DOI: 10.18087/cardio.2019.6.n458

Беленков Ю. Н., Цветкова О. А., Привалова Е. В., Ан Г. В., Ильгисонис И. С., Воронкова О. О.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными β-адреноблокаторами

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, β-адреноблокаторы.

Ссылка для цитирования: Беленков Ю. Н., Цветкова О. А., Привалова Е. В., Ан Г. В., Ильгисонис И. С., Воронкова О. О. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: место терапии современными β-адреноблокаторами. Кардиология. 2019;59(6):48–55.

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 4-е место в структуре смертности населения в мире. Наличие сопутствующих заболеваний регистрируется у 96% пациентов с ХОБЛ. Первое место среди них занимает сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), которая в 30% случаев служит причиной смерти пациента. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие факторы риска и общие звенья патогенеза. Современные высокоселективные β-адреноблокаторы снижают риск смерти и частоту обострений ХОБЛ, эффективны и безопасны у пациентов с данной патологией.

Belenkov Yu. N., Tsvetkova O. A., Privalova E. V., An G. V., Ilgisonis I. S., Voronkova O. O.
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: Place of Therapy with Modern β-Adrenoblockers

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; comorbid cardiovascular diseases; cardioselective β-blockers.

For citation: Belenkov Yu. N., Tsvetkova O. A., Privalova E. V., An G. V., Ilgisonis I. S., Voronkova O. O. Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: Place of Therapy with Modern β-Adrenoblockers. Kardiologiia. 2019;59(6):48–55.

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth largest cause of worldwide mortality. Presence of comorbidities is registered in 96% of COPD patients. The most important of these are cardiovascular diseases (coronary artery disease, arterial hypertension, chronic heart failure), which contribute to COPD patients' mortality in every third case. COPD and cardiovascular diseases have common risk factors and pathogenetic mechanisms. Cardioselective β-blockers reduce mortality risk and frequency of COPD exacerbation, are effective and safe in treatment of COPD patients.

Information about the corresponding author: Ilgisonis Irina S. – MD, associate professor. E-mail: ichekneva@yandex.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, связанное с бронхиальными нарушениями вследствие значительного воздействия повреждающих частиц или газов. В настоящее время разработаны доказанные схемы профилактики и лечения ХОБЛ [1, 2].

В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2018 г., ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения страдают 65 млн человек в мире [3]. По данным глобального эпидемиологического исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease, 2008), распространенность ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения среди лиц старше 40 лет составила 10,1±4,8% [4]. В популяционном эпидемиологическом исследовании GARD, проведенном в 12 регионах России (n=7 164, средний возраст 43,4 года), показано, что распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3% [5].

Ежегодно в мире от ХОБЛ умирают около 3 млн человек, что составляет 5% всех причин смерти [3]. В настоящее время в экономически развитых странах ХОБЛ

занимает 4-е место среди причин смерти населения, и по оценкам экспертов, к 2020 г. данное заболевание станет третьей причиной смерти во всем мире, уступая ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [1–3].

Накоплен убедительный эмпирический материал, заставляющий коренным образом пересмотреть устоявшуюся систему взглядов на взаимоотношения течения ИБС и ХОБЛ [6]. Многочисленные исследования показали, что в последние десятилетия население активно стареет, и это часто приводит к обнаружению у пациентов нескольких, одновременно протекающих патологических процессов. Особый интерес вызывает сочетание ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые представляют собой частую и клинически значимую сопутствующую патологию при ХОБЛ, и которая в 27% случаев является причиной смерти пациента [7].

Распространенность систолической или диастолической хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ХОБЛ варьирует от 20 до 70%, ИБС – от 16 до 53%, АГ регистрируется у 34% больных ХОБЛ [1, 2, 8, 9].

Во многих исследованиях показана высоко достоверная положительная корреляция между течением ИБС и ХОБЛ [10, 11]. Риск развития ишемии миокарда остается достоверно высоким как во время обострения [12, 13], так и при стабильном течении ХОБЛ [14]. Крупное исследование S.M. Curkendall и соавт. показало, что пациенты с ХОБЛ имеют статистически значимый высокий риск развития стенокардии и инфаркта миокарда (ИМ) [10].

Часто ХОБЛ развивается у злостных курильщиков, поскольку курение является основополагающей причиной формирования данной патологии. Наряду с этим курение – доказанный фактор риска развития ССЗ. У пациентов с ХОБЛ регистрируются различные формы ИБС: стенокардия, острый ИМ, постинфарктный кардиосклероз и др. [15].

Лечение указанных болезней приобретает черты «противоречивой терапии», когда попытки активного медикаментозного воздействия на одно заболевание сопряжены с реальной угрозой ятрогенного обострения сопутствующей патологии [16].

Долгосрочный прогноз у больных ХОБЛ, как и у больных ИБС, часто определяет такой фактор, как недостаточность кровообращения, являющаяся основной причиной ранней инвалидизации и смертности больных с хронической бронхолегочной патологией.

Современная медицина имеет широкий спектр лекарственных средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, среди которых лидирующие позиции отводят β-адреноблокаторам. Высокая терапевтическая эффективность β-адреноблокаторов в лечении больных ИБС общепризнана и не нуждается в дополнительной аргументации. Широко известно также потенциальное бронхообструктивное действие β-адреноблокаторов, препятствующее назначению препаратов данной группы лицам с сопутствующей ХОБЛ. Современная фармакологическая промышленность обеспечивает производство максимально безопасных лекарственных средств: новое поколение кардиоселективных β-адреноблокаторов. Их использование лишено в известной степени нежелательного влияния на бронхиальную проходимость при выраженной антиангинальной, антиаритмической и антигипертензивной активности, что определяет интерес врачей к этой группе препаратов [17].

Коморбидность ХОБЛ и ССЗ

Коморбидность представляет собой одновременное наличие нескольких патологических состояний, которые объединяют общие патогенетические звенья. Согласно многочисленным исследованиям, сочетание ХОБЛ и ССЗ представляет серьезную медико-социальную проблему современного общества [7]. Некоторые исследователи утверждают, что коморбидность на фоне ХОБЛ встречается практически в 96% случаев; кроме того, уже среди пациентов 45 лет наблюдаются случаи сочетания ХОБЛ с сопутствующим заболеванием [17]. С возрастом вероятность коморбидности стремительно увеличивается, и для пациентов 60 лет и старше в России является фактором риска для более раннего летального исхода [5]. Причин сочетания ХОБЛ и ССЗ много: общие факторы риска (курение, малоподвижный образ жизни, неправильное питание, наследственная предрасположенность), а также сложные, многокомпонентные и недостаточно изученные патофизиологические механизмы [10]. В свое время коморбидность ХОБЛ и ССЗ изучалась только как совместно возникающие под действием общих факторов риска заболевания. В то же время именно сочетание нескольких болезней способствует изменению как симптоматики, так и исхода каждого заболевания в отдельности [18]. Известно, что коморбидность ХОБЛ и ИБС приводит к существенному снижению работоспособности, увеличивает риск смерти [9].

В патогенезе ХОБЛ ведущим звеном представляется развитие генерализованной хронической воспалительной реакции в ответ на вдыхание сигаретного дыма и вредных частиц, следствием которой являются прогрессирующая обструкция на различных уровнях бронхиального дерева, деструкция паренхимы легких с развитием эмфиземы, ремоделирование легочных сосудов и сердца [1, 2, 19]. В работе M. Thomsen и соавт. показано, что маркеры системного воспаления (С-реактивный белок, фибриноген), уровень которых повышается

во время обострения ХОБЛ, достоверно положительно коррелируют с увеличением частоты развития ишемических осложнений у этих пациентов [20].

Метаплазия эпителия с гибелью его ресничек, гипертрофия подслизистых желез, нарушение дренажной функции приводят к обструкции мелких бронхов и запускают каскад патогенетических реакций: дисбаланс в протеолитической системе, активация окислительного стресса, развитие дисфункции эндотелия с последующим увеличением жесткости артериальной стенки [21]. Дисфункция эндотелия характеризуется дефицитом эндогенного оксида азота (NO), повышением продукции макрофагальной изоформы NO, не обладающей вазодилатирующими свойствами. Кроме того, высокие концентрации NO оказывают кардиотоксическое действие и приводят к ремоделированию сосудов. Дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудов прогрессируют даже при стабильном течении ХОБЛ, способствуя развитию и прогрессированию коронарной патологии [22].

По результатам многочисленных исследований, посвященных изучению коморбидности ХОБЛ и ИБС, выявлена характерная особенность: формирование системного воспалительного процесса в развитии патологии коронарного кровотока. Можно предположить, что при увеличении местного воспалительного процесса в бронхах, а также в легочной паренхиме и в стенке сосудов, ХОБЛ прогрессирует, что ведет к активному формированию атеросклероза и развитию ССЗ [23, 24].

При ХОБЛ существенно нарушаются деятельность и функционирование эндокринной системы. Происходит изменение уровня гормона роста в крови, а также колеблется уровень тиреоидных и половых гормонов. На фоне данных изменений у 50% пациентов с ХОБЛ отмечаются признаки гипоандрогении [25]. Причин такого патологического состояния может быть несколько: пожилой возраст, ожирение, курение, лечение глюкокортикостероидами и др. [26].

Все перечисленные исследования не учитывают возможность сочетанного течения ХОБЛ и ИБС, а также не позволяют получить системное представление о характере патофизиологических нарушений и их связи с клиническими проявлениями данного коморбидного состояния. В настоящее время актуальной является проблема ранней диагностики ССЗ у больных ХОБЛ, которую трудно провести по причине идентичных симптомов того и другого заболевания, а также подбора лекарственной терапии.

Современные β-адреноблокаторы

Современные β-адреноблокаторы широко используются в лечении больных ССЗ, улучшая качество жизни пациентов, их отдаленный прогноз, достоверно снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертность [27–30]. β-Адреноблокаторы рекомендованы для лечения стабильной/нестабильной стенокардии, различных тахиаритмий, АГ, застойной ХСН (MERIT-HF Study Group 2000) [31].

Существует три поколения β-адреноблокаторов. Первое поколение (пропранолол, соталол, тимолол, надолол) являются неселективными блокаторами β_1- и β_2-адренорецепторов. Данные препараты за счет блокады β_2-адренорецепторов вызывают бронхоспазм у предрасположенных лиц, поэтому их использование при ХОБЛ ограничено. Второе поколение (атенолол, бисопролол, целипролол, метопролол): в малых дозах селективно блокируют β_1-адренорецепторы в миокарде, в более высоких дозах – β_2-адренорецепторы. Данный механизм объясняет минимальное влияние лекарства на тонус гладкой мускулатуры бронхов и делает их более привлекательными для использования у пациентов с ХОБЛ [23]. Среди β-адреноблокаторов второго поколения наибольшей кардиоселективностью обладает бисопролол [32, 33]. β-Адреноблокаторы третьего поколения обладают вазодилатирующими свойствами; могут быть селективными (небиволол) и неселективными (карведилол, лабетолол). Небиволол осуществляет свой вазодилатирующий эффект за счет способности стимулировать синтез эндогенного NO. Карведилол и лабетолол достигают подобного эффекта, обладая α_1-адреноблокирующей активностью. Вазодилатация ряда β-адреноблокаторов (пиндолол, ацебутолол) связана также с их внутренней симпатомиметической активностью [7, 22, 33].

Самая первая разработка среди β-адреноблокаторов относится к группе препаратов с внутренней симпатомиметической активностью, действие которых связано с угнетением и стимулированием адренорецепторов. Однако также блокируется повышенная активность симпатических стимулов при физической нагрузке. Одними из самых весомых достижений в области совершенствования препаратов для лечения ХОБЛ стали разработка и синтез специфических селективных β-адреноблокаторов, идентичных β_1-адренорецептору в миокарде. Данное сходство объясняет минимальное влияние лекарства на тонус гладкой мускулатуры бронхов, а также отсутствие действия на сосудистое сопротивление [23].

В настоящее время наиболее часто применяются следующие β-адреноблокаторы:

- небиволол – кардиоселективный β-адреноблокатор, обладает вазодилатирующим свойством за счет стимулирования синтеза эндогенного NO, снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление, как при физической нагрузке, так и в состоянии покоя, улучшает диастолическую функцию сердца, дает антиангинальный эффект у больных ИБС [33];

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(6).

- бисопролол – кардиоселективный β-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, уменьшает активность ренина плазмы, снижает потребность миокарда в кислороде, замедляет атриовентрикулярную проводимость, оказывает антиангинальное и гипотензивное действие (при использовании высоких доз может вызывать блокаду β_2-адренорецептора бронхов и гладкой мускулатуры сосудов) [34];
- метопролола сукцинат – кардиоселективный β-адреноблокатор без мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активности, по уровню селективности превосходит метопролола тартрат, практически не влияет на гладкую мускулатуру бронхов, не влияет на углеводный обмен [35];
- карведилол – неселективный β-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности; за счет блокады β_1-адренорецепторов умеренно снижает проводимость, силу сокращений и ЧСС, не вызывая резкой брадикардии; за счет блокады α_1-адренорецепторов способствует дилатации периферических сосудов; за счет блокады β_2-адренорецепторов может несколько повышать тонус бронхов, некоторых сосудов микроциркуляторного русла, а также тонус и перистальтику кишечника [36].

Возможности использования современных β-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ

Изначально применение β-адреноблокаторов при лечении больных ХОБЛ было затруднено и практически ограничено по причине возникающих в процессе терапии побочных эффектов. В настоящее время данный вопрос решен: увеличение селективности β-адреноблокаторов снижает их нежелательное влияние на бронхиальную проходимость. В результате многочисленных клинических исследований доказаны эффективность и безопасность длительного приема кардиоселективных β-адреноблокаторов в лечении пациентов с ХОБЛ и сопутствующими ССЗ (ИБС, АГ, ХСН): бисопролол в дозе 10–15 мг/сут [37, 38] и небиволол в дозе 2,5–10 мг/сут [7, 16, 39].

Высокоселективные β-адреноблокаторы хорошо переносятся пациентами с ССЗ и сопутствующей ХОБЛ без ухудшения респираторных симптомов и показателей функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$). При этом отмечено уменьшение количества госпитализаций пациентов с ХОБЛ, что положительно влияет на качество жизни больного и прогноз заболевания [40]. Проведенный Y. Ni и соавт. крупный мета-анализ 29 рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований показал, что использование кардиоселективных β-адреноблокаторов не приводит к ухудшению клинической симптоматики и уменьшению $ОФВ_1$ у пациентов с повышенной реактивностью дыхательных путей [41].

Однако, несмотря на перечисленные данные, β-адреноблокаторы редко назначаются пациентам с ХОБЛ и сопутствующими ССЗ. Ретроспективное исследование M. Egred и соавт. показало, что только 54% больных ХОБЛ, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, получали β-адреноблокаторы [42]. Результаты собственных наблюдений показывают, что только 16% больных с доказанной ХОБЛ стабильного течения назначаются β-адреноблокаторы [43]. Согласно данным ретроспективного исследования J. I. Peters и соавт. (n=1067, застойная ХСН в сочетании с ХОБЛ или бронхиальной астмой), только 35,9% пациентов получали кардиоселективные β-адреноблокаторы. В работе было продемонстрировано, что длительное (18 мес) использование β-адреноблокаторов не приводит к ухудшению респираторных симптомов, показателей спирометрии, увеличению частоты обострений и госпитализаций пациентов с ХОБЛ или бронхиальной астмой [44]. В отечественной литературе опубликованы данные, согласно которым только 6% пациентов с АГ и 24% больных ИБС при наличии ХОБЛ получают β-адреноблокаторы, что можно объяснить наличием риска развития побочных эффектов, а именно, бронхообструкции. В настоящее время, учитывая данные многочисленных исследований, можно утверждать, что применение современных β-адреноблокаторов в комплексной терапии ХОБЛ является абсолютно безопасным [18, 45].

Выбор β-адреноблокаторов для пациента с ХОБЛ определяют многие особенности фармакодинамики и фармакокинетики препаратов данной лекарственной группы. В зависимости от растворимости в воде или жирах β-адреноблокаторы могут быть гидрофильными и липофильными. Последние быстро усваиваются в желудочно-кишечном тракте, что до недавнего времени связывали с большей вероятностью развития побочных эффектов. Однако в настоящее время это мнение считается ошибочным.

Наиболее важным для эффективности и безопасности применения β-адреноблокаторов является степень их селективности, благодаря которой данные лекарственные средства можно рассматривать как основополагающие, даже если имеются относительные противопоказания к их применению. Степень селективности представляет собой избирательную способность воздействовать на β_1-адренорецепторы сердца. Все β-адреноблокаторы можно распределить по степени селективности в следующем порядке: небиволол (1:288), бисопролол (1:75), атенолол (1:35), бетаксолол (1:35), метопролол (1:20) [46] (см. табл. 1). Индекс кардиоселективности определяет возможный риск проявления побочных эффектов [23].

Таблица 1. Селективность, липофильность β-адреноблокаторов

Препарат	Коэффициент селективности	Липофильность	Летальность
Небиволол	288	Липофильный	↓
Атенолол	15	Гидрофильный	–
Метопролол	25	Липофильный	–
Бисопролол	26	Амфофильный	↓
Пропранолол	1,9	Липофильный	–

Следует помнить, что селективность β-адреноблокаторов почти всегда уменьшается или исчезает с увеличением дозы препарата выше терапевтической.

Согласно результатам исследований *in vitro*, сила связывания небиволола с β_1-адренорецепторами превосходит силу связывания с β_2-адренорецепторами почти в 290 раз. По этому показателю препарат опережает другие представители группы β-адреноблокаторов, что способствует меньшему риску развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией β_2-адренорецепторов (бронхоспазм, вазоконстрикция). Имеющиеся исследования подтверждают, что β-адреноблокаторы с высокой селективностью характеризуются лучшей переносимостью.

Применение β-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ не только уменьшает риск смерти, но также снижает частоту обострений, что принципиально важно для прогноза заболевания. В проведенный Q. Du и соавт. метаанализ были включены 15 оригинальных когортных исследований по оценке влияния длительного приема β-адреноблокаторов на смертность и частоту обострений ХОБЛ. Всего в исследовании участвовали более 120 тыс. пациентов с ХОБЛ преимущественно с ИБС и ХСН в возрасте от 45 до 80 лет, с продолжительностью лечения β-адреноблокаторами от 1 до 7,2 года. Статистический анализ показал, что β-адреноблокаторы достоверно снижают риск смерти (относительный риск – ОР 0,72 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,63 до 0,83) и частоту обострений ХОБЛ (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,57 до 0,71). Риск смерти был достоверно ниже в группе ХОБЛ+ИБС/ХСН на фоне терапии β-адреноблокаторами (ОР 0,64 при 95% ДИ от 0,54 до 076 и ОР 074 при 95% ДИ от 0,58 до 0,93 соответственно) по сравнению с аналогичной группой больных, не получавших β-адреноблокаторы [47]. Данные литературы свидетельствуют, что назначение β-адреноблокаторов пациентам с ХОБЛ, перенесшим ИМ, уменьшает риск смерти у них на 40% по сравнению с аналогичной группой пациентов, которым β-адреноблокаторы назначены не были [10].

Механизм действия β-адреноблокаторов в отношении снижения смертности у пациентов с ССЗ известен и доказан, в то же время подобный эффект при ХОБЛ малоизучен и недостаточно ясен. С одной стороны, β-адреноблокаторы оказывают гипотензивный, анти аритмический эффект, улучшают перфузию миокарда, что, несомненно, важно при сочетании ХОБЛ и ССЗ. С другой стороны, у пациентов с ХОБЛ повышена активность симпатической части вегетативной нервной системы, что приводит к неконтролируемому увеличению ЧСС и частоты дыхательных движений, к дисфункции эндотелия, нарушению процессов вазодилатации в скелетной мускулатуре [48]. Именно изучаемая группа препаратов, контролируя активность симпатической части вегетативной нервной системы и ЧСС, снижает общую смертность больных ХОБЛ с ИБС и ХСН.

В ряде исследований показано достоверное уменьшение числа обострений ХОБЛ при лечении β-адреноблокаторами, что принципиально важно для прогноза у этих пациентов. С одной стороны, данный эффект обусловлен улучшением течения коморбидных ССЗ. С другой стороны, в экспериментах на мышах показано, что длительный прием β-адреноблокаторов уменьшает реактивность дыхательных путей в ответ на провокацию метахолином [49], количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13) [8]. Кроме того, длительный прием β-адреноблокаторов уменьшает количество бокаловидных клеток и продукцию мокроты. На животных моделях было показано, что β-адреноблокаторами регулируют чувствительность β_2-адренорецепторов дыхательных путей и тем самым улучшают действие бронходилататоров [50]. Таким образом, можно предполагать, что β-адреноблокаторы оказывают противовоспалительное и бронхопротективное действие, что, безусловно, является предметом дальнейших исследований.

Актуальным остается оценка приверженности к лечению, выявление возможных причин отказа от приема β-адреноблокаторов, что было исследовано авторами по телефонному контакту. Через 2–3 мес после выписки из пульмонологического стационара на подобранной терапии 20 (46%) больных ХОБЛ + ИБС прекратили прием β-адреноблокаторов (метопролола сукцинат, метопролола тартрат, бисопролол и бетаксолол): 6 больных, принимавших метопролола тартрат, отменили его самостоятельно из-за усиления бронхообструкции; 7 больным β-адреноблокаторы были отменены в поликлиниках по месту жительства из-за опасения развития

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(6).

бронхообструкции (бисопролол, бетаксосол); 4 больным, принимавшим метопролола сукцинат, врачи поликлиник отменили последний из-за ухудшения бронхиальной проходимости. Немотивированный отказ от терапии был у 3 пациентов. Таким образом, у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ отмечается низкая приверженность к терапии β-адреноблокаторами. Несмотря на выбор преимущественно кардиоселективных β-адреноблокаторов, у большинства пациентов либо не достигаются целевые дозы препаратов, либо β-адреноблокаторы отменяются из-за опасения усиления бронхообструкции, что требует разработки новых путей оптимизации фармакотерапии у данной категории больных. Препаратом выбора может быть кардиоселективный β-адреноблокатор небиволол, который в средних терапевтических дозах, необходимых для эффективной терапии ССЗ, не ухудшает функциональных возможностей дыхательной системы при физической нагрузке.

Сочетание у одного пациента ХОБЛ и ССЗ, прежде всего ИБС, АГ, ХСН, усугубляет течение всех заболеваний и обусловливает необходимость вдумчивого подхода к лечению. Терапевтические мероприятия в таком случае должны проводиться с учетом патогенетических звеньев всех патологических процессов, обеспечивая комплексное воздействие как на главные звенья кардиальной патологии, так и на составляющие бронхолегочного заболевания. Применять β-адреноблокаторы у данных пациентов необходимо с осторожностью, учитывая, в первую очередь, основную причину нарушения проходимости бронхов. В большинстве случаев это может быть обострение основной патологии либо переход на другую схему лечения. Основное правило применения β-адреноблокаторов при комплексном лечении ХОБЛ: терапию необходимо начинать исключительно в период ремиссии заболевания, доза препарата при этом должна быть минимальной с постепенным ее увеличением [35].

Таким образом, ССЗ являются наиболее частой коморбидной патологией у пациентов с ХОБЛ, что подтверждается наличием общих факторов риска, и, что принципиально важно, единых патофизиологических механизмов. Лечение таких пациентов в большинстве случаев вызывает ряд трудностей, которые, в первую очередь, связаны с возникновением побочных эффектов используемых препаратов. Высокоселективные β-адреноблокаторы являются патогенетическим лечением ХОБЛ с сопутствующими ССЗ. Эффективность и безопасность этих препаратов, способность снижать риск смерти, частоту обострений ХОБЛ и повторных госпитализаций были доказаны в многочисленных исследованиях. В настоящее время β-адреноблокаторы – класс лекарственных средств, применение которых патогенетически оправдано у больных ХОБЛ.

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров 5–100»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barabanova E. N. GOLD 2017: What change were made in global strategy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease and why? Russian Pulmonology. 2017;27(2):274–82. [Russian: Барабанова Е. Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2017;27(2):274-82]. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282
2. Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, Belevskiy A, Chuchalin A, Leshchenko I et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018;13:183–7. DOI: 10.2147/COPD.S153770
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine. 2006;3(11):e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442
4. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E et al. COPD in Never Smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest. 2011;139(4):752–63. DOI: 10.1378/chest.10-1253
5. Chuchalin A, Khaltaev N, Antonov N, Galkin D, Manakov L, Antonini P et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;12:963–74. DOI: 10.2147/COPD.S67283
6. Grigor'eva N.Y., Mayorova M.V., Kuznetsov A.N. Application of Long-Acting β_2-Agonists in the Therapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Concomitant Ischemic Heart Disease. Modern Technologies in Medicine. 2017;9(1):156–61. [Russian: Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Кузнецов А.Н. Использование бета$_2$-агонистов длительного действия в терапии хронической обструктивной болезни легких у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Современные технологии в медицине. 2017;9(1):156-61]. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.20
7. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellemkjaer S, Coleman CF et al. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(17):1780–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.024
8. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. Translational Research. 2013;162(4):237–51. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.05.001
9. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012;186(2):155–61. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC
10. Curkendall SM, deLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E et al. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada. Annals of Epidemiology. 2006;16(1):63–70. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008
11. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009;4:337–49. PMID: 19802349

12. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. European Respiratory Journal. 2012;39(5):1097–103. DOI: 10.1183/09031936.00124811
13. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. Respiratory Medicine. 2008;102(9):1243–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.04.010
14. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. Chest. 2010;137(5):1091–7. DOI: 10.1378/chest.09-2029
15. Karoli N. A., Borodkin A. V., Rebrov A. P. Diagnostics of chronic cardiac insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Medicine. 2015;93(5):50–6. [Russian: Кароли Н. А., Бородкин А. В., Ребров А. П. Диагностика хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезни легких. Клиническая медицина. 2015;93(5):50-6]
16. Maiorova M. V., Grigor'eva N. Yu., Kuznetsov A. N. Features of management of patients with chronic obstructive pulmonary disease having various rhythm disturbances. Medical Almanac. 2018;1:101–5. [Russian: Майорова М. В., Григорьева Н. Ю., Кузнецов А. Н. Особенности ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих различные нарушения ритма. Медицинский альманах. 2018;1:101-5]. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-1-101-105
17. Lee V. V., Timofeeva N. Yu., Zadionchenko V. S., Adasheva T. V., Vysotskaya N. V. Recent aspects of cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):379–86. [Russian: Ли В. В., Тимофеева Н. Ю., Задионченко В. С., Адашева Т. В., Высоцкая Н. В. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):379-86]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386
18. Leonova E. I., Shechyan G. G., Zadionchenko V. S., Adasheva T. V., Deev A. D., Fedorova I. V. Cardiopulmonary factors associated with atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(1):26–30. [Russian: Леонова Е. И., Шехян Г. Г., Задионченко В. С., Адашева Т. В., Деев А. Д., Фёдорова И. В. Кардиопульмональные факторы, ассоциированные с фибрилляцией предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):26-30]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-26-30
19. Grigor'eva N. Yu., Kapustina M. V., Kuznetsov A. N., Koroleva T. V. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with concomitant cardiovascular disease. The Doctor. 2016;7:70–3. [Russian: Григорьева Н. Ю., Капустина М. В., Кузнецов А. Н., Королева Т. В. Лечение ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Врач. 2016;7:70-3]
20. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory Biomarkers and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012;186(10):982–8. DOI: 10.1164/rccm.201206-1113OC
21. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. New England Journal of Medicine. 2004;350(26):2645–53. DOI: 10.1056/NEJMoa032158
22. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2018;12:175346581775052. DOI: 10.1177/1753465817750524
23. Provotorov V. M., Budnevskiy A. V., Shishkina E. S. Dynamics of Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Acute Stage and Related Ischemic Heart Disease When Using Roflumilast. Science Prospects. 2017;3(90):38–42. [Russian: Провоторов В. М., Будневский А. В., Шишкина Е. С. Динамика качества жизни у больных с хронической обструктивной болезни легких в стадии обострения и сопутствующей ишемической болезнью сердца при применении рофлумиласта. Перспективы науки. 2017;3(90):38-42]
24. Weir-McCall JR, Liu-Shiu-Cheong PS, Struthers AD, Lipworth BJ, Houston JG. Disconnection of pulmonary and systemic arterial stiffness in COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018;13:1755–65. DOI: 10.2147/COPD.S160077
25. Chuchalin A. G., Tseimakh I. Ya., Momot A. P., Mamaev A. N., Karbyshev I. A., Strozenko L. A. Thrombogenic risk factors in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Medicine. 2015;93(12):18–23. [Russian: Чучалин А. Г., Цеймах И. Я., Момот А. П., Мамаев А. Н., Карбышев И. А., Строзенко Л. А. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. Клиническая медицина. 2015;93(12)18-23]
26. Miravitlles M, Vogelmeier C, Roche N, Halpin D, Cardoso J, Chuchalin AG et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. European Respiratory Journal. 2016;47(2):625–37. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015
27. Jones DA, Timmis A, Wragg A. Novel drugs for treating angina. BMJ. 2013;347:f4726–f4726. DOI: 10.1136/bmj.f4726
28. Wang W-H, Cheng C-C, Mar G-Y, Wei K-C, Huang W-C, Liu C-P. Improving outcomes in chronic obstructive pulmonary disease by taking beta-blockers after acute myocardial infarction: a nationwide observational study. Heart and Vessels. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00380-019-01341-0
29. Rasmussen DB, Bodtger U, Lamberts M, Nicolaisen SK, Sessa M, Capuano A et al. Beta-blocker, aspirin, and statin usage after first-time myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide analysis from 1995 to 2015 in Denmark. European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy063
30. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? European Respiratory Review. 2018;27(149):180057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2018
31. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2001;344(22):1651–8. DOI: 10.1056/NEJM200105313442201
32. Taniguchi A, Miyahara N, Oda N, Morichika D, Ichihara E, Oze I et al. Protective Effects of Bisoprolol against Acute Exacerbation in Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Acta Medica Okayama. 2017;71(5):453–7. DOI: 10.18926/AMO/55446
33. Zeng L, Hu, Liu J, Zhang H-Y, Cui H. Impact of beta$_2$-agonists, beta-blockers, and their combination on cardiac function in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Interventions in Aging. 2013;8:1157. DOI: 10.2147/CIA.S49644
34. Oshchepkova E. V., Lazareva N. V., Chazova I. E. Features of the clinics and treatment of patients with obesity and hypertension (according to the National register of arterial hypertension). Therapeutic Archive. 2018;90(9):8–14. [Russian: Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Чазова И. Е. Особенности клиники и лечения больных артериальной гипертонией с ожирением (по данным Национального регистра артериальной гипертонии). Терапевтический архив. 2018;90(9):8-14]. DOI: 10.26442/terarkh20189098-14
35. D'Urzo A, Vogelmeier C. Future of chronic obstructive pulmonary disease management. Expert Review of Respiratory Medicine. 2012;6(3):285–99. DOI: 10.1586/ers.12.20
36. Zafiraki V. K., Skaletskiy K. V., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D., Shulzhenko L. V., Omarov A. A. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Factor of Unfavorable Cardiovascular Prognosis After Percutaneous Coronary Interventions in Ischemic Heart Disease. Kardiologiia. 2015;55(10):41–5.

[Russian: Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Намитоков А.М., Космачёва Е.Д., Шульженко Л.В., Омаров А.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2015;55(10):41-5. PMID: 28294793]

37. Petta V, Perlikos F, Loukides S, Bakakos P, Chalkias A, Iacovidou N et al. Therapeutic effects of the combination of inhaled beta$_2$-agonists and beta-blockers in COPD patients with cardiovascular disease. Heart Failure Reviews. 2017;22(6):753–63. DOI: 10.1007/s10741-017-9646-z
38. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The Place of β-adrenoblockers in the Treatment of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Kardiologiia. 2012;52(12):57–63. [Russian: Стаценко М.Е., Деревянченко М. В. Место β-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2012;52(12):57-63]
39. Martiniuc C, Branishte T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. Revista Medico-Chirurgicala a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi. 2012;116(1):218–21. PMID: 23077899
40. Albouaini K, Andron M, Alahmar A, Egred M. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2007;2(4):535–40. PMID: 18268926
41. Ni Y, Shi G, Wan H. Use of Cardioselective β-Blockers in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-controlled, Blinded Trials. Journal of International Medical Research. 2012;40(6):2051–65. DOI: 10.1177/030006051204000602
42. Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Underuse of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. QJM: An International Journal of Medicine. 2005;98(7):493–7. DOI: 10.1093/qjmed/hci080
43. Gurova A.Yu., Chaplygin A.V., Svet A.V., Morozova T.E., Tsvetkova O.A. Features of rational pharmacotherapy with beta-blockers in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. Attending physician. 2012;2:15. [Russian: Гурова А. Ю., Чаплыгин А.В., Свет А.В., Морозова Т.Е., Цветкова О.А. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Лечащий врач. 2012;2:15]
44. Peters JI, Gomez-Dinger PL, Freeman GL, Galbreath AD, Smith PB. Use of Beta Blockers in Congestive Heart Failure(CHF) Patients with COPD and/or Asthma. Chest. 2004;126(4):921S. DOI: 10.1378/chest.126.4_MeetingAbstracts.921S
45. Tsvetkova O.A., Veselovskaya M.V. Efficacy of a cardioselec-tive beta$_1$-adrenoblocker bisoprolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease. Therapeutic Archive. 2007;79(3):25–9. [Russian: Цветкова О.А., Веселовская М. В. Эффективность применения кардиоселективного бета$_1$-адреноблокатора бисопролола у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2007;79(3):25-9]
46. Geltser B. I., Kurpatov I. G., Kotelnikov V. N., Zayats Yu. V. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular diseases: functional and clinical aspect of comorbidity. Therapeutic Archive. 2018;90(3):81–8. [Russian: Гельтцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н., Заяц Ю.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности. Терапевтический архив. 2018;90(3):81-8]. DOI: 10.26442/terarkh201890381-88
47. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, 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
48. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP et al. Clinical, Neurohormonal, and Inflammatory Markers and Overall Prognostic Role of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Heart Failure: Data From the Val-HeFT Heart Failure Trial. Journal of Cardiac Failure. 2007;13(10):797–804. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.07.012
49. Callaerts-Vegh Z, Evans KLJ, Dudekula N, Cuba D, Knoll BJ, Callaerts PFK et al. Effects of acute and chronic administration of -adrenoceptor ligands on airway function in a murine model of asthma. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004;101(14):4948–53. DOI: 10.1073/pnas.0400452101
50. Nguyen LP, Omoluabi O, Parra S, Frieske JM, Clement C, Ammar-Aouchiche Z et al. Chronic Exposure to Beta-Blockers Attenuates Inflammation and Mucin Content in a Murine Asthma Model. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2008;38(3):256–62. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0279RC

Поступила 12.01.18 (Received 12.01.18)