 % больных ХОБЛ, что интерпретировано всеми авторами как искажающий фактор.

В этом аспекте по результатам недавнего ретроспективного когортного исследования популяционного масштаба [46], проведенного среди пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, показано, что при длительной терапии АСК у больных отмечались достоверно низкие показатели внутрибольничной смертности, более короткие сроки пребывания в стационаре, они реже нуждались в проведении искусственной вентиляции легких по сравнению с лицами, которые постоянно не получали АСК.

В другом исследовании разницы повышенного риска ИМ у пациентов с обострением ХОБЛ по сравнению со стабильными больными, постоянно получающими АСК, не выявлено [3].

Рандомизированное контролируемое исследование [47] с участием пациентов с ХОБЛ, получавших 500 мг АСК или плацебо 1 раз в день в течение 12 нед. в дополнение к проводимой терапии, прекращено после проведения промежуточного анализа, по данным которого показано отсутствие влияния на легочную функцию (ОФV₁), одышку (индекс транзиторной одышки) или качество жизни (респираторный опросник Госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ)).

Примечательно, что при исследовании эффективности антиагрегантной терапии при обострении ХОБЛ с оценкой смертности или острых коронар-

ных событий вместо измерения функции легких, добавились бы данные, необходимые для адекватного ведения этих пациентов.

β-блокаторы. Важная роль придается использованию β-блокаторов, особенно кардиоселективных, у больных ХОБЛ в качестве вторичной профилактики [48]. Терапия β-блокаторами имеет доказанное преимущество по выживаемости пациентов с ИБС. Однако при ХОБЛ и коморбидной сердечной патологии β-блокаторы с целью вторичной профилактики назначаются реже [49].

В исследовании [50] также показано, что β-блокаторы пациентам с ХОБЛ и ОКС для вторичной профилактики назначались с меньшей вероятностью. Это продемонстрировано у пациентов с ИМ без подъема и с элевацией сегмента ST.

Среди врачей все еще существует тенденция недооценки роли β-блокаторов у пациентов с сердечной недостаточностью и ХОБЛ из-за бронхоспазма [51]. Тем не менее по данным систематического обзора *Cochrane* показано, что кардиоселективные β-блокаторы, назначаемые пациентам с ХОБЛ, не вызывали неблагоприятных респираторных эффектов [52].

По результатам некоторых нерандомизированных исследований предполагается, что при приеме β-блокаторов может уменьшаться частота обострений ХОБЛ [53], а при приеме β-блокаторов во время обострения — снижается смертность [54].

По данным метаанализа 15 наблюдательных когортных исследований показано, что при лечении β-блокаторами значительно снижались риск общей смертности и частота обострений ХОБЛ. Действительно, риск летальности более значимо снижался при ХОБЛ и ИБС [55].

С клинической точки зрения обострение ХОБЛ может дать возможность проверить правильный диагноз и лечение возможной недиагностированной ИБС.

Статины. К другим препаратам, при приеме которых изменился прогноз ССЗ, относятся статины. Показан более низкий уровень смертности у пациентов с ХОБЛ, принимающих статины, по сравнению с больными, не получающими их [56]. В рандомизированном исследовании по оценке эффективности симвастатина в сравнении с плацебо в профилактике обострений ХОБЛ не выявлено различий по частоте обострений, времени до первого обострения, серьезных нежелательных явлений и смертности [57]. Следует отметить, что из исследования были исключены пациенты с ССЗ, которые могли оказать большее влияние на результаты лечения.

Данные о предыдущем лечении хронической обструктивной болезни легких и острой ишемической болезни сердца

Бронходилататоры, прежде всего М-холинолитические препараты длительного действия (ДДАХП) и β₂-агонисты длительного действия (ДДБА), долгое время являлись основой фармакотерапии ХОБЛ, несмотря на данные наблюдений, свидетельствующие

ших о том, что при их применении могут ухудшиться течение основного ССЗ или увеличиться риск развития сердечно-сосудистой патологии, в т. ч. ИБС [58].

Однако накопленные данные предыдущих клинических исследований свидетельствуют о том, что ингаляционная терапия ХОБЛ не представляет значительного риска развития заболеваний сердца, тем более у лиц без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [58].

В последнее время по результатам некоторых рандомизированных клинических исследований лекарственных препаратов при ХОБЛ, включая лиц с ССЗ, приведено больше доказательств безопасности влияния на сердечно-сосудистую систему ДДАХП, ДДБА и ингаляционных ГКС [59, 60].

В когортном исследовании «случай–контроль» с участием пациентов с ХОБЛ ($n > 280$ тыс.) назначение ДДБА и ДДАХП было связано с 1,5-кратным увеличением сердечно-сосудистого риска в течение 30 дней после начала терапии. Однако при этом требуются дальнейшие исследования. Полученные результаты могут быть объяснены тем, что при ухудшении ХОБЛ, возможно, использовались ДДБА или ДДАХП вместо адекватного лечения возможного обострения ХОБЛ и связанного с этим повышенного сердечно-сосудистого риска [61].

Следует отметить, что при адекватной медикаментозной терапии ХОБЛ снижается риск не только обострений, но и, следовательно, развития ИМ, хотя это должно быть подтверждено в дальнейших проспективных исследованиях.

Заключение

По результатам настоящего обзора показано, что дальнейший прогноз при обострениях ХОБЛ может быть определен при раннем выявлении и лечении ИБС. По этой причине для пациентов с обострением ХОБЛ должны быть доступны методы диагностики острой ИБС. Понимая сложность различных возможных механизмов, которые могут способствовать увеличению риска ИМ при обострении ХОБЛ, важно как можно точнее определить возможные терапевтические цели в восприимчивой популяции. Дисфункция сердца во время обострения ХОБЛ представляет собой исследовательскую задачу с точки зрения не только этиологии, но и определения тактики лечения.

Конфликт интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Corrao S., Brunori G., Lupo U., Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 160123. DOI: 10.1183/16000617.0123-2016.
- Mullerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest.* 2013; 144 (4): 1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847.
- Rothnie K.J., Connell O., Müllerová H. et al. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (8): 935–946. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201710-815OC.
- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20. / Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., et al. National Guidelines On Diagnosis And Treatment Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease” An Algorithm For Making A Clinical Decision. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
- Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., Fitz Gerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (8): 631–639. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
- Berger J.S., Sanborn T.A., Sherman W., Brown D.L. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (5): 649–651.
- Campo G., Guastaroba P., Marzocchi A. et al. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest.* 2013; 144 (3): 750–757. DOI: 10.1378/chest.12-2313.
- Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010; 65 (11): 956–962. DOI: 10.1136/thx.2009.128082.
- Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Phenomenon or epiphenomenon? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (2): 109–114. Available at: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/pats.2306029>
- Wedzicha J.A. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (2): 115–120. DOI: 10.1513/pats.2306030.
- Wedzicha J.A., Seemungal T.A., MacCallum P.K. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb. Haemost.* 2000; 84 (2): 210–215.
- Chen Y.W., Leung J.M., Sin D.D. A Systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation. *PLoS ONE.* 2016; 11 (7): e0158843. DOI: 10.1371/journal.pone.0158843.
- Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J. et al. Risk of Myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (25): 2611–2618. DOI: 10.1056/NEJMoa041747.
- Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010; 137 (5): 1091–1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
- Brekke P.H., Omland T., Smith P., Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD-Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir. Med.* 2008; 102 (9): 1243–1247. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.04.010.

16. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalization for exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (5): 1097–1103. DOI: 10.1183/09031936.00124811.
17. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (1): 51–57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
18. Rabe K.F., Hurst J.R., Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (149): pii: 180057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2018.
19. Meier C.R., Jick S.S., Derby L.E. et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet.* 1998; 351 (9114): 1467–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)11084-4.
20. Clayton T.C., Thompson M., Meade T.W. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (1): 96–103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm516.
21. Hill J., Heslop C., Man S.F. et al. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (15): 1918–1925. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr124.
22. Van Eeden S.F., Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease: A chronic systemic inflammatory disease. *Respiration.* 2008; 75 (2): 224–238. Available at: <https://www.karger.com/Article/Abstract/111820>
23. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (14): 1387–1397. DOI: 10.1056/NEJMoa032804.
24. Vanhaverbeke M., Veltman D., Pattyn N. et al. CRP-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up Running head: CRP during and after myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2018; 41 (9): 1201–1206. DOI: 10.1002/clc.23017.
25. Maclay J.D., McAllister D.A., Johnston S. et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax.* 2011; 66 (9): 769–774. DOI: 10.1136/thx.2010.157529.
26. Malerba M., Clini E., Malagola M., Avanzi G.C. Platelet activation as a novel mechanism of atherothrombotic risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert. Rev. Hematol.* 2013; 6 (4): 475–483. DOI: 10.1586/17474086.2013.814835.
27. Perski A., Olsson G., Landou C. et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am. Heart J.* 1992; 123 (3): 609–616. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90497-j.
28. Heidland U.E., Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001; 104 (13): 1477–1482. DOI: 10.1161/hc3801.096325.
29. Hoiseth A.D., Omland T., Hagve T.A. et al. Determinants of high-sensitivity cardiac troponin T during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2012; 12: 22. DOI: 10.1186/1471-2466-12-22.
30. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular event and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (13): 1318–1327. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
31. Vlachopoulos C., Alexopoulos N., Stefanadis C. Fast in the aorta, slow in the coronaries. *Cardiology.* 2010; 116 (4): 257–260. DOI: 10.1159/000319599.
32. Patel A.R., Kowlessar B.S., Donaldson G.C. et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (9): 1091–1099. DOI: 10.1164/rccm.201306-1170OC.
33. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2013; (3): 36–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40. / Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. [Hypoxemia as a potential risk factor of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2013; (3): 36–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40 (in Russian).
34. Stewart A.G., Waterhouse J.C., Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (10): 1207–1214.
35. Rothnie K.J., Smeeth L., Herrett E. et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2015; 101 (14): 1103–1110. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307251.
36. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (22): 2173–2195. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.011.
37. Nordenskjöld A.M., Hammar P., Ahlström H. et al. Unrecognized myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging is associated with adverse long-term prognosis. *PLoS ONE.* 2018; 13 (7): e0200381. DOI: 10.1371/journal.pone.0200381.
38. Budoff M.J., Dowe D., Jollis J.G. et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (21): 1724–1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.031.
39. Budoff M.J., Nasir K., Kinney G.L. et al. Coronary artery and thoracic calcium on non-contrast thoracic CT scans: comparison of ungated and gated examinations in patients from the COPD Gene cohort. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2011; 5 (2): 113–118. DOI: 10.1016/j.jcct.2010.11.002.
40. Pavasini R., d'Ascenzo F., Campo G. et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2015; 191: 187–193. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.006.
41. Buchan A., Bennett R., Coad A. et al. The role of cardiac biomarkers for predicting left ventricular dysfunction and cardiovascular mortality in acute exacerbations of COPD. *Open Heart.* 2015; 2 (1): e000052. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000052.
42. Marcun R., Sustic A., Brguljan P.M. et al. Cardiac biomarkers predict outcome after hospitalization for an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Cardiol.* 2012; 161 (3): 156–159. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.044.

43. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J. Cardiol.* 2017; 70 (2): 128–134. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.03.001.
44. 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. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203996.
45. Pavasini R., Biscaglia S., d'Ascenzo F. et al. Antiplatelet treatment reduces all-cause mortality in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *COPD.* 2016; 13 (4): 509–514. DOI: 10.3109/15412555.2015.1099620.
46. Goto Y., Faridi M.K., Camargo C.A., Hasegawa K. The association of aspirin use with severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2018; 28 (1): 7. DOI: 10.1038/s41533-018-0074-x.
47. Schwameis R., Pils S., Weber M. et al. Acetylic salicylic acid for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacology.* 2016; 98 (1–2): 93–98. DOI: 10.1159/00046349.
48. Domanski M.J., Krause-Steinrauf H., Massie B.M. et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J. Card. Fail.* 2003; 9 (5): 354–363.
49. Puente-Maestu L., Calle M., Ortega-González Á. et al. Multicentric study on the beta-blocker use and relation with exacerbations in COPD. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 737–744. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.02.009.
50. Quint J.K., Herrett E., Bhaskaran K. et al. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *Br. Med. J.* 2013; 347: f6650. DOI: 10.1136/bmj.f6650.
51. Petta V., Perlikos F., Loukides S. et al. Therapeutic effects of the combination of inhaled beta2-agonists and beta-blockers in COPD patients with cardiovascular disease. *Heart Fail. Rev.* 2017; 22 (6): 753–763. DOI: 10.1007/s10741-017-9646-z.
52. Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; (4): CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.pub2.
53. 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. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207251.
54. Rutten F.H., Zuithoff N.P., Hak E. et al. β -blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (10): 880–887. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.112.
55. Du Q., Sun Y., Ding N., Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2014; 9 (11): e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048.
56. Mortensen E.M., Copeland L.A., Pugh M.J. et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir. Res.* 2009; 10: 45. DOI: 10.1186/1465-9921-10-45.
57. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D. et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (23): 2201–2210. DOI: 10.1056/NEJMoa1403086.
58. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.
59. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–1501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342.
60. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
61. Wang M.T., Liou J.T., Lin C.W. et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nested case-control study. *JAMA Intern. Med.* 2018; 178 (2): 229–238. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7720.

Поступила 18.01.19
Received January 18, 2019