

Зафираки В. К.^{1,2}, Космачева Е. Д.^{1,3}, Шульженко Л. В.^{1,3},
Кижватова Н. В.³, Немцова Е. А.³, Першуков И. В.^{4,5}

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

⁴ Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

⁵ ГБУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИМИ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С УСПЕШНЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ

Цель	Оценить результаты трехлетнего наблюдения за больными после острого коронарного синдрома (ОКС), развившегося на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), и выявить предикторы отдаленных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (СНССС).
Материал и методы	В проспективное когортное исследование были включены 119 больных ОКС после успешного неотложного чрескожного коронарного вмешательства и выписки из стационара без госпитальных осложнений, с верифицированной ХОБЛ. В ходе наблюдения длительностью до 36 мес. регистрировали частоту наступления СНССС (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная незапланированная реваскуляризация миокарда), а также время до их наступления. Предикторы наступления СНССС были идентифицированы с помощью регрессии Кокса пошаговым включением переменных в модель.
Результаты	СНССС наступили у 33,6% больных, перенесших ОКС и страдающих ХОБЛ. Наибольший вклад в развитие отдаленных СНССС внесла высокая частота повторной реваскуляризации миокарда (у 19,3% больных). Установлены независимые предикторы СНССС: суммарное количество стенозов основных ветвей коронарных артерий, лодыжечно-плечевой индекс, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, частые обострения ХОБЛ, функциональная остаточная емкость легких, дистанция теста шестиминутной ходьбы.
Заключение	Установлены новые независимые предикторы СНССС у больных ХОБЛ, перенесших ОКС с выполнением чрескожного коронарного вмешательства со стентированием, среди которых дистанция теста шестиминутной ходьбы, частые обострения ХОБЛ, а также функциональная остаточная емкость легких как показатель легочной гиперинфляции.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; чрескожные коронарные вмешательства; хроническая обструктивная болезнь легких; серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; предикторы
Для цитирования	Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Shulzhenko L.V., Kizhvatova N.V., Nemtsova E.A., Pershukov I.V. 3-years outcome of follow-up of patients with chronic obstructive pulmonary disease successfully treated by percutaneous coronary intervention due to acute coronary syndrome. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(9):84–91. [Russian: Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Кижватова Н.В., Немцова Е.А., Першуков И.В. Результаты трехлетнего наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких, перенесшими острый коронарный синдром с успешным чрескожным коронарным вмешательством. <i>Кардиология</i> . 2020;60(9):84–91].
Автор для переписки	Першуков Игорь Викторович. E-mail: cardio.ru@gmail.com

Технологии эндоваскулярного лечения острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) позволили значительно улучшить прогноз при остром коронарном синдроме (ОКС) и качество жизни при стабильных формах ИБС. Однако отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) во многом зависят не столько от технологических особенностей выполнения самих эндоваскулярных вмешательств, сколько от клинических особенностей больного и сопут-

ствующей соматической патологии. Вклад сахарного диабета и хронической болезни почек в этом отношении детально изучен, что нашло отражение в клинических рекомендациях по реваскуляризации миокарда (РМ) [1]. В то же время гораздо меньше известно о вкладе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в отдаленный прогноз у больных ОКС после успешно выполненной эндоваскулярной РМ. ХОБЛ в настоящее время рассматривается как системное заболевание, способное

модифицировать течение сердечно-сосудистой патологии [2, 3], а последние редакции Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) и Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ констатируют выраженную клиническую неоднородность этого заболевания, что требует более детальной характеристики, нежели традиционное выделение степеней тяжести в зависимости от значения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) [4]. В связи с этим представляет интерес поиск предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ. В качестве возможных предикторов следует оценить клинические, лабораторные и инструментальные характеристики самой ХОБЛ, в частности, другие, помимо ОФВ₁, показатели функции внешнего дыхания, обострения ХОБЛ, а также показатели интенсивности системного воспаления.

Цель

Оценить результаты трехлетнего наблюдения за больными после ОКС, развившегося на фоне ХОБЛ, и выявить предикторы отдаленных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (СНССС).

Материал и методы

В проспективное когортное исследование в соответствии с критериями включения и исключения были последовательно включены 119 больных ОКС и сопутствующей ХОБЛ, которым в 2012–2014 гг. было выполнено ЧКВ по поводу ОКС. Подавляющее большинство вмешательств выполнялось в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» (ГБУЗ «НИИ ККБ № 1»). Больных ХОБЛ идентифицировали при выполнении спирометрии из числа 478 больных ОКС с успешно выполненным ЧКВ без госпитальных осложнений, которые имели анамнез длительного курения.

Критерии включения: возраст от 40 лет и старше; курение на момент поступления, либо прекращение курения не более чем за 1 год до текущей госпитализации; стаж курения не менее 10 пачка-лет; ОКС с окончательным диагнозом «инфаркт миокарда» (ИМ) или «нестабильная стенокардия»; выполнение ЧКВ с установкой голометаллического коронарного стента, либо стента с лекарственным покрытием в течение 24 ч от начала симптомов, приведших к госпитализации, с полным восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии; ХОБЛ, диагностированная в соответствии с критериями GOLD 2011 [5]; подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: пороки сердца в случае показаний к их хирургической коррекции; анамнез коронарного

реваскуляризации; показания к выполнению коронарного шунтирования (КШ); иные, помимо ХОБЛ, заболевания легких; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²; фракция выброса левого желудочка менее 35% к моменту окончания госпитализации; злокачественные новообразования; патология нижних конечностей, препятствующая выполнению теста 6-минутной ходьбы (ТШХ); осложнения при выполнении ЧКВ: диссекция, перфорация/разрыв коронарной артерии, феномен «no-reflow»; нежелание/невозможность принимать назначенные лечащим врачом препараты.

Всем больным была проведена спирометрия и бронхолитический тест с сальбутамолом в дозе 400 мкг с помощью спирометра «Spirovit SP-1» фирмы «Schiller» (Швейцария) в соответствии с рекомендациями американского торакального общества (2005), а также измерение статических легочных объемов и емкостей с применением бодиплетизмографов V6200 Autobox (SensorMedics, США), либо MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия). Измеряли следующие показатели функции внешнего дыхания: ОФВ₁, общую емкость легких (ОЕЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ).

Определяли количество обострений ХОБЛ (GOLD, 2011) [5] за год, предшествующий текущей госпитализации.

Коронароангиографию (КАГ) выполняли на ангиографической установке AXIOM (Siemens, Германия) по стандартной методике М. Judkins. Описание КАГ проводили с посегментным анализом атеросклеротических поражений. Учитывали количество гемодинамически значимых коронарных стенозов (≥50% диаметра сосуда), гемодинамически незначимых стенозов (<50% диаметра сосуда), а также суммарное количество всех стенозов. Кроме того, отдельно учитывали количество стенозов основных ветвей коронарных артерий (КА). Количество баллов по шкале SYNTAX определяли при помощи онлайн-калькулятора (<http://www.syntaxscore.com>).

Всем больным выполняли измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) с помощью ультразвукового аппарата «Sonos-7500» фирмы Philips (Нидерланды) и пневмоманжеты с манометром. Перед выпиской из стационара проводили ТШХ. Биохимическое исследование крови включало рутинные показатели, измеряемые у всех больных ОКС при госпитализации: липидограмма, коагулограмма, тропонин I, глюкоза, креатинин, мочевины, трансаминазы, билирубин, электролиты и др. Расчет СКФ проводили по формуле СКД-ЕРІ с помощью онлайн-калькулятора: (<http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>). На амбулаторном визите через 1 мес. после выписки из стационара и вне обострения ХОБЛ проводили измерение концентрации

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных

Показатель	n=119
Возраст, лет (M±SD)	58,6±7,8
Мужчины, n (%)	113 (95)
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	77 (65)
ИМ в анамнезе, n (%)	23 (19)
АГ, n (%)	88 (74)
СД, n (%)	24 (20)
Расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	17 (14)
Дистанция ТШХ, м (Ме [Q1; Q3])	354 [296; 402]
ЛПИ (Ме [Q1; Q3])	0,92 [0,87; 1,01]
Общий ХС, ммоль/л (M±SD)	5,3±1,4
ХС ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	3,51±1,12
ХС ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,08±0,24
СРБ, мг/л	2,36 [1,74; 3,44]
Баллы SYNTAX	12 [7; 16,5]
Стенозы основных ветвей КА	3 [2; 4]

АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Общий ХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; КА – коронарные артерии.

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания

Показатель		n=119
Степень тяжести ХОБЛ, n (%)	ОФВ ₁ , % от должного (Ме [Q1; Q3])	72 [54; 86]
	ОЕЛ, % от должного (Ме [Q1; Q3])	103 [100; 109]
	ЖЕЛ, % от должного (Ме [Q1; Q3])	96 [85,5; 102,5]
	ООЛ, % от должного (Ме [Q1; Q3])	123 [101; 158]
	ФОЕ, % от должного (Ме [Q1; Q3])	113 [102; 133]
	Легкая	50 (42)
	Средняя	42 (35)
	Тяжелая	21 (18)
	Крайне тяжелая	6 (5)

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

С-реактивного белка (СРБ) в крови с помощью метода высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением.

Всем больным была назначена лекарственная терапия, включавшая статины, двойную антиагрегантную терапию, по показаниям – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартаны, бета-адреноблокаторы, а также медикаментозная терапия ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD. Наблюдение за пациентами включало в себя телефонные контакты в среднем 1 раз в 3 мес. и плановые визиты в клинику через 1 мес., 12 мес. и в конце периода наблюдения (до 36 мес.),

либо внеплановый визит при наступлении любого из регистрируемых клинических исходов с целью его клинико-инструментального подтверждения. Регистрировали частоту наступления СНССС в виде комбинированной конечной точки, включавшей любой из следующих исходов: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, РМ (ЧКВ или КШ). Определяли время до наступления СНССС в месяцах.

Статистический анализ выполняли с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). При распределении данных, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического M и стандартного отклонения SD, а при существенном отклонении от нормального распределения – в виде медианы Ме и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Относительные частоты представлены в процентах. Для выявления переменных, являющихся предикторами наступления СНССС, использовали регрессию Кокса с пошаговым включением переменных при уровне значимости 0,1.

Результаты

Исходная клиническая характеристика больных отражена в таблице 1, а их показатели функции внешнего дыхания представлены в таблице 2. Преобладали больные I и II степеней тяжести ХОБЛ, в связи с чем относительная доля больных с частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе была сравнительно небольшой и составила 22%. С другой стороны, преобладание ХОБЛ I и II степени сказывалось и на частоте обнаружения легочной гиперинфляции (ЛГИ): менее половины больных ХОБЛ в нашей выборке имели ЛГИ. Концентрации в крови СРБ у пациентов верхнего квартиля по этому показателю были выше 3 мг/л. Таким образом, значительная часть больных имела уровень СРБ, превышающий ту точку разделения, которая в настоящее время рассматривается как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска [6]. В нашей выборке в основном встречались больные с невысоким количеством баллов по шкале SYNTAX, что может быть связано, во-первых, с отсутствием у большинства пациентов длительного анамнеза ИБС (данный эпизод ОКС в большинстве случаев был дебютом ИБС) и, во-вторых, с тем, что пациентам с тяжелым поражением коронарного русла во многих случаях предстояло проведение планового КШ в качестве следующего этапа РМ после ЧКВ на инфаркт-связанной артерии, что было критерием исключения.

Максимальная длительность запланированного горизонта наблюдения была установлена в 36 мес., медиана составила 20 мес. В действительности срок наблюдения за больными был существенно больше, чем значение медианы, поскольку на такое ее значение в значительной ме-

ре влияние оказало наступление СНССС почти у трети больных, т.к. длительностью наблюдения в случае их наступления считался интервал времени до любого первого СНССС. У пяти больных за время наблюдения было зарегистрировано более одного осложнения и/или события, в связи с чем частота комбинированной конечной точки, выраженная в виде относительной доли больных, перенесших хотя бы одно такое событие, не равна сумме частот ее составляемых (табл. 3). Наиболее частым СНССС была повторная РМ по поводу проявлений стабильной стенокардии напряжения (у 19,3% больных). В большинстве случаев выполнялось повторное ЧКВ.

При оценке приверженности назначенному лечению через 12 мес. после выписки из клиники было установлено, что статины принимали 63,0%, антитромбоцитарную терапию – 93,3%, бета-адреноблокаторы – 52,9%, ингибиторы АПФ или сартаны – 72,3%. Продолжали курить к этому моменту 23,5% больных. Препараты для лечения ХОБЛ принимали лишь 49,6% больных (14,3% принимали комбинацию длительно действующих бета-агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов, 5,0% – комбинацию длительно действующих бета-агонистов, ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующего антихолинергического препарата, 5,9% – длительно действующий антихолинергический препарат. Остальные принимали короткодействующие бронходилататоры). Столь низкая приверженность лечению ХОБЛ может объясняться преобладанием в нашей выборке больных легкой и среднетяжелой ХОБЛ (77% больных).

Методом пошагового включения переменных из числа всех количественных и качественных переменных-кандидатов, имеющих при одномерном анализе статистическую связь с наступлением СНССС при уровне значимости $p < 0,05$ (возраст, сахарный диабет, СКФ, дистанция ТШХ, суммарное количество коронарных стенозов, количество стенозов основных ветвей КА, количество баллов по шкале SYNTAX, ЛПИ, ФОЕ, ООЛ, СРБ, анамнез частых обострений ХОБЛ), алгоритмом программы STATISTICA 10.0 были отобраны 6 переменных, кото-

Таблица 3. Относительная доля пациентов с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, наступившими в отдаленном периоде после ЧКВ по поводу ОКС у больных ХОБЛ

Сердечно-сосудистые исходы	n=119
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	5 (4,2)
ИМ, n (%)	10 (8,4)
Инсульт, n (%)	5 (4,2)
КШ, n (%)	6 (5,0)
Повторное ЧКВ, n (%)	18 (15,1)
Повторная РМ (ЧКВ или КШ), n (%)	23 (19,3)
Комбинированная конечная точка – все СНССС, n (%)	40 (33,6)

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; РМ – реваскуляризация миокарда; ВСОС – выраженные сердечно-сосудистые осложнения и события.

рые вошли в регрессионную модель Кокса с уровнем значимости $< 0,1$ (табл. 4). Этими переменными-предикторами наступления СНССС оказались (в порядке убывания значимости):

1. Суммарное количество всех стенозов основных ветвей КА.
2. ЛПИ.
3. СКФ.
4. Принадлежность к фенотипу ХОБЛ с частыми обострениями.
5. ФОЕ.
6. Дистанция ТШХ (измеренная перед выпиской из клиники, после выполнения ЧКВ).

Значение χ^2 для всей модели было равным 46,4 при числе степеней свободы 6; $p < 0,0001$. Вклад переменных в модель отражен в таблице 4.

Наибольший вклад в регрессионную модель внесла переменная «суммарное количество стенозов основных ветвей КА» (статистика Вальда 8,1 при $p = 0,004$), наименьший – дистанция ТШХ (статистика Вальда 3,4 при $p = 0,066$).

Таблица 4. Переменные-предикторы серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после ОКС у больных ХОБЛ

Предиктор	В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	р	Exp (В)	Границы 95% ДИ для Exp (В)	
						Нижняя	Верхняя
X1. Стенозы	0,693	0,244	8,084	0,004	2,000	1,240	3,224
X2. СКФ	-0,029	0,012	5,897	0,015	0,971	0,948	0,994
X3. ТШХ	-0,004	0,002	3,382	0,066	0,996	0,991	1,000
X4. ЛПИ	-4,192	1,595	6,909	0,009	0,015	0,001	0,344
X5. ФОЕ	0,020	0,009	4,915	0,027	1,020	1,002	1,039
X6. ЧОБ	-0,820	0,369	4,925	0,026	0,441	0,214	0,909

В – коэффициент уравнения регрессии; Exp (В) – экспонента В; ДИ – доверительный интервал; ЧОБ – ХОБЛ с частыми обострениями.

Обсуждение

Наиболее частым событием среди неблагоприятных отдаленных исходов в нашей выборке были случаи повторной незапланированной РМ, которую выполняли лишь в случае клинически значимой стенокардии напряжения, если в основе ее лежало развитие гемодинамически значимых стенозов основных ветвей КА. Дать начало такому стенозу, создающему клинически значимое препятствие кровотоку в какой-либо из основных КА, может даже небольшая бляшка, размеры которой со временем могут увеличиться. В то же время стенозы ветвей второго порядка, даже гемодинамически значимые, почти никогда не становятся основанием для проведения РМ. С другой стороны, разрыв уязвимой бляшки даже небольшого размера в тех случаях, когда она локализуется в одной из основных КА, обычно ведет к серьезным последствиям в виде тромбоза артерии и развитию ИМ, т. е. к одному из регистрировавшихся нами исходов. Тромбоз какой-либо ветви второго порядка с гораздо меньшей вероятностью приведет к клинически значимому событию. Приведенные соображения могут объяснять наиболее весомый вклад переменной «суммарное количество стенозов основных ветвей КА» в регрессионную модель.

С другой стороны, такой широко применяемый в прогностических шкалах показатель, как количество баллов по шкале SYNTAX, не вошел в число независимых предикторов. Возможным объяснением может быть тот факт, что эта шкала, во-первых, не учитывает гемодинамически незначимые стенозы (которые могут играть прогностическую роль) и создавалась преимущественно для принятия решения о способе выполнения РМ [7]. Во-вторых, больные с наиболее высоким числом баллов SYNTAX имели небольшие шансы попасть в наше исследование, поскольку после восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии они в подавляющем большинстве случаев подвергались плановому КШ. Таким образом, если шкала SYNTAX способствует выбору наилучшей стратегии РМ, то суммарное количество всех стенозов основных ветвей КА при использовании многомерного статистического анализа оказывается более тесно связанным с вероятностью наступления СНССС в отдаленном периоде.

ЛПИ при его значениях менее 0,90 является надежным маркером атеросклероза периферических артерий и связан не только с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности, но и крупных неблагоприятных коронарных событий, что отражает системный характер поражения сосудистого русла при атеросклерозе [8]. Поскольку все больные, включенные в наше исследование, перенесли ОКС, снижение значений ЛПИ означало наличие у них атеросклеротического поражения как минимум двух сосудистых бассейнов. Наличие муль-

тифокального атеросклероза в исследовании PEGASUS-TIMI54 было связано с увеличением риска СНССС в два раза [9]. Несмотря на корреляцию между количеством коронарных стенозов и ЛПИ, обе переменные показали себя в нашем исследовании как независимые предикторы СНССС.

Дистанция, пройденная в ТШХ, является предиктором неблагоприятных исходов не только у больных с хронической сердечной недостаточностью, но и с легочной гипертензией и ХОБЛ [10–12]. В ряде публикаций было показано, что дистанция, пройденная в ТШХ, служит предиктором НССС при стабильной ИБС [13, 14]. Дистанция ТШХ зависит от таких факторов, как возраст, полнота выполненной РМ, степень выраженности периферического атеросклероза, анемия, наличие ожирения, хронической сердечной недостаточности и др. Однако, войдя в многофакторную модель, ТШХ продемонстрировала свой вклад в качестве независимого предиктора СНССС.

Роль снижения СКФ хорошо известна в качестве маркера поражения сердечно-сосудистой системы, наличие которого увеличивает риск НССС. Повышенные при ХБП уровни маркеров системного воспаления и индукторов сосудистой кальцификации способны повреждать эндотелий и сосудистую стенку, что может способствовать прогрессированию атеросклероза независимо от влияния других факторов риска [15].

Среди выявленных предикторов СНССС оказались показатели, обычно рассматриваемые в контексте оценки прогноза пульмонологических осложнений: частые обострения ХОБЛ и ФОЕ [16]. В ранее опубликованных работах была продемонстрирована связь ЛГИ и общей смертности у больных ХОБЛ [17, 18], однако причины смерти не уточнялись. В то же время известно, что не менее половины смертей больных ХОБЛ связаны не с дыхательной недостаточностью, а с сердечно-сосудистой патологией. Негативные сердечно-сосудистые эффекты, связанные с ЛГИ, многообразны. Наиболее детально изучен вклад ЛГИ в развитие/усугубление диастолической дисфункции левого желудочка, приводящей к снижению диастолического наполнения, сердечного выброса и к развитию диастолической сердечной недостаточности [19], которая, в свою очередь, способна увеличить сердечно-сосудистую смертность. Связанное с ЛГИ поражение артериального сосудистого русла находит отражение в виде эндотелиальной дисфункции, увеличения жесткости стенки артерий и толщины комплекса интима-медиа [20–22]. Описана связь ЛГИ и повышенных концентраций в крови маркеров системного воспаления: СРБ, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли-альфа [23]. С одной стороны, известно, что перечисленные патологические феномены задействованы в развитии



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Небиволол 5 мг №14, №28

Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



**Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³**



Один раз в сутки¹

Два механизма действия¹

Два показания:

артериальная гипертензия, стабильная
хроническая сердечная недостаточность
легкой и средней степени тяжести
(в составе комбинированной терапии)
у пациентов старше 70 лет

АГ-артериальная гипертензия, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксацефином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 05.02.2020.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01-050220
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849



Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок 5
Тел.: [495] 785-01-00, факс: [495] 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 05.02.2020
RU_Neb_03_2020_v1_print одобрен 04.2020

атеросклеротического процесса, с другой – прогрессирование атеросклероза лежит в основе тех клинических исходов, которые внесли наибольший вклад в частоту комбинированной конечной точки в нашем исследовании (ИМ, инсульт и незапланированная повторная РМ).

Патологический воспалительный ответ у больных ХОБЛ повреждает не только легочную ткань, но и кровеносные сосуды большого круга кровообращения [24, 25]. Установлено, что макрофаги и Т-клетки в больших количествах содержатся в участках разрыва бляшки и играют существенную роль в развитии атеротромбоза и ОКС [26]. В этой связи представляется важным тот факт, что обострение ХОБЛ приводит к нарастанию в крови концентрации провоспалительных цитокинов, лейкотриенов, СРБ, фибриногена и иных биологически активных молекул, а также к активации лейкоцитов [3, 27, 28]. Эти патофизиологические процессы сопровождаются повреждением сосудистого русла, усугублением дисфункции эндотелия и увеличением риска нарушения целостности атеросклеротических бляшек. В ряде публикаций обосновывается роль обострений ХОБЛ как триггера ОКС и прогрессирования атеросклероза, а в качестве одного из возможных механизмов рассматривается массивное поступление в кровоток активированных нейтрофилов и активация системного воспаления [24, 29, 30]. Особенно уязвимыми представляются больные с частыми обострениями ХОБЛ, когда каждое из обострений создает дополнительные риски ухудшения течения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Принадлежность к фенотипу с частыми обострениями в нашем исследовании оказалась независимым фактором, увеличивающим риск СНССС. Независимый вклад ФОЕ и частых обострений ХОБЛ в регрессионную модель оказался не столь весомым, как в случае переменных, непосредственно отражающих тяжесть атеросклероза (коронарные стенозы и ЛПИ). Отчасти это может быть связано с тем, что частота обострений ХОБЛ и тяжесть ЛГИ, выражаемая через ФОЕ, имели существенную корреляцию.

Ограничения исследования

Во-первых, объем выборки пациентов ХОБЛ, перенесших ОКС, был сравнительно небольшим, вследствие чего прогностическая значимость выявленных предикторов СНССС нуждается в проверке в более крупных исследованиях.

Во-вторых, выполнение повторной КАГ только по клиническим показаниям не позволило оценить прогрессирование коронарного атеросклероза и развитие рестенозов стентов у всех включенных в исследование пациентов.

В-третьих, у значительной части пациентов были установлены голометаллические стенты, что не вполне согласуется с современной тенденцией имплантировать стенты с лекарственным покрытием всем больным, которые нуждаются в проведении ЧКВ со стентированием. Однако такая особенность отражала недавнюю текущую клиническую практику в Российской Федерации и еще недавно была свойственна многим учреждениям здравоохранения России, располагающим рентгенохирургической службой.

Заключение

За период наблюдения до трех лет СНССС наступили у 33,6% больных, перенесших ОКС и страдающих при этом сопутствующей ХОБЛ. Наибольший вклад в развитие отдаленных СНССС внесла высокая частота повторной незапланированной РМ (у 19,3% больных). Независимыми предикторами наступления СНССС в отдаленном периоде после выполнения ЧКВ по поводу ОКС у больных с сопутствующей ХОБЛ в порядке убывания значимости являются: суммарное количество стенозов основных ветвей КА; ЛПИ; СКФ; частые обострения ХОБЛ в анамнезе (фенотип ХОБЛ с частыми обострениями); ФОЕ; дистанция ТШХ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.07.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
2. Grigorieva N.Yu., Kuznetsov A.N., Sharabrin E.G. Role of chronic obstructive pulmonary disease in development of the cardiovascular continuum. *Russian Heart Journal*. 2012;11(2):120–2. [Russian: Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2012;11(2):120–2]
3. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2014;35(1):101–30. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.10.007
4. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019;11(6):e4985. DOI: 10.7759/cureus.4985
5. Marçôa R, Rodrigues DM, Dias M, Ladeira I, Vaz AP, Lima R et al. Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017: Comparison with GOLD 2011. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;15(1):21–6. DOI: 10.1080/15412555.2017.1394285
6. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Akkerhuis KM, Kardys I, de Boer SPM et al. Relation of C-Reactive Protein to Coronary Plaque Characteristics on Grayscale, Radiofrequency Intravascular Ultrasound, and Cardiovascular Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris.

- ris (from the ATHEROREMO-IVUS Study). The American Journal of Cardiology. 2014;114(10):1497–503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013
7. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. The Lancet. 2013;381(9867):629–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
8. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al. Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. JAMA. 2008;300(2):197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197
9. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(23):2719–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
10. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiade M, Adams KF, Swedberg K, Califf RM et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 2001;88(9):987–93. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01975-0
11. Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: A systematic review of the literature. Respiratory Medicine. 2010;104(11):1588–607. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.08.003
12. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. European Respiratory Journal. 2004;23(1):28–33. DOI: 10.1183/09031936.03.00034603
13. Beatty AL, Schiller NB, Whooley MA. Six-Minute Walk Test as a Prognostic Tool in Stable Coronary Heart Disease: Data From the Heart and Soul Study. Archives of Internal Medicine. 2012;172(14):1096–102. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2198
14. Hassan AKM, Dimitry SR, Agban GW. Can Exercise Capacity Assessed by the 6 Minute Walk Test Predict the Development of Major Adverse Cardiac Events in Patients with STEMI after Fibrinolysis? PLoS ONE. 2014;9(6):e99035. DOI: 10.1371/journal.pone.0099035
15. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. Circulation. 2007;116(1):85–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
16. Savushkina O.I., Chernyak A.V. Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications. Bulletin physiology and pathology of respiration. 2016;60:117–24. [Russian: Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016;60:117–24]. DOI: 10.12737/20131
17. Budweiser S, Harlacher M, Pfeifer M, Jörres RA. Comorbidities and Hyperinflation Are Independent Risk Factors of All-cause Mortality in Very Severe COPD. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;11(4):388–400. DOI: 10.3109/15412555.2013.836174
18. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V et al. Inspiratory-to-Total Lung Capacity Ratio Predicts Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;171(6):591–7. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC
19. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, Bluemke DA, Liu C-Y, Rabinowitz D et al. Impaired Left Ventricular Filling in COPD and Emphysema: Is It the Heart or the Lungs? Chest. 2013;144(4):1143–51. DOI: 10.1378/chest.13-0183
20. Vivodtzev I, Tamsier R, Baguet J-P, Borel JC, Levy P, Pépin J-L. Arterial Stiffness in COPD. Chest. 2014;145(4):861–75. DOI: 10.1378/chest.13-1809
21. Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JHM, Basner RC, Keller BM, Reeves AP et al. Impaired Flow-mediated Dilation Is Associated with Low Pulmonary Function and Emphysema in Ex-smokers: The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007;176(12):1200–7. DOI: 10.1164/rccm.200707-980OC
22. MacLay JD, McAllister DA, Mills NL, Paterson FP, Ludlam CA, Drost EM et al. Vascular Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2009;180(6):513–20. DOI: 10.1164/rccm.200903-0414OC
23. Mineo D, Ambrogi V, Cufari ME, Gambardella S, Pignotti L, Pompeo E et al. Variations of Inflammatory Mediators and α 1-Antitrypsin Levels after Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010;181(8):806–14. DOI: 10.1164/rccm.200910-1476OC
24. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. Clinical and Translational Medicine. 2015;4(1):643–50. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z
25. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012;67(11):957–63. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518
26. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its Resolution as Determinants of Acute Coronary Syndromes. Circulation Research. 2014;114(12):1867–79. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.114.302699
27. Naumov A.V., Prokofieva T.V., Saroyanc L.V., Polunina O.S. Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(2):121–6. [Russian: Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(2):121–6]. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126
28. Wouters EFM, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JHJ. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Role of Exacerbations. Proceedings of the American Thoracic Society. 2007;4(8):626–34. DOI: 10.1513/pats.200706-071TH
29. Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D. Patient with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in the era of endovascular interventions on coronary arteries. -M.-Krasnodar: Kuban State Medical University;2019. - 286 p. [Russian: Зафираки В.К., Космачева Е.Д. Пациент с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в эпоху эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. – М.-Краснодар: Кубанский Государственный Медицинский Университет, 2019. - 286с]. ISBN 978-5-903252-12-1
30. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN et al. Cardiovascular Risk, Myocardial Injury, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;188(9):1091–9. DOI: 10.1164/rccm.201306-1170OC