DOI: 10.18087/cardio.2572

Айсанов З. Р., Чучалин А. Г., Калманова Е. Н.
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма, фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, полиморбидность

Ссылка для цитирования: Айсанов З. Р., Чучалин А. Г., Калманова Е. Н.
Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Кардиология. 2019;59(8S):24–36

Резюме

В последние годы пришло большее понимание гетерогенности и сложности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с точки зрения интегральной клинической оценки тяжести, патофизиологии и взаимосвязи с другой патологией. Типичный пациент ХОБЛ страдает в среднем 4 и более сопутствующими заболеваниями и каждый день примерно треть пациентов принимают от 5 до 10 различных препаратов. Механизмы взаимовлияния ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) включают влияние системного воспаления, гипервоздушности (гиперинфляции) легких и бронхиальной обструкции. Риск развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ в среднем в 2–3 раза выше, чем у лиц сопоставимого возраста в общей популяции даже с учетом риска табакокурения. Распространенность ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и нарушений ритма среди больных ХОБЛ значительно выше, чем в общей популяции. В статье подробно обсуждается безопасность назначения различных групп препаратов для терапии ССЗ у пациентов с ХОБЛ. Достичь успеха в понимании и ведении пациентов с ХОБЛ и ССЗ возможно при использовании интегрального мультидисциплинарного подхода.

Aisanov Z. R., Chuchalin A. G., Kalmanova E. N.
Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity

Keywords: coronary heart disease, chronic heart failure, rhythm disturbances, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, polymorbidity

For citation: Aisanov Z. R., Chuchalin A. G., Kalmanova E. N.
Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. Kardiologiia. 2019;59(8S):24–36

Summary

In recent years, a greater understanding of the heterogeneity and complexity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has come from the point of view of an integrated clinical assessment of severity, pathophysiology, and the relationship with other pathologies. A typical COPD patient suffers on average 4 or more concomitant diseases and every day about a third of patients take from 5 to 10 different drugs. The mechanisms of the interaction of COPD and cardiovascular disease (CVD) include the effects of systemic inflammation, hyperinflation (hyperinflation) of the lungs and bronchial obstruction. The risk of developing CVD in patients with COPD is on average 2–3 times higher than in people of a comparable age in the general population, even taking into account the risk of smoking. The prevalence of coronary heart disease, heart failure, and rhythm disturbances among COPD patients is significantly higher than in the general population. The article discusses in detail the safety of prescribing various groups of drugs for the treatment of CVD in patients with COPD. Achieving success in understanding and managing patients with COPD and CVD is possible using an integrated multidisciplinary approach.

Information about the corresponding author: Aisanov Z. R., e-mail: aisanov@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется персистирующим и обычно прогрессирующим ограничением воздушного потока, связанным с различными ФР, главным из которых является табакокурение. Хорошо известна все возрастающая роль этой патологии в общей структуре основных причин заболеваемости и смертности [1].

Следует отметить, что в последние годы пришло бо̀льшее понимание гетерогенности и сложности этого заболевания с точки зрения интегральной клинической оценки тяжести, патофизиологии и взаимосвязи с другой патологией. Новые подходы к классификации болезни и оценке тяжести, появившиеся в последних международных и отечественных рекомендациях, основаны на том, что степень

бронхиальной обструкции недостаточно взаимосвязана с такими важными характеристиками, как обострения, качество жизни, вероятность смертельного исхода [2–4].

Хроническая обструктивная болезнь легких – это болезнь второй половины жизни и типичный пациент ХОБЛ страдает в среднем 4 и более сопутствующими заболеваниями и каждый день примерно треть пациентов принимают от 5 до 10 различных препаратов [5, 6]. В связи с этим важным является определение значимости той или иной сопутствующей патологии для течения ХОБЛ. Сопутствующее заболевание можно считать значимым для течения основной патологии (ХОБЛ), если:

- заболевание влияет на течение и прогноз ХОБЛ и наоборот [7],
- частота и влияние на смертность со стороны сопутствующей патологии превосходит ожидаемую в общей популяции больных ХОБЛ [8],
- или наличие сопутствующего заболевания является частью определенного фенотипа ХОБЛ [9].

Масштабы проблемы сочетания ХОБЛ и ССЗ во многом определяются распространенностью каждой из этих патологий в отдельности и тем, что между этими заболеваниями много общего. Для ХОБЛ и ССЗ существуют общие ФР, главным из которых является табакокурение.

Механизмы взаимовлияния ХОБЛ и ССЗ

Влияние системного воспаления

Хотя легкие считаются основным органом-мишенью для фактора курения, хорошо известно, что и другие системы также поражаются при табакокурении, в частности, сердечно-сосудистая система [10–12]. Кроме того, снижение легочной функции тесно взаимосвязано с повышенным риском развития СН [13–15], ИМ [16], фибрилляции предсердий (ФП) [17]. Другими общими ФР ХОБЛ и ССЗ являются возраст и нарушение здорового образа жизни (физическая активность, питание и др.). Однако не до конца ясным остается вопрос: что общего у ХОБЛ и сердечной патологии, помимо ФР? Системное воспаление, по всей вероятности, играет важную роль. Повышенный уровень воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и различные цитокины, играет значимую роль в развитии атеросклероза, ИБС, СН и ФП [18]. Содержание тех же самых воспалительных маркеров повышено и у многих больных ХОБЛ [19]. Более того, частота обострений при ХОБЛ связана с более выраженным воспалением и повышенным риском развития ИМ [20, 21]. Однако развитие любого хронического заболевания – это сложный процесс, зависящий от многих факторов, который трудно объяснить каким-либо одним механизмом. Кроме того, на сегодняшний день недостаточно данных, подтверждающих, что подавление воспаления может предотвращать ХОБЛ в сочетании или без сочетания с другими заболеваниями.

Индивидуумы, восприимчивые к повреждению, вызванному поллютантами и курением, могут страдать как сердечным, так и легочным заболеванием. Как легочное заболевание может вносить вклад в заболевание сердца, так и кардиальная патология может способствовать развитию легочной.

Легкие во многих случаях являются входными воротами при воздействии поллютантов, но не местом главных событий. Периоды повышенной загрязненности воздуха имеют прямую связь с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин [22–24]. Целый ряд механизмов может объяснить то, как патогенные частицы или газы могут приводить к ССЗ через легочное воспаление. Существует, как минимум, 3 механизма: 1) легочное воспаление приводит к нестабильности вегетативной нервной системы и предрасполагает к аритмиям; 2) продукция воспалительных цитокинов в легких (например, интерлейкина-6) приводит к гиперкоагуляционным состояниям и тромбозам; 3) и наконец, воспалительный процесс в легких через высвобождение циркулирующих цитокинов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, может приводить к повышению количества циркулирующих лейкоцитов и/или их активации. Это, в свою очередь, может предрасполагать к воспалительному разрыву атероматозных бляшек [25–28].

Хорошо известна роль воспаления в развитии атеросклероза. Но интересным является то, как основной ФР ХОБЛ – «патогенные частицы или газы» в соответствии с определением GOLD (Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease – Глобальной Инициативы по Хронической обструктивной болезни легких) – играет роль в развитии и прогрессировании ХОБЛ. Маркером влияния загрязненного воздуха на легочную ткань является наличие альвеолярных макрофагов, содержащих частицы <10 мкм в более чем 5% площади цитоплазмы [26]. В данном экспериментальном исследовании на кроликах была выявлена достоверная корреляция между альвеолярными макрофагами, фагоцитирующими частицы, и объемом атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии, правой коронарной артерии и аорты.

Влияние гипервоздушности (гиперинфляции) легких

Повышение воздушности легких является одним из наиболее важных патофизиологических маркеров ХОБЛ, проявляющимся снижением переносимости физической нагрузки и повышенным риском смерти [29, 30]. Синдром гипервоздушности приводит к уплощению куполов диафрагмы, ее дисфункции, нарушению механики дыхания и документируется увеличением уровня показателей статических объемов при проведении боди-

плетизмографического исследования (функциональной остаточной емкости, остаточного объема, общей емкости легких и уменьшением показателя емкости вдоха) [31, 32].

Увеличение размеров легких вследствие гипервоздушности оказывает компрессионное воздействие на сердечную мышцу, создавая неблагоприятные условия для ее деятельности и затрудняя осуществление ею насосной функции. В ряде исследований было показано, что повышение тяжести ХОБЛ и появление эмфиземы связано со снижением размеров сердца при рентгенологическом исследовании [33–35]. Почти 40 лет назад был широко распространен термин – микрокардия, который считался рентгенологическим признаком эмфиземы [34].

Больные ХОБЛ с отношением показателей емкость вдоха/общая емкость вдоха <0,25 характеризовались нарушением диастолического наполнения ЛЖ и общей функции ПЖ. Нарушение процесса диастолического наполнения ЛЖ было тесно взаимосвязано со снижением толерантности к физической нагрузке при проведении кардио-респираторного нагрузочного теста и уменьшением показателей кислородного пульса, что подтверждало кардиальный механизм ограничения физической работоспособности [36]. Позднее было показано, что основной причиной снижения толерантности к физической нагрузке является нарушение процесса диастолического наполнения ЛЖ [37]. Продемонстрирована также тесная взаимосвязь тяжести ХОБЛ по классификации GOLD и основных размеров камер сердца: площадей правого и левого предсердий, диаметра ПЖ, конечно-диастолического диаметра ЛЖ [37].

Роль бронхиальной обструкции

Бронхиальная обструкция или сужение просвета бронхиального дерева, функционально проявляющиеся ограничением воздушного потока, являются обязательным условием документирования диагноза ХОБЛ.

В крупных популяционных исследованиях было показано, что низкая легочная функция, проявляющаяся снижением показателя объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), связана с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [38]. В эпидемиологическом исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) пациенты с ИБС и низким уровнем $ОФВ_1$ имели в 5 раз более высокий риск смертельного исхода. Объединенный анализ исследований показал, что на каждые 10% снижения $ОФВ_1$ смертность от ССЗ увеличивается на 28%, что указывает на тесную связь между сердечно-сосудистой смертностью и низкой легочной функцией. Данные еще двух когортных исследований с включением более 5 000 участников показали, что отношение шансов (ОШ) наличия сердечно-сосудистой патологии достигало 1,7 у лиц с диагностированной ХОБЛ (стадия GOLD1). Показатель ОШ возрастал у больных ХОБЛ в стадии GOLD2 до 2,2 и до 2,4 у пациентов категорий GOLD3–4 [7]. Эти данные демонстрируют тесную взаимосвязь шанса возникновения сердечно-сосудистой патологии и тяжести нарушения легочной функции. Важно то, что подобная ассоциация была продемонстрирована для целого спектра ССЗ, включая цереброваскулярную патологию, застойную СН и нарушения ритма, и отмечается уже на ранних стадиях заболевания [39]. Например, СН отмечалась у 12,1% участников, страдающих ХОБЛ, в исследовании NHANES (1998–2008 гг.) по сравнению с 3,9% без диагноза ХОБЛ и у 7% участников в других крупных когортных исследованиях [2].

Распространенность сердечно-сосудистой патологии среди больных ХОБЛ

У больных ХОБЛ риск развития ССЗ в среднем в 2–3 раза выше, чем у лиц сопоставимого возраста в общей популяции даже с учетом риска табакокурения [40]. В рамках крупного многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного в 17 кардиологических клиниках Японии, было показано, что распространенность ограничения воздушного потока при спирометрии и подходящее под определение ХОБЛ было выявлено у 995 кардиологических больных с курением в анамнезе [41]. Общая распространенность фиксированной бронхиальной обструкции (подтвержденной соотношением спирометрических показателей $ОФВ_1$/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) после 4-х ингаляций сальбутамола), характерной для ХОБЛ, составляла 27,0%, и у 87,7% из этих пациентов диагноз ХОБЛ ранее не был поставлен.

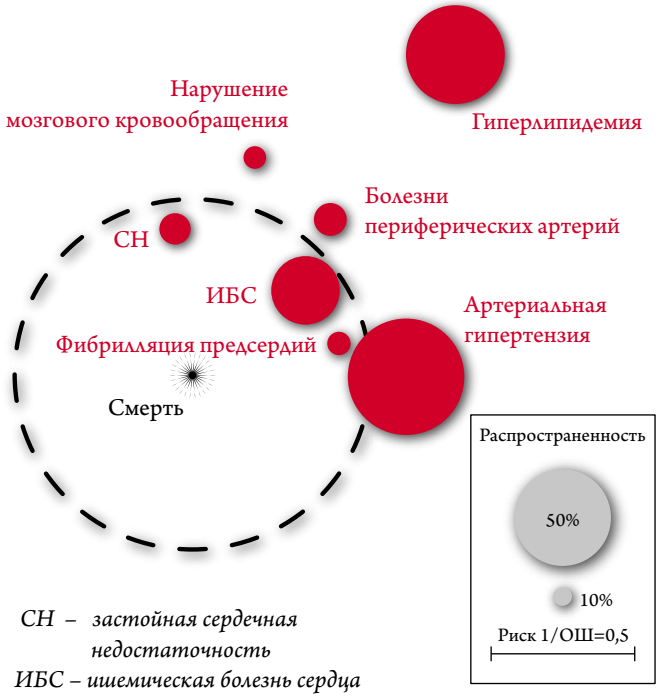
Сердечно-сосудистая коморбидность практически с одинаковой частотой встречается при различной тяжести ХОБЛ, но часто не диагностируется и не лечится. Ранее было показано, что около 40% больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ умирали из-за сердечно-сосудистой патологии, что в 8–10 раз чаще смертельных исходов в этой же группе вследствие дыхательной недостаточности [40, 42–47]. В течение 5 лет последующего наблюдения у больных ХОБЛ отмечался более высокий уровень госпитализаций и смертельных исходов, причиной которых были ИБС, инсульт и СН.

Одним из наиболее удачных схематических изображений, в наглядной форме систематизирующих и отражающих распространенность различных коморбидных состояний при ХОБЛ, и их влияние на прогноз является так называемый «коморбидом», представленный M. Divo (рис. 1).

На этой адаптированной схеме сопутствующие ССЗ имеют сферическое изображение различной величины. Размер кругов отражает распространенность каждой

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(8S)

Рисунок 1. «Коморбидом» – графическое изображение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с распространенностью более 10% в популяции больных ХОБЛ, адаптировано из [8]



СН – застойная сердечная недостаточность
ИБС – ишемическая болезнь сердца

из патологий в популяции больных ХОБЛ, а удаленность от центра диаграммы – влияние данной патологии на вероятность смертельного исхода, выраженное в виде 1/ОШ. В качестве ориентира распространенности представлены серые круги, размер которых отражает соответственно распространенность 50% (большой) и 10% (малый).

Приведенная схема наглядно демонстрирует, что наиболее распространенными коморбидными состояниями при ХОБЛ, условно относящимися к сердечно-сосудистой группе, являются гиперлипидемия и АГ. В то же время они играют меньшую роль в повышении вероятности смертельного исхода, чем менее распространенные ИБС, СН и нарушения ритма (ФП). Именно эти 3 последние коморбидные состояния наиболее значимы с точки зрения прогноза ХОБЛ и заслуживают отдельного более подробного обсуждения, так как по ним накоплено наибольшее количество доказательных данных.

Распространенность ИБС, СН и нарушений ритма (особенно ФП) среди больных ХОБЛ (табл. 1) значительно выше, чем в общей популяции [12, 40].

Ишемическая болезнь сердца

Между ХОБЛ и ИБС существует довольно сильная эпидемиологическая взаимосвязь, которая сохраняется и независимо от общих ФР (индекс курения, уровень ХС, АГ, ИМТ). Для обоих заболеваний характерны системное воспаление, оксидативный стресс и коагулопатия. Основным маркером воспаления является С-реактивный белок, повышенный уровень которого одновременно способствует и повышению уровня бронхиального сопротивления, и возрастанию риска развития ИБС [48, 49]. В то же время активация иммунных клеток в атеромatозных бляшках, имеющая место при ИБС, стимулирует продукцию цитокинов (интерферона γ, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-6), а также воспалительных белков острой фазы (фибриногена, С-реактивного белка), которые участвуют и в воспалительной реакции бронхов при ХОБЛ [69, 70].

Несмотря на тесную взаимосвязь остается важным вопрос о связи тяжести течения ХОБЛ и частоты сопутствующей ИБС [71]. Было показано, что особенно высокий уровень ангиографически подтвержденной ИБС (59%) отмечался у больных тяжелой ХОБЛ, ожидающих легочной трансплантации [53].

В свою очередь, распространенность ХОБЛ высока у пациентов с ИБС, но, как и у пациентов с СН в кардиологической практике имеет место высокий уровень гиподиагностики ХОБЛ [72–74]. Недавно проведенное исследование показало, что ограничение воздушного потока было документировано у 30,5% больных с подтвержденной ИБС [75].

Если сравнить стабильных пациентов ХОБЛ с сопутствующей ИБС и больных без сопутствующей патологии, то для пациентов с коморбидностью характерны: более преклонный возраст, принадлежность к мужскому полу, более высокий индекс курения, более низкие качество жизни и переносимость физической нагрузки, повышенная интенсивность одышки и более длительный восстановительный период после перенесенного обострения [76, 77].

В остром периоде болезни у больных с коморбидностью могут отмечаться проявления обоих заболеваний и коронарные события могут по времени сочетаться с обострениями ХОБЛ [78–81].

Сопутствующая ХОБЛ повышает заболеваемость и смертность среди больных ИБС. Признаки повреждения миокарда и эндотелия при ХОБЛ не всегда выявляются, что приводит к гиподиагностике ИБС. Даже наличие симптоматики простого хронического бронхита повышает риск смертельного исхода от коронарных эпизодов на 50% [82]. Кроме того, во время обострения ХОБЛ повышается риск повреждения миокарда у больных с сопутствующей ИБС. Наличие сопутствующей ХОБЛ может в некоторых случаях затруднять распознавание ИМ и способствовать более поздней его диагностике [83].

Выявление ХОБЛ у пациентов с ИБС требует проведения спирометрического исследования для выявления и документирования ограничения воздушного потока [1]. В то же время спирометрическое исследование не должно проводиться у пациентов с нестабильным состоянием

Таблица 1. Распространенность сердечно-сосудистой коморбидности при ХОБЛ

Авторы, дата публикации	Страна, годы	Исследование	Число пациентов	ИБС (%)	СН (%)	Нарушения ритма (%)
Almagro et al. [48], 2010	Испания, 2007-2008	Госпитальное	503	26	27	27
Antonelli-Incalzi et al. [49], 2003	Италия, 1996-1999	Популяционное	381	16	10	–
Barr et al. [5], 2009	США, 2005-2006	Популяционное	1 003	4	<1	–
Baty et al. [50], 2013	Швейцария, 2002-2010	Госпитальное	340 948	25	11	13
Blanchette et al. [51], 2011	США, 2003-2007	Популяционное	11 674	37	9	11
Cazzola et al. [52], 2012	Италия, 2006	Популяционное	15 018	16	8	14
Curkendall et al. [53], 2006	Канада, 1997-2000	Популяционное	11 493	7	19	11
Chen et al. [54], 2009	Канада, 1999-2000	Госпитальное	108 726	26	17	15
Finkelstein et al. [55], 2009	США, 2002	Популяционное	958	16	11	29
Garcia Rodriguez et al. [56], 2009	Великобритания, 1996	Популяционное	1 927	–	7	–
Holguin et al. [57], 2005	США, 1979-2001	Госпитальное	9 864 278	15	10	–
Huiart et al. [58], 2005	Канада, 1990-1997	Популяционное	5 648	13	14	4
Kollert et al. [59], 2011	Германия, 1992-2007	Госпитальное	326	16	17	15
Konecny et al. [60], 2014	США, 2000-2009	Смешанное	3 121	64	41	–
Lange et al. [61], 2010	Дания, 2001-2003	Госпитальное	1 036	14	–	–
Lin et al. [62], 2010	США, 2001-2003	Смешанное	1 388	4	18	–
Mapel et al. [63], 2005	США, 1998	Смешанное	70 679	34	25	19
Miller et al. [2], 2013	Мультицентрическое, 2006-2010	Смешанное	2 164	9	7	13
Miniati et al. [64], 2014	Италия, 2001-2003	Смешанное	200	30	14	5
Schneider et al. [65], 2010	Великобритания, 1995-2005	Популяционное	18 361	36	16	14
Sidney et al. [66], 2005	США, 1996-1999	Смешанное	45 966	3	8	8
Sin and Man [67], 2003	США, 1988-1994	Популяционное	2 070	–	5	–
Sode et al. [68], 2011	Дания, 1980-2006	Популяционное	313 958	18	–	–

сердечно-сосудистой системы: в течение 1 недели (а лучше 1 месяца) после перенесенного ИМ [84]. Несмотря на простоту диагностических подходов, гиподиагностика ХОБЛ у больных ИБС и связанное с ней отсутствие соответствующей терапии по-прежнему остаются актуальной проблемой.

Согласно опубликованным данным примерно у 1 из 12 пациентов с тяжелым/очень тяжелым ограничением воздушного потока, госпитализированных с обострением ХОБЛ, выявляли боль в грудной клетке и/или изменения ЭКГ в динамике, соответствующие критериям ИМ [85]. Более того, имеющиеся данные демонстрируют, что повышение кардиального тропонина во время обострений ХОБЛ является независимым прогностическим маркером смертности от всех причин [86, 87]. Эти данные свидетельствуют о том, что эпизоды обострения могут быть связаны с повреждением миокарда различной степени, которое в свою очередь может играть определенную роль в будущих кардиальных событиях [88].

Открытым остается вопрос о том, возрастает ли риск развития ХОБЛ по мере усугубления тяжести сердечно-сосудистой патологии, т. к. отмечается существенная гетерогенность кардиоваскулярного риска даже в пределах одной категории тяжести в соответствии с классификацией GOLD [20].

Нарушения ритма (фибрилляция предсердий)

Фибрилляция предсердий – наиболее часто встречающееся суправентрикулярное нарушение ритма в общей популяции и у больных ХОБЛ [12]. Несмотря на то, что наибольшее количество публикаций посвящено сочетанию ХОБЛ и ФП, существуют также исследования, в которых изучалось сочетание ХОБЛ с другими нарушениями ритма: предсердной тахикардией, трепетанием предсердий, желудочковой тахикардией и нарушениями проводимости [89, 90]. Распространенность ФП у больных со стабильной ХОБЛ составляет от 4,7 до 15% [91], со значительным увеличением у больных с очень тяжелой ХОБЛ (20–30%) [8].

Более того, частота ФП тесно взаимосвязана с основным спирометрическим показателем степени бронхиальной обструкции – $ОФВ_1$ [60].

С другой стороны, распространенность ХОБЛ среди пациентов с ФП колеблется в пределах 10–15%, достигая 65% у больных старше 65 лет [92, 93]. Обострения ХОБЛ могут быть триггерными факторами, вызывающими появление ФП, и, в свою очередь, ФП может вызывать

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(8S)

обострение ХОБЛ. Последняя является ФР внезапной кардиальной смерти, как в когортах пациентов с ССЗ, так и в общей популяции.

Фибрилляция предсердий в различных исследованиях являлась негативным прогностическим фактором у больных ХОБЛ в отношении качества жизни и статуса здоровья [94]; риска госпитализаций [53] и смертности от всех причин [8, 95–97].

Фибрилляция предсердий при ХОБЛ с отсутствием контроля частоты сокращения желудочков может сопровождаться одышкой и отеком легких и зачастую приниматься за обострение ХОБЛ [81]. Напротив, нарушение газообмена, гипоксия и гиперкапния, а также оксидативный стресс при обострении ХОБЛ могут быть причинами нарушения ритма [98].

Сердечная недостаточность

В соответствии с последним определением Европейского общества кардиологов СН определяется клинически как синдром, при котором пациенты имеют типичные симптомы (одышка, отеки лодыжек, усталость) и признаки (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки [99].

Распространенность СН среди больных ХОБЛ значительно выше (10–30%) по сравнению с общей популяцией (1–2%) при оценочной годовой заболеваемости – 3,7% и ОШ 2,57 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,90–3,47; p<0,0001) [12, 40]. Также и ХОБЛ является частым сопутствующим заболеванием у больных СН и встречается, по данным разных исследований, в 13–39% [100, 101]. Кроме того, по данным недавно проведенного мета-анализа, ХОБЛ увеличивает риск смертности у больных СН (ОШ 1,24–1,7).

Пациенты со стабильной ХОБЛ и СН по сравнению с больными ХОБЛ и отсутствием СН несколько старше, включают в себя бо̀льший процент мужчин, имеют более выраженные симптомы и больше сопутствующих заболеваний [8, 102].

Причинами обострений ХОБЛ, как и острой СН, выступают различные триггерные факторы (например, респираторные инфекции и поллютанты при ХОБЛ и нарушения ритма, ОКС, гипертензия – при острой СН) [103, 104]. В то же время механизмы легочно-сердечного взаимодействия достаточно сложны и зачастую респираторные симптомы имеют как легочное, так и сердечное происхождение [79, 86]. Хроническая СН во многих случаях не выявляется у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, и служит причиной, затрудняющей отмену респираторной поддержки и ухудшающей общий прогноз [105, 106].

Таким образом, дифференциальный диагноз ХОБЛ у больных с СН и наоборот может представлять сложности, особенно у больных преклонного возраста, курильщиков, с выраженной одышкой в качестве основного симптома. В этом случае существенную помощь может оказать спирометрия [1, 107]. Однако проведение и корректная интерпретация спирометрического исследования у больных СН может быть затруднена, т. к. спирометрия не может быть проведена у больного с быстро нарастающей декомпенсацией и существует определенный риск гипердиагностики ХОБЛ [108]. Кроме того, даже при стабильном и эуволюмическом состоянии у больных СН с низкой ФВ может отмечаться 20%-е снижение как $ОФВ_1$, так и ФЖЕЛ по сравнению с контрольной группой, но при этом отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ не изменяется и остается на высоком уровне, позволяющем исключить бронхиальную обструкцию [109]. Бодиплетизмография является важным дополнительным диагностическим тестом, позволяющим корректно идентифицировать ХОБЛ у больных СН с низкой ФВ [110]. Таким образом, клиническое решение, позволяющее в большинстве случаев идентифицировать ХОБЛ у этой категории больных, должно основываться на ФР и спирометрическом исследовании, проводимом в стабильной фазе заболевания, в некоторых случаях дополненном данными бодиплетизмографии.

В свою очередь, диагноз СН при ХОБЛ представляет такие же трудности из-за общности ФР и схожих клинических проявлений [109, 111, 112]. В качестве одного из основных критериев диагностики СН у больных ХОБЛ в литературе чаще всего указывается сниженная ФВ [113].

В случае же отсутствия снижения ФВ, помимо клинической картины, рекомендуется использовать следующие критерии:

- повышенные уровни натрийуретических пептидов (мозгового натрийуретического пептида (BNP) >35 пг/мл и/или его N-терминального предшественника (NT-proBNP) >125 пг/мл;
- объективное подтверждение структурных изменений сердца (повышение индекса массы миокарда ЛЖ или размеров левого предсердия, или диастолической дисфункции, выявленной при ЭхоКГ) [100].

В то же время сама ХОБЛ может оказывать самостоятельное влияние на кардиальную функцию, тем самым влияя на результаты диагностических тестов. Например, была установлена прямая связь между NT – proBNP и показателем $ОФВ_1$ у пожилых лиц, не страдающих СН [14].

Эхокардиография остается наиболее важным методом в диагностике СН, но значимой проблемой применения данного метода является существенное уменьшение раз-

меров акустического окна вследствие гипервоздушности при эмфиземе у больных ХОБЛ, приводящей к неудовлетворительному качеству получаемых изображений у 10–50% пациентов [112].

Лечение ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в пульмонологической практике

Терапия ХОБЛ в пульмонологической практике в последние годы определяется отечественными и международными клиническими рекомендациями, претерпевающими в настоящее время серьезные изменения [1]. К сожалению, во всех этих документах не уделяется достаточного внимания проблемам лечения больных ХОБЛ с коморбидными состояниями, с которыми зачастую сталкиваются врачи обеих специальностей (и кардиологи, и пульмонологи).

Основой терапии стабильной ХОБЛ являются отказ от курения, назначение бронходилатационных препаратов короткого и длительного действия (β_2-агонистов и антихолинергиков) как по отдельности, так и в виде свободных и фиксированных комбинаций, применение комбинаций ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и длительно действующих β_2-агонистов (ДДБА).

Сердечно-сосудистая безопасность бронходилататоров (БД) остается предметом дискуссий особенно при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Вопрос о том, могут ли БД повышать риск развития СН у больных ХОБЛ или же пациенты с ХОБЛ и сопутствующей СН имеют повышенный риск развития побочных эффектов, остается открытым. Например, результаты большинства клинических исследований свидетельствуют, что ДДБА имеют удовлетворительный профиль сердечно-сосудистой безопасности [114]. Но это не может быть полностью перенесено на пациентов с СН, у которых может наблюдаться изменение β-рецепторной системы (например, регуляция по типу отрицательной обратной связи β_1-рецепторов при сохранении неизменного уровня β_2-рецепторов) [115], что может приводить к большей чувствительности к инотропным эффектам. Таким образом, пациенты, принимающие ДДБА, могут с большей вероятностью быть госпитализированными или нуждаться в экстренной помощи по поводу СН, особенно в первые 2–3 недели [116]. Однако в других исследованиях данные о повышенном риске сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов у больных СН на фоне применения ДДБА не были подтверждены [117, 118].

Похожие дискуссии ведутся в течение последних 10 лет и о профиле безопасности антихолинергических препаратов [49, 119, 120]. Короткодействующие антихолинергики, такие как ипратропия бромид, могут незначительно повышать риск развития СН [121]. Однако при применении длительнодействующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), таких как тиотропий, гликопироний, аклидиний, умеклидиний и даже комбинации ДДБА и ДДАХ, данных о повышении риска СН получено не было [122–128].

При проведении исследований по безопасности применения ингибитора фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласта) и ингаляционных кортикостероидов не было получено каких-либо данных о повышении риска СН [129–131]. В недавно опубликованном крупнейшем исследовании среди больных ХОБЛ с повышенным сердечно-сосудистым риском SUMMIT была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность комбинации ИКС/ДДБА (флутиказона фуроат/вилантерол) [132]. Однако следует отметить, что из исследования были исключены пациенты с тяжелой СН с низкой ФВ (<30%).

Таким образом, можно говорить о том, что ДДАХ видятся несколько более предпочтительными по сравнению с ДДБА для лечения больных ХОБЛ и СН с низкой ФВ [133]. Есть основания также рекомендовать тщательное наблюдение за больными ХОБЛ с СН в течение первых недель лечения БД [116], особенно с низкой ФВ. Тем не менее на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны лечиться иначе при сопутствующей СН [1].

В отношении больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС было показано, что основные группы препаратов (ДДБА, ДДАХ, комбинации ИКС/ДДБА) эффективны и безопасны [114, 134, 135]. Кроме того, в исследовании FLAME частота развития фатальных ИМ, нестабильной стенокардии и коронарной реваскуляризации была практически идентичной между группами пациентов, получавших комбинации ДДАХ/ДДБА (индакатерол/гликопироний) и ИКС/ДДБА (флутиказон/сальметерол) [127]. В исследовании SUMMIT было показано, что частота развития ИМ и нестабильной стенокардии существенно не различалась в группах больных ХОБЛ с повышенным сердечно-сосудистым риском, получавших комбинацию ИКС/ДДБА (флутиказон/вилантерол), монокомпоненты и плацебо [132].

Наличие ФП у больных ХОБЛ не должно оказывать серьезного влияния на терапию основного заболевания. Бронходилататоры в течение многих лет считались препаратами, обладающими потенциальным аритмогенным эффектом. Однако в настоящее время существует достаточный объем доказательств, подтверждающих приемлемый профиль безопасности современных ДДБА, антихолинергиков и ИКС [136–138]. Тем не менее с осторожностью следует относиться к β_2-агонистам короткого действия и теофиллинам, которые могут быть причиной появления ФП и ухудшать контроль частоты сокращения

желудочков [139–144]. Пероральные макролиды, которые часто назначаются при обострениях ХОБЛ, обладают способностью увеличивать продолжительность интервала QT и могут быть причиной повышенного риска возникновения нарушений ритма и внезапной кардиальной смерти.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что современные пациенты с ХОБЛ – это гетерогенная группа больных со сложным мультиморбидным комплексом, требующая дифференцированного подхода. Имеющиеся на сегодняшний день данные не могут ответить на все вопросы, которые стоят перед специалистами (как пульмонологами, так и кардиологами), сталкивающимися с такими больными в своей повседневной практике. Вместе с тем, становится очевидным, что именно интегральный мультидисциплинарный подход позволит достичь успеха в понимании и ведении этой группы пациентов.

Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2019 report). [Av. at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf]
2. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. Respiratory Medicine. 2013;107(9):1376–84. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001
3. Hollingworth K, Müllerová H, Landis S, Aisanov Z, Davis K, Ichinose M et al. Health behaviors and their correlates among participants in the Continuing to Confront COPD International Patient Survey. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016;11:881–90. DOI: 10.2147/COPD.S102280
4. Miravitlles M, Roche N, Cardoso J, Halpin D, Aisanov Z, Kankaanranta H et al. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future. Respiratory Research. 2018;19(1):11. DOI: 10.1186/s12931-018-0715-1
5. Barr RG, Celli BR, Mannino DM, Petty T, Rennard SI, Sciurba FC et al. Comorbidities, Patient Knowledge, and Disease Management in a National Sample of Patients with COPD. The American Journal of Medicine. 2009;122(4):348–55. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.09.042
6. Arutyunov G.P., Korsunskaja M.I., Chernyavskaja T.K., Vershinin A.A., Rozanov A.V., Balanina N.O. Clinical efficacy and safety of long-term combined blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. Therapeutic Archive. 2000;72 (10):52–6. [Russian: Арутюнов Г.П., Корсунская М.И., Чернявская Т.К., Вершинин А.А., Розанов А.В., Баланина Н.О. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными болезнями легких. Терапевтический архив. 2000;72(10):52-6]
7. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. European Respiratory Journal. 2008;32(4):962–9. DOI: 10.1183/09031936.00012408
8. 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
9. Martinez CH, Han MK. Contribution of the Environment and Comorbidities to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. Medical Clinics of North America. 2012;96(4):713–27. DOI: 10.1016/j.mcna.2012.02.007
10. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. – Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US);
11. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VPM, Bruijnzeel PLB et al. Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;187(7):728–35. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC
12. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular Comorbidity in COPD. Chest. 2013;144(4):1163–78. DOI: 10.1378/chest.12-2847
13. Agarwal SK, Heiss G, Barr RG, Chang PP, Loehr LR, Chambless LE et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. European Journal of Heart Failure. 2012;14(4):414–22. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs016
14. Wannamethee SG, Shaper AG, Papacosta O, Lennon L, Welsh P, Whincup PH. Lung function and airway obstruction: associations with circulating markers of cardiac function and incident heart failure in older men—the British Regional Heart Study. Thorax. 2016;71(6):526–34. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206724
15. Simbirtseva A. S., Rylova N. V. Prognostic role of clinical phenotypes and verified flora in patients with pneumonia associated with decompensated CHF. Russian Heart Failure Journal. 2015;16 (6):331–8. [Russian: Симбирцева А. С., Рылова Н. В. Прогностическая роль клинических фенотипов и верифицированной флоры у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2015;16(6):331–8]. DOI: 10.18087/rhfj.2015.6.2174
16. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL, Metter EJ, Kao SY, Rampal KG et al. Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1995;151(2):390–8. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842197
17. Li J, Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ et al. Airflow Obstruction, Lung Function, and Incidence of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2014;129(9):971–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050
18. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K et al. Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. New England Journal of Medicine. 2004;351(25):2599–610. DOI: 10.1056/NEJMoa040967
19. Gan WQ. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax. 2004;59(7):574–80. DOI: 10.1136/thx.2003.019588
20. 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
21. Simbirtseva A.S., Arutyunov G.P., Bylova N.A. Prognostic models for combination accounting of symptoms and risks for fatal outcome within one year in patients with community-acquired pneumonia and decompensated CHF. Russian Heart Failure Journal. 2017;18 (1):72–80. [Russian: Симбирцева А.С., Арутюнов Г.П., Былова Н.А. Прогностические модели комбинированного учета симптомов и риска летального исхода в течение года у пациентов с внегоспитальной пневмонией и декомпенсацией ХСН. Журнал

Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):72-80]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2317
22. Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C, Sunyer J, Schouten JP, Ponka A et al. Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data. The APHEA Project. Air Pollution Health Effects--A European Approach. Public Health Reviews. 1997;25(1):7–18; discussion 19-28. PMID: 9170962
23. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine Particulate Air Pollution and Mortality in 20 U.S. Cities, 1987–1994. New England Journal of Medicine. 2000;343(24):1742–9. DOI: 10.1056/NEJM200012143432401
24. Arutyunov G. P., Bylova N.A., Rumyancev S.A. Extracardial manifestations in chronic heart failure. -M.: Akrihin; 171 p. [Russian: Арутюнов Г.П., Былова Н.А., Румянцев С.А. Внекардиальные проявления при хронической сердечной недостаточности. – М.: Акрихин, 2013. - 171с]. ISBN 978-5-905757-33-4
25. van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T et al. Cytokines Involved in the Systemic Inflammatory Response Induced by Exposure to Particulate Matter Air Pollutants (PM (10)). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001;164(5):826–30. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2010160
26. Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology. 2002;39(6):935–42. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01715-1
27. Tan WC, Qiu D, Liam BL, Ng TP, Lee SH, van EEDEN SF et al. The Human Bone Marrow Response to Acute Air Pollution Caused by Forest Fires. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2000;161(4):1213–7. DOI: 10.1164/ajrccm.161.4.9904084
28. Arutyunov G.P. Diabetes mellitus and atherosclerosis. What is the optimal strategy to contain the atherosclerotic process? Russian Heart Journal. 2004;3(1):36–40. [Russian: Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2004;3(1):36-40]
29. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. The European Respiratory Journal. 2004;23(6):832–40. PMID: 15218994
30. 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
31. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. The European Respiratory Journal. 1997;10(3):708–13. PMID: 9073010
32. Krieger BP. Hyperinflation and Intrinsic Positive End-Expiratory Pressure: Less Room to Breathe. Respiration. 2009;77(3):344–50. DOI: 10.1159/000192790
33. Thurlbeck W, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. American Journal of Roentgenology. 1978;130(3):429–40. DOI: 10.2214/ajr.130.3.429
34. Wigh RE. On Defining Microcardia: Application in Pulmonary Emphysema. Southern Medical Journal. 1978;71(2):150–4. DOI: 10.1097/00007611-197802000-00020
35. Hutsebaut J, Scano G, Garcia-Herreros P, Degré S, De Coster A, Sergysels R. Hemodynamic Characteristics in Chronic Obstructive Lung Disease as Related to Cardiac Size. Respiration. 1981;41(1):25–32. DOI: 10.1159/000194355
36. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Diaz H, Celli BR et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. European Respiratory Journal. 2008;32(5):1275–82. DOI: 10.1183/09031936.00151707
37. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M et al. Decreasing Cardiac Chamber Sizes and Associated Heart Dysfunction in COPD. Chest. 2010;138(1):32–8. DOI: 10.1378/chest.09-2810
38. Sin DD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. Proceedings of the American Thoracic Society. 2005;2(1):8–11. DOI: 10.1513/pats.200404-032MS
39. Lindberg A, Larsson L-G, Rönmark E, Lundbäck B. Co-morbidity in Mild-to-Moderate COPD: Comparison to Normal and Restrictive Lung Function. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011;8(6):421–8. DOI: 10.3109/15412555.2011.629858
40. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3(8):631–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6
41. Onishi K, Yoshimoto D, Hagan G, Jones P. Prevalence of airflow limitation in outpatients with cardiovascular diseases in Japan. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;9:563–8. DOI: 10.2147/COPD.S59962
42. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. The Lancet Respiratory Medicine. 2016;4(11):911–24. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00097-7
43. Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. Registry of hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlov Registry). Report 1. Current clinical characteristics of a patient with circulatory decompensation. Clinical phenotypes of patients. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(1):23–32. [Russian: Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловской Регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(1):23-32]
44. Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutiunov G.P. Registry of hospitalized patients with decompensated circulation ("Pavlov's hospital registr"). Report 2. Clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with decompensated circulation. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(2):67–75. [Russian: Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(2):67-75.]. DOI: 10.18087/rhfj.2014.2.1934
45. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. Kardiologiia. 2015;55(5):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21]. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.12–21
46. Chuchalin A.G., Arutyunov G.P., Sinopalnikov A.I., Avdeev S.N., Zyryanov S.K., Arutyunov A.G. et al. Expert consensus on treatment of pneumonia in patients with circulatory decompensation. Russian Heart Failure Journal. 2016;17(3):212–28. [Russian: Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П., Синопальников А.И., Авдеев С.Н., Зырянов С.К., Арутюнов А.Г. и др. Согласованная позиция экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(3):212-28]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.3.2202
47. Simbirtseva A.S. Community-acquired pneumonia in patients with decompensated chronic heart failure. Therapy. 2017;2(12):43–51. [Russian: Симбирцева А.С. Внегоспитальная пневмония у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Терапия. 2017;2(12):43-51.]
48. Almagro P, López García F, Cabrera Fj, Montero L, Morchón D, Díez J et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. Respiratory Medicine. 2010;104(2):253–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.09.019
49. Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Pistelli R et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond

to differences in health status? The European Respiratory Journal. 2003;22(3):444–9. PMID: 14516133
50. Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and Burden of COPD: A Population Based Case-Control Study. PLoS ONE. 2013;8(5):e63285. DOI: 10.1371/journal.pone.0063285
51. Blanchette C, Roberts M, Petersen H, Dalal A, Mapel D. Economic burden of chronic bronchitis in the United States: a retrospective case-control study. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011;6:73–81. DOI: 10.2147/COPD.S15882
52. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Cricelli C, Romeo F, Matera MG et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. Respiratory Medicine. 2012;106(2):249–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.021
53. 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 cardiovascular disease in COPD patients. Annals of Epidemiology. 2006;16(1):63–70. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008
54. Chen Y, Li Q, Johansen H. Age and sex variations in hospital readmissions for COPD associated with overall and cardiac comorbidity. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2009;13(3):394–9. PMID: 19275803
55. 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
56. García Rodríguez LA, Wallander M-A, Tolosa LB, Johansson S. Chronic obstructive pulmonary disease in UK primary care: incidence and risk factors. COPD. 2009;6(5):369–79. PMID: 19863366
57. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and Mortality in COPD-Related Hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. Chest. 2005;128(4):2005–11. DOI: 10.1378/chest.128.4.2005
58. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular Morbidity and Mortality in COPD. Chest. 2005;128(4):2640–6. DOI: 10.1378/chest.128.4.2640
59. Kollert F, Müller C, Tippelt A, Jörres RA, Heidinger D, Probst C et al. Anaemia in chronic respiratory failure: Anaemia in chronic respiratory failure. International Journal of Clinical Practice. 2011;65(4):479–86. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02631.x
60. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F et al. Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Atrial and Ventricular Arrhythmias. The American Journal of Cardiology. 2014;114(2):272–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.030
61. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular Morbidity in COPD: A Study of the General Population. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011;7(1):5–10. DOI: 10.3109/15412550903499506
62. Lin P-J, Shaya FT, Scharf SM. Economic implications of comorbid conditions among Medicaid beneficiaries with COPD. Respiratory Medicine. 2010;104(5):697–704. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.009
63. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. COPD. 2005;2(1):35–41. PMID: 17136959
64. Miniati M, Monti S, Pavlickova I, Bottai M. Survival in COPD: Impact of Lung Dysfunction and Comorbidities. Medicine. 2014;93(12):e76. DOI: 10.1097/MD.0000000000000076
65. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. European Journal of Epidemiology. 2010;25(4):253–60. DOI: 10.1007/s10654-010-9435-7
66. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest. 2005;128(4):2068–75. DOI: 10.1378/chest.128.4.2068
67. Sin DD, Man SFP. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases?: The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Circulation. 2003;107(11):1514–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000056767.69054.B3
68. Sode BF, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish Nationwide Study of 7.4 million individuals. European Heart Journal. 2011;32(19):2365–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr338
69. Huang B, Yang Y, Zhu J, Liang Y, Zhang H, Tian L et al. Clinical Characteristics and Prognostic Significance of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a Multicenter Atrial Fibrillation Registry Study. Journal of the American Medical Directors Association. 2014;15(8):576–81. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.009
70. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet. 2011;378(9795):1015–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60988-4
71. Papaioannou AI, Mazioti A, Kiropoulos T, Tsilioni I, Koutsokera A, Tanou K et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. Respiratory Medicine. 2010;104(2):275–82. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.09.016
72. Reed RM, Eberlein M, Girgis RE, Hashmi S, Iacono A, Jones S et al. Coronary Artery Disease Is Under-diagnosed and Undertreated in Advanced Lung Disease. The American Journal of Medicine. 2012;125(12):1228.e13-1228.e22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.018
73. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, Anderson JL, Parekh AK, Zoghbi WA. AHA/ACC/HHS Strategies to Enhance Application of Clinical Practice Guidelines in Patients with Cardiovascular Disease and Comorbid Conditions: From the American Heart Association, American College of Cardiology, and US Department of Health and Human Services. Circulation. 2014;130(18):1662–7. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000128
74. Kozlova L. I., Aysanov Z.R., Chuchalin A.G. What is the danger of long-term application of beta blockers in patients with ischemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease? Therapeutic Archive. 2005;77 (3):18–23. [Russian: Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения β-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2005;77(3):18-23. PMID: 15881093]
75. Simbirtseva A.S., Arutyunov G.P., Dzhandarova D.T., Shvydkaya M.G., Orlov S.Yu., Grishina A.V. et al. Comparative microbiological composition of sputum and biopsy samples from major bronchi of patients with pneumonia associated with decompensated chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (4):250–8. [Russian: Симбирцева А.С., Арутюнов Г.П., Джандарова Д.Т., Швыдкая М.Г., Орлов С.Ю., Гришина А.В. и др. Сравнение микробиологического состава мокроты и биоптатов главных бронхов у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(4):250-8]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.4.2268
76. Franssen FME, Soriano JB, Roche N, Bloomfield PH, Brusselle G, Fabbri LM et al. Lung Function Abnormalities in Smokers with Ischemic Heart Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2016;194(5):568–76. DOI: 10.1164/rccm.201512-2480OC
77. García Rodríguez LA, Wallander M-A, Martín-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: A UK primary care study. Respiratory Medicine. 2010;104(11):1691–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.04.018
78. Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The Impact of Ischemic Heart Disease on Symptoms, Health Status, and Exacerbations in Patients With COPD. Chest. 2012;141(4):851–7. DOI: 10.1378/chest.11-0853
79. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet Respiratory Medicine. 2016;4(2):138–48. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00509-3
80. Campo G, Pavasini R, Malagù M, Mascetti S, Biscaglia S, Ceconi C et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Ischemic Heart Disease Comorbidity: Overview of Mechanisms and Clinical Management.

Cardiovascular Drugs and Therapy. 2015;29(2):147–57. DOI: 10.1007/s10557-014-6569-y
81. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini E, Fabbri LM, Beghé B. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. European Journal of Clinical Investigation. 2013;43(5):510–21. DOI: 10.1111/eci.12064
82. 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
83. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. Journal of Cardiology. 2017;70(2):128–34. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.03.001
84. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. Heart. 2015;101(14):1103–10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307251
85. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. Thorax. 2011;66(8):714–23. DOI: 10.1136/thx.2010.139881
86. 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
87. Pavasini R, d'Ascenzo F, Campo G, Biscaglia S, Ferri A, Contoli M et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. International Journal of Cardiology. 2015;191:187–93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.006
88. Neukamm AMC, Høiseth AD, Hagve T-A, Søyseth V, Omland T. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD. Heart. 2013;99(6):382–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303429
89. Lee HM, Lee J, Lee K, Luo Y, Sin DD, Wong ND. Relation Between COPD Severity and Global Cardiovascular Risk in US Adults. Chest. 2012;142(5):1118–25. DOI: 10.1378/chest.11-2421
90. 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
91. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. International Journal of Cardiology. 2015;199:264–73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.096
92. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. The European Respiratory Journal. 2003;21(6):1012–6. PMID: 12797497
93. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(21):e1–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
94. Knuiman M, Briffa T, Divitini M, Chew D, Eikelboom J, McQuillan B et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study. European Journal of Epidemiology. 2014;29(3):181–90. DOI: 10.1007/s10654-013-9875-y
95. Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Yoshida S et al. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. Respiratory Research. 2014;15(1):13. DOI: 10.1186/1465-9921-15-13
96. Atzema CL, Lam K, Young C, Kester-Greene N. Patients with Atrial Fibrillation and an Alternative Primary Diagnosis in the Emergency Department: A Description of their Characteristics and Outcomes. Academic Emergency Medicine. 2013;20(2):193–9. DOI: 10.1111/acem.12078
97. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012;67(11):970–6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202103
98. Ekström MP, Jogréus C, Ström KE. Comorbidity and Sex-Related Differences in Mortality in Oxygen-Dependent Chronic Obstructive Pulmonary Disease. PLoS ONE. 2012;7(4):e35806. DOI: 10.1371/journal.pone.0035806
99. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2014;18(19):2908–17. PMID: 25339486
100. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
101. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(21):2281–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.036
102. Kwon B-J, Kim D-B, Jang S-W, Yoo K-D, Moon K-W, Shim BJ et al. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease. European Journal of Heart Failure. 2010;12(12):1339–44. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq157
103. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2015;10(1):24. DOI: 10.1186/s40248-015-0023-2
104. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. The Lancet. 2007;370(9589):786–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8
105. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. European Heart Journal. 2006;27(22):2725–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl193
106. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Hamda KB et al. Association of Left-Heart Dysfunction with Severe Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Performance of Cardiac Biomarkers. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006;174(9):990–6. DOI: 10.1164/rccm.200603-380OC
107. Yu T-C, Zhou H, Suh K, Arcona S. Assessing the importance of predictors in unplanned hospital readmissions for chronic obstructive pulmonary disease. ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2015;7:37–51. DOI: 10.2147/CEOR.S74181
108. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JHM, Grenier PA et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers with Normal Spirometry. JAMA Internal Medicine. 2015;175(9):1539–49. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2735
109. Minasian AG, van den Elshout FJ, Dekhuijzen PR, Vos PJ, Willems FF, van den Bergh PJ et al. Serial pulmonary function tests to diagnose COPD in chronic heart failure. Translational Respiratory Medicine. 2014;2(1):12. DOI: 10.1186/s40247-014-0012-5
110. Güder G, Brenner S, Störk S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. European Journal of Heart Failure. 2014;16(12):1273–82. DOI: 10.1002/ejhf.183
111. Brenner S, Güder G, Berliner D, Deubner N, Fröhlich K, Ertl G et al. Airway obstruction in systolic heart failure – COPD or congestion? International Journal of Cardiology. 2013;168(3):1910–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.083
112. Gorelik I.L., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Functional and structural changes of the heart in chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. Pulmonology. 2010;1:100–5. [Russian: Горелик И. Л., Калманова Е. Н., Айсанов З. Р., Чучалин А. Г. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Пульмонология. 2010;1:100-5]

113. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. European Heart Journal. 2013;34(36):2795–807. DOI: 10.1093/eurheartj/eht192
114. Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm Shifts in Heart-Failure Therapy — A Timeline. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):989–91. DOI: 10.1056/NEJMp1410241
115. Lahousse L, Verhamme KM, Stricker BH, Brusselle GG. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet Respiratory Medicine. 2016;4(2):149–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00518-4
116. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What Is the Role of β-Adrenergic Signaling in Heart Failure? Circulation Research. 2003;93(10):896–906. DOI: 10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA
117. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, To T, Stanbrook MB, Upshur R et al. Cardiovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JAMA Internal Medicine. 2013;173(13):1175–85. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1016
118. Dong Y-H, Chang C-H, Gagne JJ, Hsu C-L, Lai M-S. Comparative Cardiovascular and Cerebrovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2016;36(1):26–37. DOI: 10.1002/phar.1684
119. Bermingham M, O'Callaghan E, Dawkins I, Miwa S, Samsudin S, McDonald K et al. Are beta2-agonists responsible for increased mortality in heart failure? European Journal of Heart Failure. 2011;13(8):885–91. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr063
120. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and Mortality in the Lung Health Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002;166(3):333–9. DOI: 10.1164/rccm.2110093
121. Ogale SS, Lee TA, Au DH, Boudreau DM, Sullivan SD. Cardiovascular Events Associated with Ipratropium Bromide in COPD. Chest. 2010;137(1):13–9. DOI: 10.1378/chest.08-2367
122. Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. Respiratory Research. 2015;16(1):65. DOI: 10.1186/s12931-015-0216-4
123. Verhamme KMC, Afonso ASM, van Noord C, Haag MD, Koudstaal PJ, Brusselle GGO et al. Tiotropium Handihaler and the risk of cardio- or cerebrovascular events and mortality in patients with COPD. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2012;25(1):19–26. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.10.004
124. D'Urzo T, Kerwin E, Chapman K, Decramer M, DiGiovanni R, D'Andrea P et al. Safety of inhaled glycopyrronium in patients with COPD: a comprehensive analysis of clinical studies and post-marketing data. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015;10:1599–612. DOI: 10.2147/COPD.S81266
125. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Gil EG, Caracta CF. Efficacy and Safety of a 12-week Treatment with Twice-daily Aclidinium Bromide in COPD Patients (ACCORD COPD I). COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2012;9(2):90–101. DOI: 10.3109/15412555.2012.661492
126. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. European Respiratory Journal. 2014;43(1):72–81. DOI: 10.1183/09031936.00033213
127. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. New England Journal of Medicine. 2016;374(23):2222–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385
128. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review with Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. Chest. 2016;149(5):1181–96. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646
129. White WB, Cooke GE, Kowey PR, Calverley PMA, Bredenbröker D, Goehring U-M et al. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD. Chest. 2013;144(3):758–65. DOI: 10.1378/chest.12-2332
130. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen N. Cardiovascular morbidity and the use of inhaled bronchodilators. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2008;3(1):163–9. PMID: 18488440
131. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen NR. Inhaled Corticosteroids and Mortality in COPD. Chest. 2006;130(3):640–6. DOI: 10.1378/chest.130.3.640
132. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. The Lancet. 2016;387(10030):1817–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1
133. Jara M, Lanes SF, Wentworth C, May C, Kesten S. Comparative Safety of Long-Acting Inhaled Bronchodilators: A Cohort Study Using the UK THIN Primary Care Database. Drug Safety. 2007;30(12):1151–60. DOI: 10.2165/00002018-200730120-00007
134. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. New England Journal of Medicine. 2008;359(15):1543–54. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800
135. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2008;177(1):19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC
136. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. New England Journal of Medicine. 2013;369(16):1491–501. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342
137. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results. Thorax. 2010;65(8):719–25. DOI: 10.1136/thx.2010.136077
138. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. Thorax. 2013;68(1):114–6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201275
139. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular Effects of β-Agonists in Patients with Asthma and COPD. Chest. 2004;125(6):2309–21. DOI: 10.1378/chest.125.6.2309
140. Bokeriya L. A., Zatevahin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Flebology. 2015;9 (4–2):1–52. [Russian: Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015;9(4-2):1-52.]
141. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator Use and the Risk of Arrhythmia in COPD. Chest. 2012;142(2):298–304. DOI: 10.1378/chest.10-2499
142. Shlyakhto E.V. Cardiology. National guide. 2-nd edition. -M.: GEOTAR-Media; 800 p. [Russian: Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. 2-е издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 800с]. ISBN 978-5-9704-2845-0
143. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac Arrhythmias during Theophylline Toxicity. Chest. 1990;98(3):672–8. DOI: 10.1378/chest.98.3.672
144. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, Mizutani R, Rabe KF, Rennard SI et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. Respiratory Medicine. 2004;98(10):1016–24. PMID: 15481279

Обзор поступил 05.07.18 (Received 05.07.18)