

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Д.Ю. Рузанов¹, Е.И. Давидовская², А.А. Плешко³, Е.А. Григоренко³, И.В. Буйневич¹

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь¹

ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь²

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь³

E-mail: druzanoff@mail.ru

УДК 616.24-002.2-036.12:616.1-092

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидная патология, кардиоваскулярный риск, биомаркеры системного воспаления, терапия коморбидных состояний.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Д.Ю. Рузанов, Е.И. Давидовская, А.А. Плешко, Е.А. Григоренко, И.В. Буйневич. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические механизмы коморбидности и фармакологические взаимодействия. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 2, С. 1074–1084.

В публикации представлен краткий обзор наиболее значимых патогенетических и патофизиологических механизмов, которые помогут объяснить феномен коморбидности хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и кардиоваскулярной патологии, рассмотрены возможности потенциального влияния рекомендуемой терапии ХОБЛ на риски и течение болезней системы кровообращения с позиции доказательной медицины. Показано, что ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют единые факторы риска, общие патогенетические механизмы, однонаправленные патофизиологические процессы, схожие клинические симптомы и действуют синергетически в отношении

неблагоприятных событий и исходов, что позволяет отнести подобное сочетание к категории коморбидной патологии. Представлены результаты проведенных рандомизированных клинических исследований и метаанализов, продемонстрировавшие, что в настоящее время ни одно руководство по ХОБЛ не содержит детальных клинических рекомендаций по оценке кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов, а также недостаточно руководящих указаний по лечению ХОБЛ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией или наоборот. С точки зрения международного опыта обосновано, что коморбидная патология ХОБЛ и ССЗ не должна рассматриваться изолировано друг от друга.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR DISEASES: PATHOGENETIC MECHANISMS OF COMORBIDITY AND PHARMACOLOGICAL INTERACTIONS

D.Yu. Ruzanov¹, E.I. Davidovskaya², A.A. Pleshko³, E.A. Grigorenko³, I.V. Buynevich¹

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus¹

Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus²

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus³

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, comorbid pathology, cardiovascular risk, biomarkers of systemic inflammation, therapy of comorbid conditions.

FOR REFERENCES. D.YU. Ruzanov, E.I. Davidovskaya, A.A. Pleshko, E.A. Grigorenko, I.V. Buynevich. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: pathogenetic mechanisms of comorbidity and pharmacological interactions. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 2, pp. 1074–1084.

The publication provides a brief overview of the most significant pathogenetic and pathophysiological mechanisms that will explain the phenomenon of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular pathology (CVD). Moreover, in this review is considered the potential impact of the recommended treatment of COPD on the risks and course of cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. It has been shown that COPD and cardiovascular diseases share single risk factors, common pathogenetic mechanisms, unidirectional pathophysiological processes, similar clinical symptoms and

effects synergistically with respect to adverse events and outcomes, which allows us to attribute this combination to category of comorbid pathology. The presented results of randomized clinical trials and meta-analyses demonstrate that currently no COPD guidelines contain detailed clinical recommendations for assessing cardiovascular risk in this category of patients, nor are there enough guidelines for the treatment of COPD in patients with cardiovascular disease or vice versa. In terms of international experience, it is substantiated that the comorbid pathology of COPD and CVD should not be considered isolated from each other.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой многокомпонентное респираторное заболевание, характеризующееся хроническим необратимым ограничением воздушного потока, выраженной локальной воспалительной реакцией легких и признаками системного воспаления [1]. ХОБЛ может быть одним из ряда хронических и/или острых заболеваний, присутствующих у одного человека [2]. Наибольшее медико-социальное значение при обсуждении проблемы коморбидности придается сочетанию ХОБЛ и различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Они имеют единые факторы риска, общие патогенетические механизмы, однонаправленные патофизиологические процессы, схожие клинические симптомы и действуют синергетически, что позволяет отнести подобное сочетание к категории коморбидной патологии [3, 4].

На сегодняшний день наиболее убедительный систематический обзор с метаанализом результатов крупных международных исследований продемонстрировал, что риск развития ССЗ (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости сердца, легочная эмболия и легочная гипертензия) увеличивается до пяти раз у пациентов, страдающих ХОБЛ [5], а частота встречаемости ССЗ у данной категории пациентов составляет от 14,0% до 33,1% [6].

Распространенность ХОБЛ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) варьирует от 11,2% до 52,4% в США и от 9% до 41% в Европе [5]. Несмотря на высокую частоту встречаемости данной коморбидности, уже ни одно поколение врачей избегает применения β_2 -агонистов при ССЗ и испытывает мифический страх использования β -блокаторов (ББ) у пациентов с ХОБЛ, ориентируясь на относительные противопоказания к их назначению, регламентированные клиническими руководствами и инструкциями по применению отдельных лекарственных средств. Данное обстоятельство достаточно для обоснования необходимости детального изучения современных исследований и руководств по диагностике и персонализированному лечению сочетания ХОБЛ и ССЗ.

В опубликованной статье коллективом авторов, состоящим из врачей-пульмоноло-

гов, кардиологов и терапевтов, представлен краткий и систематизированный обзор наиболее значимых патогенетических и патофизиологических механизмов, объясняющих особенности феномена коморбидности при ХОБЛ и ССЗ, а также возможности потенциального взаимного влияния терапии ХОБЛ на риски и течение ССЗ с позиции доказательной медицины.

Коморбидная патофизиология ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний

ХОБЛ как заболевание с прогрессирующим хроническим течением имеет длительное малозаметное и/или бессимптомное развитие, а также системные проявления [1]. Наиболее частой причиной развития данной патологии является постоянное и продолжительное воздействие сигаретного дыма или других раздражителей, приводящее к обструкции дыхательных путей и легочной гиперинфляции.

Диастолическая и систолическая дисфункция правого (ПЖ) и левого желудочков характерны для пациентов, имеющих ХОБЛ. Дисфункция ПЖ является следствием деформации паренхимы легких и гипоксической вазоконстрикции, приводящей к повышению сопротивления легочных сосудов [7]. Дилатация и гипертрофия ПЖ как результат легочной гипертензии приводят к смещению межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка, нарушая его наполнение, снижая ударный объем и сердечный выброс. Хроническая гипоксия влияет на сосуды малого круга кровообращения посредством рефлекторной вазоконстрикции, гиперплазии и ремоделирования легочных артерий [8]. Таким образом, наличие гипоксии, гиперинфляции в легких, вторичный эритроцитоз и снижение общей площади эндотелия легочных сосудов при ХОБЛ приводят к формированию непреодолимой связи кардиоваскулярной патологии и легочной гипертензии.

Считается, что повторное и циклическое повышение нагрузки на миокард желудочков сердца у пациентов с ХОБЛ является одним из механизмов, ответственных за симпатическую активацию, а также способствует задержке натрия и жидкости, развитию арте-

риальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка. Чем выше степень исходной дисфункции ПЖ, тем выше гемодинамическая значимость формирующейся сосудистой нагрузки [9].

Схематически патогенетические, патофизиологические и клинические механизмы коморбидности представлены на рисунке 1.

Хроническое воспаление при ХОБЛ

Помимо ранее описанной и достаточно хорошо изученной коморбидной модели патогенеза ХОБЛ и ССЗ, основанной на изменениях легочной и системной гемодинамики, появляется все больше доказательств роли местного и системного воспаления в разви-

тии и прогрессировании данной патологии [10]. Воспалительный ответ при ХОБЛ основан как на врожденном, так и адаптивном иммунитете, имеет определенную гетерогенность и вариабельность, что приводит как к развитию эмфиземы с паренхиматозной деструкцией, так и к хроническому бронхиту преимущественно на уровне мелких дыхательных путей [11]. Современные исследования продемонстрировали, что наличие персистирующего хронического воспаления связано с худшим прогнозом и в шесть раз более высокой смертностью по сравнению с пациентами с низким воспалительным профилем [1]. Воспаление при ХОБЛ имеет необратимый характер и прогрессирует с течением времени, несмотря на устранение

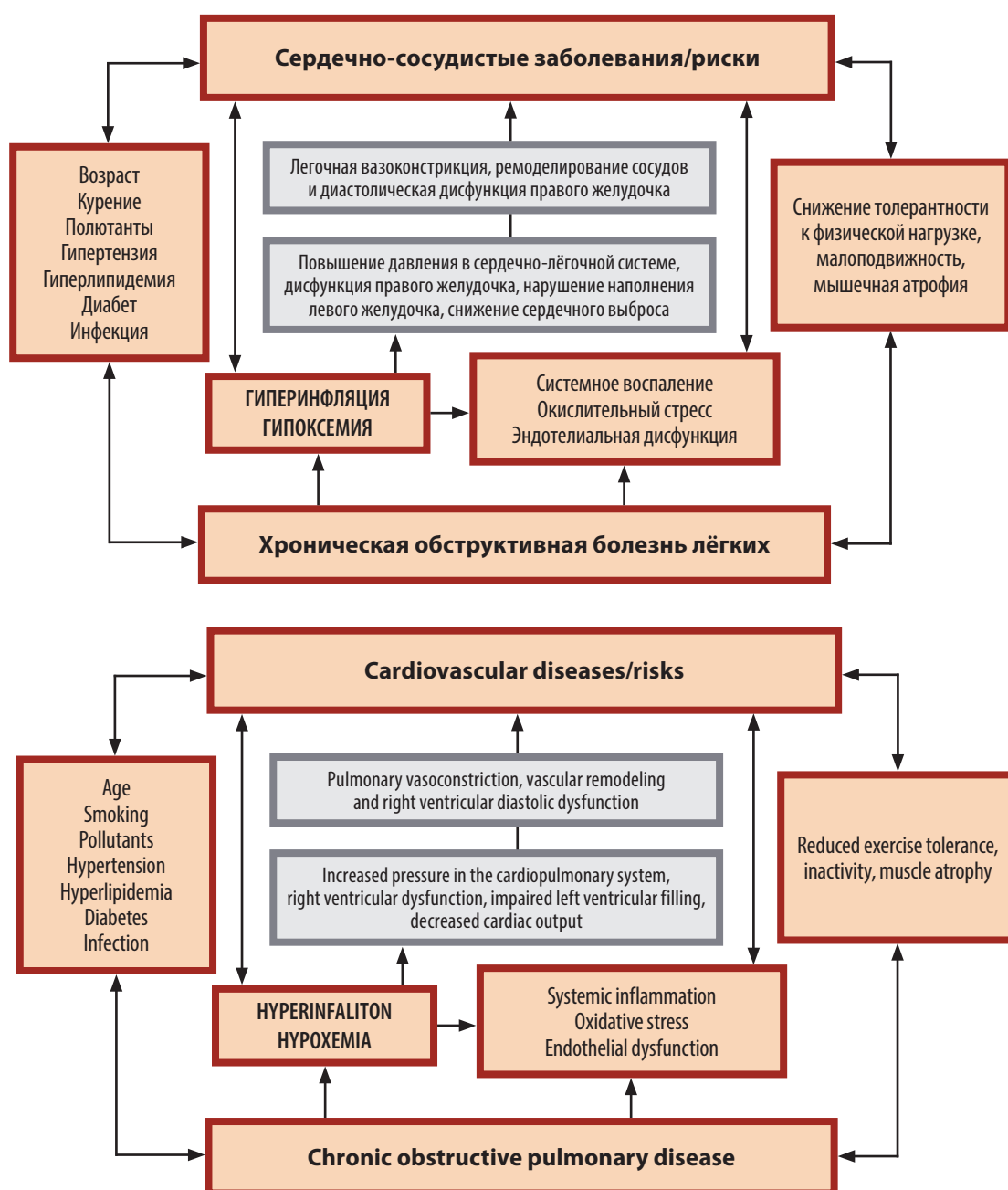


Рисунок 1. Механизмы коморбидности хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний

Figure 1. The mechanisms of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular diseases

курения или других повреждающих факторов окружающей среды [12]. Так Lee и др. аргументированно обосновывают теорию, согласно которой эмфизема легких, в первую очередь, является аутоиммунной патологией, характеризующейся наличием антител против эластина и активацией Т-хелперов 1 типа (Th1) [13].

Еще одно направление молекулярно-генетических исследований открыло дополнительное звено в патогенезе прогрессирования ХОБЛ, продемонстрировав важность респираторного дисбактериоза при данной патологии [14, 15, 16]. Показано, что наиболее типичными патогенными бактериями, выделенными из бронхиального дерева пациентов с ХОБЛ, являются *Haemophilus influenzae*. Данный бактериальный агент активирует Th1 бронхиального дерева и паренхимы легких, протеазы и оксидантный стресс. Формируется порочный круг воспаление-инфекция-воспаление-инфекция, а частые обострения и наличие коморбидности ускоряют прогрессирование ХОБЛ.

Биомаркеры при коморбидной патологии

В современных исследованиях определены клинические и биологические прогностические маркеры ХОБЛ и ССЗ, хотя их авторы отмечают, что сложно точно определить влияние каждого отдельного механизма на течение и прогрессирование взаимоотношающихся коморбидных патологических процессов [17].

Биомаркером системного воспаления ХОБЛ, ассоциированного с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца является С-реактивный белок. Мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и его N-концевой пептид (N-МНП) считаются ранними и наиболее чувствительными биомаркерами для диагностики ХСН при ХОБЛ и легочной

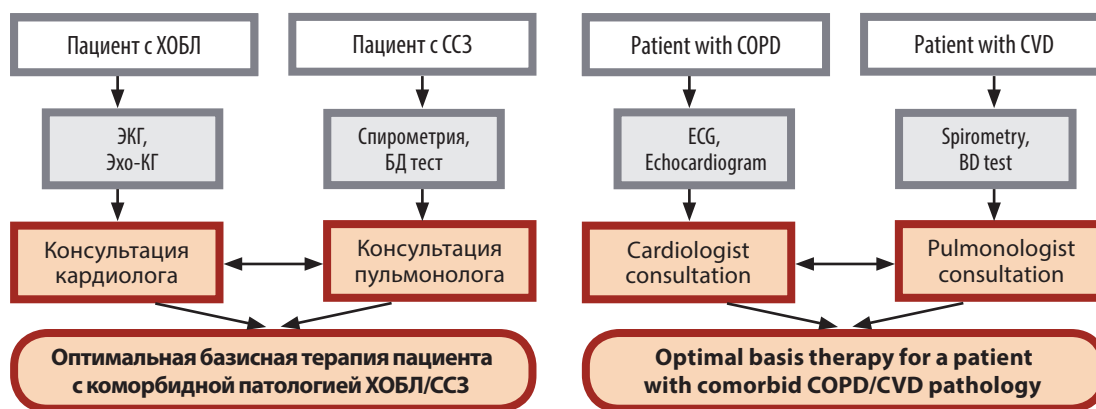
гипертензии. Существует сильная корреляционная связь между уровнем N-МНП, фракцией выброса левого желудочка, уровнем давления в легочной артерии и риском смертности у пациентов с ХОБЛ [18, 19].

Уровень тропонина повышен у 26,1% пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, и является независимым предиктором смертности, как при обострении данной патологии, так и вне обострения. Фактор роста эндотелия сосудов считается важным биомаркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ХОБЛ [20]. Сурфактантный белок D играет важную роль в иммунной и воспалительной регуляции в альвеолах, бронхах и коронарных артериях [17, 20].

Базовый алгоритм наблюдения за пациентами с коморбидной кардиореспираторной патологией

С учётом высоких рисков развития неблагоприятных событий при коморбидной кардиореспираторной патологии необходимо формирование настороженности врача, направленной, прежде всего, на выполнение основных исследований, позволяющих вовремя диагностировать коморбидность и внести соответствующие изменения в лечебно-реабилитационные мероприятия [17]. На рисунке 2 приводится базовый алгоритм наблюдения за данной категорией пациентов, который легко реализовать в условиях амбулаторных и стационарных организаций здравоохранения.

При обследовании пациентов с уже установленной коморбидностью должна быть выполнена оценка системного воспалительного статуса, респираторной функции и состояния сердечно-сосудистой системы. На рисунке 3 приведен алгоритм обследования пациентов с установленным диагнозом коморбидной ХОБЛ.



Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ – электрокардиограмма, Эхо-КГ – эхокардиография, БД тест – бронходилатационный тест

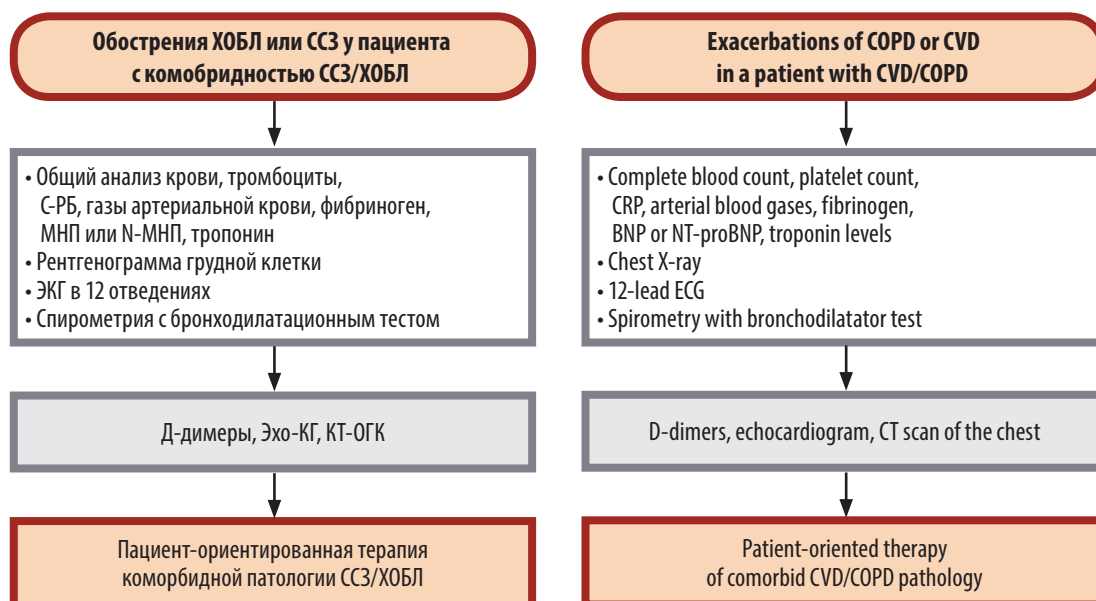
Note: COPD – chronic obstructive pulmonary disease, CVD – cardiovascular diseases, ECG – electrocardiogram, BD test – bronchodilator test

Рисунок 2. Базовый алгоритм наблюдения пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и сердечно-сосудистой патологией (адаптировано по S. Andre, 2019 [17])

Figure 2. Basic algorithm for monitoring patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases (adapted from S. Andre, 2019 [17])

Рисунок 3.
Базовый алгоритм
обследования
пациентов с ХОБЛ
и ССЗ (адаптировано
по S.Andre, 2019 [17])

Figure 3.
Basic algorithm
for examining patients
with COPD and CVD
(adapted from
S.Andre, 2019 [17])



Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, С-РБ – С-реактивный белок, МНП – мозговой натрийуретический пептид, N-МНП – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ЭКГ – электрокардиограмма, Эхо-КГ – эхокардиография, КТ-ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

Note: COPD – chronic obstructive pulmonary disease, CVD – cardiovascular diseases, BNP – brain natriuretic peptide, NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, ECG – electrocardiogram, CT scan – computed tomography scan

На сегодняшний день конкретные указания относительно того, когда и как выполнять данные функциональные кардиореспираторные исследования, отсутствуют. Алгоритм должен быть адаптирован к конкретному пациенту, а для этого врач-клиницист, будь то терапевт, врач общей практики, кардиолог или пульмонолог, должен понимать основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе острого обострения у пациента, имеющего сердечно-сосудистое заболевание, ХОБЛ, острую респираторную инфекцию или любой другой сопутствующий диагноз.

Лечение данной категории пациентов должно быть своевременным и интенсивным, особенно в период тяжелого обострения, недопустима потеря времени на выбор специализированного стационара или борьбу с проявлениями профессионального сепаратизма [19, 21]. И хотя в основе декомпенсации могут преобладать как изменения сердечно-сосудистой системы, так и респираторная патология, оба заболевания должны учитываться из-за выраженного патогенетического взаимоотягощения.

Влияние отдельных групп лекарственных средств на течение коморбидной патологии

Бронходилататоры. Бронходилататор потенциально проаритмическое лекарственное средство (ЛС). В ряде исследований сообщается о высокой частоте встречаемости тахикардий у пациентов с ХОБЛ, получав-

ших бронходилататоры, но крупные исследования UPLIFT и TIOSPIR не продемонстрировали увеличения частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне назначения данной группы ЛС [1]. У коморбидных пациентов, госпитализированных в период с 1996 по 2000 год, Macie и коллеги, используя базу данных Manitoba Health, обнаружили, что назначение бронхолитиков в связи с обострением ХОБЛ было связано с увеличением количества госпитализаций по поводу ССЗ. При этом, было показано, что назначение бронходилататоров во время обострения ХОБЛ сопряжено с большим относительным риском в группе пациентов с нераспознанными ССЗ, чем у лиц с диагностированной патологией [22].

Агонисты β_2 -адренорецепторов (Б2А). Длительно-действующие β_2 -агонисты (ДДБА). Хорошо известно, что использование салбутамола приводит к гемодинамическим изменениям вследствие повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы без активации барорецепторов [23], что вызывает увеличение сердечного выброса у спортсменов и общего сердечно-сосудистого риска, связанного с лечением агонистами β_2 -адренорецепторов.

Метаанализы использования ДДБА в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) демонстрируют, что данная комбинация имеет высокий профиль безопасности с точки зрения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с бронхиальной астмой [24]. Однако при ХОБЛ профиль безопасности

ДДБА не однозначен. Так результаты крупного популяционного когортного исследования, проведенного в г. Квебек (Канада), продемонстрировали, что у пациентов с изолированной и коморбидной ХОБЛ начало использования Б2А как короткого, так и длительного действия связано с увеличением риска развития сердечных аритмий [25]. Вероятность развития проаритмогенных эффектов, по-видимому, зависит от дозы Б2А и от того, является ли он полным или частичным агонистом β_2 -адренорецепторов [26]. Анализ данных когорты пациентов национального медицинского страхования Тайваня продемонстрировал, что назначение ДДБА связано с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение первых 30 дней терапии (ОШ 1,50, $p < 0,001$) по сравнению с группами пациентов, которым ДДБА не назначались или у которых использовались антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (ДДМА) [27]. Тем не менее, при длительном использовании ДДБА увеличения риска не отмечено. Так, метаанализ 24 рандомизированных клинических исследований, проведенный Xia и Wang, по оценке безопасности назначения ингаляционных ДДБА показал, что данные ЛС не увеличивают риск фатальных сердечно-сосудистых событий при ХОБЛ. Наоборот, в долгосрочных испытаниях ДДБА существенно снизили частоту развития сердечно-сосудистых катастроф, в то время, как различия между ингаляционными бронхолитиками и плацебо в краткосрочных испытаниях были не столь значительными [28].

Диффузные и обструктивные нарушения функции легких широко распространены у пациентов с ХСН, не имеющих хронического заболевания дыхательных путей [29]. Поэтому закономерно, что ингаляционные бронходилататоры могут рассматриваться в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью из-за их способности улучшать функцию легких, особенно при выявлении обструкции дыхательных путей любого генеза [30]. Применение ингаляционных Б2А у пациентов, имеющих бронхообструктивный синдром, на основании анализа уровня МНУП в динамике не было связано с прогрессированием ХСН и увеличением сердечно-сосудистой летальности [27].

У пациентов с обострением ХОБЛ развитие систолической дисфункции левого желудочка является патогенетически обоснованным и проявляется повышением уровня МНУП. Исследование Segreti A. и соавт. продемонстрировало, что Б2А короткого действия сальбутамол и ультра-ДДБА индакатерол вызывают быстрое снижение уровней МНУП у пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи по пово-

ду острого обострения ХОБЛ [31]. Вероятно, это обусловлено тем, что оба ЛС снижают гиперинфляцию, что приводит к уменьшению внутригрудного давления, снижению нагрузки на правый желудочек и диастолической дисфункции левого желудочка. Кроме того, ингаляционные ДДБА также могут оказывать непосредственное положительное влияние на легочную гемодинамику, в первую очередь снижая давление в легочной артерии, а также уменьшать частоту обострений ХОБЛ, каждое из которых непосредственно связано с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смертностью [27, 30].

Длительно действующие мускариновые антагонисты. Рандомизированные клинические исследования пациентов с ХОБЛ (в общей сложности наблюдалось 15 тысяч пациентов в течение года) продемонстрировали, что назначение тиотропия бромидом не связано с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [32]. При этом также не было получено данных о повышении риска urgentных сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с коморбидной кардиоваскулярной патологией [33].

Метаанализы оценки безопасности тиотропия бромидом, ингалируемого с помощью дозирующего устройства ХандиХалер по сравнению с использованием Респимата, демонстрируют отсутствие статистической разницы между группами пациентов, использовавших данные устройства [34]. Однако в анализе с использованием совокупного ранжирования в отношении оценки вероятности развития серьезных нежелательных явлений отдаётся предпочтение лечению, при котором тиотропий доставляется устройством Респимат [35].

Комбинации бронхолитиков ДДБА/ДДМА. Сравнительно недавно начато использование ингаляционных лекарственных средств, содержащих как пролонгированный Б2А, так и антихолинергическое лекарственное средство в одном устройстве, которые рекомендуются как препараты выбора в лечении пациентов с ХОБЛ [1]. При этом риск развития сердечно-сосудистых событий, связанный с назначением сочетания бронходилататоров длительного действия, изучен достаточно полно. В исследовании «случай-контроль» с использованием базы данных Корейской службы анализа и оценки медицинского страхования не было получено значительных мультипликативных или аддитивных взаимодействий между ДДБА и ДДМА [27]. Кроме того, в исследовании CLAIM комбинация ДДБА/ДДМА индакатерол/гликопирроний существенно улучшала диастолические объемы левого и правого желудочка, длительность интервала QT, объем форсированного выдоха за 1с (ОФВ1) и индуцированную дефляцию легких по сравнению с плацебо [36].

В целом, рандомизированные клинические исследования не выявили увеличения сердечно-сосудистого риска при сочетании бронходилататоров длительного действия, хотя, нужно отметить, что данные исследования не были запланированы с целью изучения этого аспекта [37]. Анализ *real life* исследований первичной медицинской помощи указывает на то, что добавление второго бронходилататора длительного действия к существующему лечению ДДБА не связано с повышенным риском развития острого инфаркта миокарда, инсульта или аритмии через 1 год по сравнению с монотерапией, но риск развития ХСН увеличивается. Кроме того, риск развития ХСН увеличивался на 21% в когорте, из которой при проведении статистического анализа были исключены пациенты, имевшие хроническую сердечную недостаточность в анамнезе [38]. Причины данного повышения риска неизвестны и требуют дальнейших целенаправленных исследований. При сравнении же терапии ДДБА/ДДМА и ИГКС/ДДБА в ретроспективном обсервационном когортном исследовании сердечно-сосудистые события были менее частыми при лечении ДДБА/ДДМА, при этом значительных различий в риске цереброваскулярных событий не наблюдалось [39].

Метилксантин. Метилксантин входит в схемы лечения ХОБЛ [1], но имеет слишком узкое терапевтическое окно, их токсичность хорошо изучена и зависит от дозы ЛС [40]. Описанный проаритмический эффект сдерживает их широкое использование в качестве бронхолитика у пациентов, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [41]. Известно также потенциальное фармакокинетическое взаимодействие метилксантинов с варфарином и дигоксином [40]. Широко обсуждались исследования противовоспалительных свойств теофиллина у пациентов с ХОБЛ [42, 43], однако рандомизированные клинические исследования в отношении их безопасности и отдаленных клинических результатов у коморбидных пациентов не проводились.

Ингаляционные глюкокортикостероиды. ИГКС не используются в качестве монотерапии у пациентов с ХОБЛ. Влияние глюкокортикостероидов на системное воспаление [44, 45] и сердечно-сосудистую систему [46] неоднозначно. Системные кортикостероиды, с одной стороны, способствуют прогрессированию атерогенеза, с другой, могут способствовать уменьшению внутрисосудистого воспаления [47]. ИГКС способны блокировать локальный воспалительный процесс в бронхах, снижать высвобождение респираторных воспалительных медиаторов в кровотоке, уменьшая интенсивность системного воспаления, характерного для пациентов с ХОБЛ.

Поскольку воспаление является одновременно патогенетическим фактором эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, предполагается, что у пациентов с ХОБЛ ИГКС могут защитить кровеносные сосуды и снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Ключевым звеном патогенеза является возможность ингибирования ИГКС повышения уровня интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (TNF- α), матриксных металлопротеиназ и оксида азота. Более ранние исследования Huiart L. продемонстрировали, что только использование низких доз ИГКС связано со снижением риска острого инфаркта миокарда [48]. Последующий анализ европейского 3-летнего плацебо-контролируемого исследования EUROSCOP продемонстрировал, что ишемические сердечно-сосудистые события у курильщиков с легкой ХОБЛ, получавших будесонид в дозе 800 мкг, развивались значительно реже, чем при использовании будесонида в более высоких дозах [49]. Анализ еще одного 3-летнего исследования «TOwards a Revolution in COPD Health» (TORCH) показал, что фиксированная комбинация ДДБА/ИГКС оказывала кардиопротективный эффект [50]. Кроме того, исследование по изучению смертности и заболеваемости SUMMIT, охватившее более 16 тысяч пациентов со среднетяжелой ХОБЛ в сочетании с коморбидными ССЗ, достоверно продемонстрировало, что комбинация ИГКС/ДДБА негативно не повлияла на общую смертность или частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов [51].

Возможности терапии системного воспаления

Как уже упоминалось ранее, ХОБЛ и ССЗ имеют общие патогенетические механизмы: оксидативный стресс, системное воспаление и эндотелиальная дисфункция. Данное обстоятельство позволяет предположить, что ЛС с селективным противовоспалительным эффектом могут замедлить прогрессирование обоих заболеваний, снизить смертность, а также частоту обострений ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии [9, 18].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Патогенез ХОБЛ связан с индукцией провоспалительных медиаторов ренин-альдостерон-ангиотензиновой системой (РААС) [5]. АТ у пациентов с ХОБЛ стимулирует высвобождение IL-6, TNF- α и хемотаксического белка-1 моноцитов, кроме того через CD4 опосредованно вызывает повреждение легких. Посредством рецептора 1 типа (AT1) ангиотензин участвует в стой-

кой бронхоспастической реакции. Соотношение типов рецепторов к ангиотензину I и II (AT1/AT2) существенно увеличивается в участках циркулярного склероза, окружающего бронхиолы, что коррелирует с уменьшением ОФВ1 [52]. Таким образом, РААС у пациентов с ХОБЛ опосредованно через рецептор AT1 индуцирует стойкое системное воспаление, дисфункцию митохондрий, генерирование активных форм кислорода и оксидативный стресс. Получены данные, что ингибиторы АПФ и антагонисты рецептора AT1 способны блокировать провоспалительное действие ангиотензина II [53]. Подобные клинические исследования немногочисленны. Mortensen E. продемонстрировал, что длительное использование ингибиторов АПФ снижает смертность пациентов с тяжёлым обострением ХОБЛ [54], а Kim J. и Lee JK показали, что у пациентов с ХОБЛ использование ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов AT II связано со значительным снижением частоты развития пневмоний, в том числе тяжелых [55].

Противоречивы данные по использованию отдельных ингибиторов АПФ: так использование эналаприла повышало толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ, а прием фозиноприла в течение 3 месяцев не улучшал функцию четырехглавой мышцы и физическую активность пациентов с ХОБЛ [56]. Таким образом, на сегодняшний день убедительных доказательств необходимости назначения данных лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, не существует.

Статины. Фармакологические плейотропные эффекты статинов, антиоксидантные, системные противовоспалительные и иммуномодулирующие, теоретически совпадают с патогенетическими звеньями развития ХОБЛ [52]. Клинические исследования наглядно демонстрируют повышение толерантности к физической нагрузке пациентов с ХОБЛ с изначально высокими исходными уровнями СРБ при условии его снижения на фоне лечения статинами [57]. Основной патогенетический механизм, с помощью которого статины могут использоваться для лечения пациентов с ХОБЛ, включает ингибирование мевалоната и метаболитов мевалонатного пути и(или) ГТФ-азы, что опосредованно влияет на клетки респираторного и системного воспаления, включая эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, тучные клетки, Т-клетки и дендритные клетки [52], а также предотвращает повреждающие эффекты липополисахаридов в респираторном тракте [58]. В ряде рандомизированных клинических исследований показано, что длительное использование статинов ассоциировано со снижением смертности у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ [54].

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности симvastатина в профилактике обострений ХОБЛ (STATCOPE) среднее число острых обострений на пациента в год было одинаковым в группах симvastатина и плацебо [59]. Кроме того, в рандомизированном клиническом исследовании «Смертность и воспаление при ХОБЛ» (COMIC) использование статинов не было связано со временем до первой госпитализации по поводу обострения ХОБЛ или внебольничной пневмонии, а также не продемонстрировало пользы по снижению риска смертности от всех причин у данной категории пациентов [60]. Однако итальянские исследователи по результатам исследования GISSI-HF предположили, что коморбидные пациенты с «фенотипом системного воспаления» имеют преимущества в случае приема статинов [61]. Исследование RODEO продемонстрировало, что прием розувастатина 10 мг однократно ежедневно в течение 12 недель у пациентов со стабильной ХОБЛ, не имеющих регламентированных показаний для терапии статинами, существенно снизил уровень в сыворотке крови маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции [62].

Блокаторы β -адренорецепторов. Исследовательской группой Khan M. было выдвинуто предположение о том, что одновременная стимуляция β_2 -адренорецепторов и блокада β_1 -адренорецепторов может быть эффективна для активации мезенхимальных стволовых клеток миокарда, что может рассматриваться как инновационный терапевтический подход для лечения застойной ХСН [63]. Rutten F.H. и коллеги установили, что у пациентов с ХОБЛ снижение симпатического тонуса и активация β_2 -адренорецепторов в легких проявляется положительными респираторными эффектами. Длительное использование β -адреноблокаторов может активировать β_2 -адренорецепторы в легких и, таким образом, снизить потребность в β_2 -агонистах [64, 65].

Метаанализ 15 когортных исследований по использованию β -адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ показал, что данные лекарственные средства приводят к снижению смертности и частоты обострений ХОБЛ, при этом более значительному, чем любая базисная ингаляционная терапия [66]. Наблюдения за пациентами с ХОБЛ, использующими β -адреноблокаторы и длительную кислородотерапию противоречивы. Так проспективное исследование в Швеции демонстрирует, что β -адреноблокаторы снижают выживаемость у пациентов с тяжелой кислород-зависимой ХОБЛ [67], а результаты многоцентрового наблюдения когорты курьельщиков COPD Gene продемонстрировали, что использование в комплексной терапии

β-адреноблокаторов связано со значительным снижением частоты обострений тяжелой ХОБЛ у пациентов на фоне длительной кислородотерапии [68]. Кроме того, в группе у коморбидных пациентов с ХОБЛ, принимавших β-адреноблокаторы после перенесенного инфаркта миокарда, была существенно более низкая смертность от всех причин по сравнению с пациентами, не получавшим β-адреноблокаторы. Однако позитивные эффекты данной группы лекарственных средств при коморбидной ХОБЛ и ССЗ менее выражены у пожилых пациентов и при тяжелом течении респираторной патологии [69].

До сих пор отсутствует полное понимание, какие конкретно фармакологические свойства β-адреноблокаторов делают их высоко эффективными у пациентов с коморбидной патологией сердца и бронхолегочной системы, и действительно ли позитивные клинические эффекты обусловлены тем, что ряд β-адреноблокаторов обладает также и свойствами агонистов β-адренорецепторов [52]. Ряд исследователей считают, что существенные различия в частоте острых обострений ХОБЛ в зависимости от наличия либо отсутствия кардиоселективности β-адреноблокаторов отсутствуют [64]. Хотя существуют доказательства того, что биспролол как кардиоселективный β-адреноблокатор снижает частоту обострений и тяжесть течения ХСН и/или ХОБЛ в сравнении неселективным β-адренергическим и α₁-адренорецепторным блокатором карведилолом [68].

У ряда β-адреноблокаторов имеется так называемая внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА), определяемая как способность адреноблокатора частично стимулировать подавляемые им β-рецепторы, что уменьшает нежелательные реакции. Например, β-адреноблокаторы с ВСА в меньшей степени влияют на частоту сердечных сокращений, а если данная величина исходно низкая, то могут ее повысить, а также увеличить сопротивление дыхательных путей как в покое, так и во время физической нагрузки [52]. Данный эффект согласуется с результатами исследований, в которых было показано, что β-адреноблокаторы с ВСА не вызвали усиления ответа β₂-агониста, которое было характерно для β-адреноблокаторов без ВСА. Поскольку лекарственные средства с ВСА обладают меньшим кардиопротективным эффектом, чем β-адреноблокаторы без ВСА, их использование в клинической практике обоснованно ограничено [52]. В недавнем обзоре предлагаются потенциальные пути решения вопроса применения β-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ: необходимо разрабатывать высокоселективные β₁-адреноблокаторы или использовать лекарственные средства, снижающие частоту сердечных сокращений, такие как ивабрадин,

при условии проведения масштабных рандомизированных клинических исследований, доказывающих их эффективность и безопасность [70].

Лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов. Активация тромбоцитов наблюдается у пациентов как со стабильным течением, так и с обострением ХОБЛ [71]. Соответственно можно предположить, что лекарственные средства, угнетающие агрегацию тромбоцитов, могут быть эффективны у пациентов с ХОБЛ и ССЗ, поскольку тромбоцитоз связан с повышенной смертностью при ХОБЛ, а также ожидать положительный эффект при легочной гипертензии у коморбидных пациентов [72].

Средний объем тромбоцитов, как показатель активации тромбоцитов, коррелирует с более высоким риском развития атеротромботических событий у пациентов с ХОБЛ, и увеличивается у пациентов с более тяжелой ХОБЛ и при обострении заболевания. Сегодня тромбоциты не следует рассматривать только как компоненты крови, участвующие в восстановлении поврежденных кровеносных сосудов. Они также являются провоспалительными клетками, которые играют ключевую роль в активации клеточного воспаления при ХОБЛ и ССЗ [73].

Несмотря на существующие предположения, использование антиагрегантов у пациентов с ХОБЛ является спорным. Мета-анализы позволили сделать заключение о том, что антиагрегантная терапия способствует снижению смертности от всех причин у пациентов с ХОБЛ, независимо от наличия коморбидности в отношении ССЗ, улучшает выживаемость лиц с тяжелой ХОБЛ на фоне длительной кислородотерапии, а также пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ в течение года наблюдения [73, 74]. Другие исследователи пришли к выводу, что у пациентов с ХОБЛ, принимавших двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрель), наблюдалась более низкая лекарственная чувствительность в сравнении с пациентами без ХОБЛ [75]. Также было высказано предположение, что системное воспаление при ХОБЛ влияет как на функцию тромбоцитов, так и на лекарственную чувствительность к антитромбоцитарной терапии [76].

Прекращение курения. Отказ от курения как рекомендация для пациентов с ХОБЛ присутствует во всех основных руководствах [1]. Однако, может ли прекращение курения снизить интенсивность системного воспаления, пока неизвестно. Установлено, что курение не является основной причиной системного воспаления у пациентов с уже существующей ХОБЛ. Повышенные уровни маркеров воспаления были обнаружены и у экс-курильщиков с ХОБЛ [16]. Факторы,

влияющие на воспаление при ХОБЛ после прекращения курения, точно не установлены [12]. У пациентов с курением в анамнезе рассматривается роль аутоиммунитета внедренных частиц табачного дёгтя и элементов тяжелых металлов [77].

Закключение

Таким образом, в настоящее время ни одно руководство по ХОБЛ не содержит детальных клинических рекомендаций по оценке кардиоваскулярного риска у пациентов

с ХОБЛ, также недостаточно руководящих указаний по лечению ХОБЛ у пациентов с ССЗ или наоборот. Совершенно очевидно, что коморбидная патология ХОБЛ и ССЗ не должна рассматриваться изолировано друг от друга.

В Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких 2019 года отмечается, что своевременная диагностика и адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний может снизить смертность у пациентов с ХОБЛ и уменьшить госпитализацию из-за обострений данной патологии [1].

REFERENCES

- Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Criner G.J., Frith P., Halpin D.M.G., Han M., Varela M.V.L., Martinez F., de Oca M.M., Papi A., Pavord I.D., Roche N., Sin D.D., Stockley R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Vogelmeier C. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 report)* [electronic resource]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30846476/>. (accessed 28.11.2016).
- Akker M., Buntinx F., Kottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract*, 1996, vol. 2, pp. 65-70.
- Bhatt S.P., Dransfield M.T. AECOPD: acute exacerbations of chronic obstructive cardiopulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, vol. 188, no. 9, pp. 1046-1048.
- Ording A.G., Sorensen H.T. Concepts of comorbidities, multiple morbidities, complications, and their clinical epidemiologic analogs. *Clin Epidemiol*, 2013, vol. 1, no. 5, pp. 199-203.
- National Guideline Centre. *Multimorbidity: clinical assessment and management: assessment, prioritisation and management of care for people with commonly occurring multimorbidity (NICE guideline NG56)* [electronic resource]. London, National Institute for Health and Care Excellence, 2016. 446 p. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng56/evidence/full-guideline-pdf-2615543103.
- Mesquita R., Franssen F.M., Houben-Wilke S., Uszko-Lencer N.H.M.K., Vanfleteren L.E.G.W., Goertz Y.M.J., Pitta F., Wouters E.F.M., Spruit M.A. What is the impact of impaired left ventricular ejection fraction in COPD after adjusting for confounders? *Int J Cardiol*, 2016, vol. 225, pp. 365-370.
- Falk J.A., Kadiev S., Criner G.J., Scharf S.M., Minai O.A., Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, vol. 5, pp. 543-548.
- Stone I.S., Barnes N.C., James W.-Y., Midwinter D., Boubertakh R., Follows R., John L., Petersen S.E. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, vol. 193, no. 7, pp. 717-726.
- Forfia P.R., Vaidya A., Wiegers S.E. Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. *Pulm Circ*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 5-19.
- Saburova A.M., Nasyrdzhonova K.R., Sharipova K.Y., Kurbanova M.B. Features of free radical oxidation and metabolic activity of vascular endothelium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Avicenna Bull.*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 38-42.
- Choudhury G., MacNee W. Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions. *COPD*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 122-135.
- Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S., Woods R., Elliott W.M., Buzatu L., Cherniack R.M., Rogers R.M., Sciurba F.C., Coxson H.O., Paré P.D. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004, vol. 350, no. 24, pp. 2645-2653.
- Lee S.H., Goswami S., Grudo A., Song L.Z., Bandi V., Goodnight-White S., Green L., Hacken-Bitar J., Huh J., Bakaeen F., Coxson H.O., Cogswell S., Storness-Bliss C., Corry D.B., Kheradmand F. Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med*, 2007, vol. 13, no. 5, pp. 567-569.
- Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K., Freeman C.M., McCloskey L., Schmidt L., Young V.B., Toews G.B., Curtis J.L., Sundaram B., Martinez F.J., Huffnagle G.B. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 2, pp. e16384.
- Sze M.A., Dimitriu P.A., Suzuki M., McDonough J.E., Campbell J.D., Brothers J.F., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B., Hayashi S., Elliott W.M., Cooper J., Sin D.D., Lenburg M.E., Spira A., Mohn W.W., Hogg J.C. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, vol. 192, no. 4, pp. 438-445.
- Ruzanov D.YU., Voropaev E.V., Vorobey V.A., Mironova S.V., Osipkina O.V., Semanova L.N., Buynovich I.V., Zyat'kov A.A., Rubanik N.N., Bonda N.A. E' tiologicheskaya verifikatsiya obostreniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni le'gkih s ispol'zovaniem metodik molekulyarno-geneticheskogo opredeleniya gena 16S rRNA bakteriy i zasch'isch'e'nogo zabora materiala iz traheo-bronhial'nogo dereva [Etiological verification of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using methods of molecular genetic determination of the 16S rRNA gene of bacteria and protected sampling of material from the tracheo-bronchial tree]. *Problemy e' kologii i zdorov'ya*, 2019, vol. 60, no. 2, pp. 94-102. (in Russian).
- Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L., Dahl M., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*, 2013, vol. 309, no. 22, pp. 2353-2361.
- Cazzola M., Rogliani P., Matera M.G. Cardiovascular disease in patients with COPD. *Lancet Respir Med*, 2015, vol. 3, no. 8, pp. 593-595.
- Mit'kovskaya N.P. Ostraya serdechnaya nedostatochnost': e'pidemiologiya, faktory' riska, prognoz, diagnostika, lechenie i profilaktika [Acute heart failure: epidemiology, risk factors, prognosis, diagnosis, treatment and prevention]. *Neotlojnaya kardiologiya i kardiovaskulyarny'e riski*, 2018, vol. 2, no. 1, pp. 140-161. (in Russian).
- Ghoorah K., De Soya A., Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev*, 2013, vol. 21, no. 4, pp. 196-202.
- Wilchesky M., Ernst P., Brophy J.M., Platt R.W., Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest*, 2012, vol. 142, no. 2, pp. 298-304.
- Macie C., Wooldrage K., Manfreda J., Anthonisen N.R. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Chest*, 2006, vol. 130, no. 3, pp. 640-646.
- Kallergis E.M., Manios E.G., Kanaupakis E.M., Schiza S.E., Mavrikis H.E., Klapsinos N.K., Vardas P.E. Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans. *Chest*, 2005, vol. 127, no. 6, pp. 2057-2063.
- Ifthikhar I.H., Imtiaz M., Brett A.S., Amrol D.J. Cardiovascular safety of long acting beta agonist-inhaled corticosteroid combination products in adult patients with asthma: a systematic review. *Lung*, 2014, vol. 192, pp. 47-54.
- Canadian Lung Association. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A national report card* [electronic resource]. Available at: <https://www.lung.ca/copd>.
- Brook R.D., Anderson J.A., Calverley P.M., Celli B.R., Criner G.J., Denyer M.A., Magder S., Martinez F.J., Rajagopalan S., Vestbo J., Yates J., Newby D.E. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart*, 2017, vol. 103, no. 19, pp. 1536-1542.
- Wang M.T., Liou J.T., Lin C.W., Tsai C.-L., Wang Y.-H., Hsu Y.-J., Lai J.-H. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nested case-control study. *JAMA Intern Med*, 2018, vol. 178, no. 2, pp. 229-238.
- Kardos P., Worsley S., Singh D., Román-Rodríguez M., Newby D.E., Müllerová H. Randomized controlled trials and real-world observational studies in evaluating cardiovascular safety of inhaled bronchodilator therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, pp. 2885-2895.
- Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-acting bronchodilator initiation in COPD and the risk of adverse cardiopulmonary events: a population-based comparative safety study. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 1, pp. 60-67.
- Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur Respir J*, 2017, vol. 49, no. 5, pp. 1602245.
- Cazzola M., Segreti A., Facciolo F., Rogliani P., Matera M.G. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. *COPD*, 2015, vol. 12, no. 2, pp. 175-181.
- Singh S., Loke Y.K., Furberg C.D. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008, vol. 300, no. 12, pp. 1439-1450.
- Rodrigo G.J., Castro-Rodríguez J.A., Nannini L.J., Plaza Moral V., Schiavi E.A. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med*, 2009, vol. 103, no. 10, pp. 1421-1429.
34. Celli B., Decramer M., Kesten S., Liu D., Mehra S., Tashkin D.P., UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, vol. 180, no. 10, pp. 948-955.
 35. Nijiri T., Yamamoto K., Maeda H., Takeuchi Y., Funakoshi Y., Maekura R., Okumura M. Effects of inhaled tiotropium on left ventricular diastolic function in chronic obstructive pulmonary disease patients after pulmonary resection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, vol. 18, no. 3, pp. 206-211.
 36. Hohlfield J.M., Claussen J.V., Biller H., Berliner D., Berschneider K., Tillmann H.C., Hiltl S., Bauersachs J., Welte T. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med*, 2018, vol. 6, no. 5, pp. 368-378.
 37. Rothnie K.J., Connell O., Müllerová H., Smeeth L., Pearce N., Douglas I., Quint J.K. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, vol. 15, no. 8, pp. 935-946.
 38. Rodrigo G.J., Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*, 2014, vol. 146, no. 2, pp. 309-317.
 39. Samp J.C., Joo M.J., Schumock G.T., Calip G.S., Pickard A. S., Lee T.A. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in COPD patients treated with long-acting β_2 -agonist combined with a long-acting muscarinic or inhaled corticosteroid. *Ann Pharmacother*, 2017, vol. 51, no. 11, pp. 945-953.
 40. Barnes P.J. Theophylline. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, vol. 3, no. 3, pp. 725-747.
 41. Spina D., Page C.P. Xanthines and phosphodiesterase inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, vol. 237, pp. 63-91.
 42. Horita N., Miyazawa N., Kojima R., Inoue M., Ishigatsubo Y., Kaneko T. Chronic use of theophylline and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Bronconeumol*, 2016, vol. 52, no. 5, pp. 233-238.
 43. Barnes P.J. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, vol. 188, no. 8, pp. 901-906.
 44. Loke Y.K., Kwok C.S., Singh S. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*, 2010, vol. 35, no. 5, pp. 1003-1021.
 45. Williamson P.A., Menzies D., Clearie K.L., Vaidyanathan S., Lipworth B.J. Dose-response for inhaled fluticasone on airway and systemic inflammation in COPD. *Eur Respir J*, 2017, vol. 37, no. 1, pp. 206-209.
 46. Sin D.D., Lacy P., York E., Paul Man S.F. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, vol. 170, no. 7, pp. 760-765.
 47. Walker B.R. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol*, 2007, vol. 157, no. 5, pp. 545-559.
 48. Huiart L., Ernst P., Ranaoui X., Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J*, 2005, vol. 25, no. 4, pp. 634-639.
 49. Lofdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B., Boe J., Thorén A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J*, 2007, vol. 29, no. 6, pp. 1115-1119.
 50. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Paul W. J., Crim C., Willits L.R., Yates J.C., Vestbo J. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*, 2010, vol. 65, no. 8, pp. 719-725.
 51. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P.M.A., Celli B.R., Crim C., Martinez F., Yates J., Newby D.E. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10030, pp. 1817-1826.
 52. Matera M.G., Calzetta L., Rinaldi B., Cazzola M. Treatment of COPD: moving beyond the lungs. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, vol. 12, no. 3, pp. 315-322.
 53. Podowski M., Calvi C., Metzger S., Misono K., Poonyagariyagorn H., Lopez-Mercado A., Ku T., Lauer T., McGrath-Morrow S., Berger A., Cheadle C., Tuder R., Dietz H. C., Mitzner W., Wise R., Neptune E. Angiotensin receptor blockade attenuates cigarette smoke-induced lung injury and rescues lung architecture in mice. *J Clin Invest*, 2012, vol. 122, no. 1, pp. 229-240.
 54. Mortensen E.M., Copeland L.A., Pugh M.J., de Molina R.M., Restrepo M.I., Anzueto A. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res*, 2009, vol. 10, pp. 45. doi:10.1186/1465-9921-10-45
 55. Kim J., Lee J.K., Heo E.Y., Chung H.S., Kim D.K. The association of renin-angiotensin system blockades and pneumonia requiring admission in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, vol. 11, pp. 2159-2166. doi:10.2147/COPD.S104097
 56. Shrikishna D., Tanner R.J., Lee J.Y., Nataneek A., Lewis A., Murphy P.B., Hart N., Moxham J., Montgomery H.E., Kemp P.R., Polkey M.I., Hopkinson N.S. A randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibition for skeletal muscle dysfunction in COPD. *Chest*, 2014, vol. 146, no. 4, pp. 932-940.
 57. Lee T.-M., Lin M.-S., Chang N.-C. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am J Cardiol*, 2008, vol. 101, no. 4, pp. 530-545.
 58. Cazzola M., Calzetta L., Page C.P., Rinaldi B., Capuano A., Matera M.G. Protein prenylation contributes to the effects of LPS on EFS-induced responses in human isolated bronchi. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, vol. 45, no. 4, pp. 704-710.
 59. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D., Albert R.K., Bailey W.C., Casaburi R., Cooper Jr J.A.D., Curtis J.L., Dransfield M.T., Han M.K., Make B., Marchetti N., Martinez F.J., Niewoehner D.E., Scanlon P.D., Sciruba F.C., Scharf S.M., Sin D.D., Voelker H., Washko G.R., Woodruff P.G., Lazarus S.C., COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in severe COPD. *N Engl J Med*, 2014, vol. 370, no. 23, pp. 2201-2210.
 60. Citgez E., van der Palen J., Koehorst-Ter Huurne K., Movig K., van der Valk P., Brusse-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ Open Respir Res*, 2016, vol. 3, no. 1, pp.e000142.
 61. Rossi A., Inciardi R.M., Rossi A., Temporelli P.L., Lucci D., Gonzini L., Marchioli R., Tavazzi L. Prognostic effects of rosuvastatin in patients with co-existing chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: a sub-analysis of GISSI-HF trial. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, vol. 3, no. 44, pp. 16-23. doi:10.1016/j.pupt.2017.03.001.
 62. Neukamm A., Hoiseit A.D., Einvik G., Lehmann S., Hagve T.-Å., Søyseth V., Omland T. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial. *J Intern Med*, 2015, vol. 278, no. 1, pp. 59-67.
 63. Khan M., Mohsin S., Avitabile D., Siddiqi S., Nguyen J., Wallach K., Quijada P., McGregor M., Gude N., Alvarez R., Tilley D.G., Koch W.J., Sussman M.A. β -Adrenergic regulation of cardiac progenitor cell death versus survival and proliferation. *Circ Res*, 2013, vol. 112, no. 3, pp. 476-486.
 64. Rutten F.H., Hoes A.W. Chronic obstructive pulmonary disease: a slowly progressive cardiovascular disease masked by its pulmonary effects? *Eur J Heart Fail*, 2012, vol. 14, no. 4, pp. 348-350.
 65. Lin R., Peng H., Nguyen L.P., Dudekula N.B., Shardonofsky F., Knoll B.J., Parra Se., Bond R.A. Changes in β_2 -adrenoceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of β -blockers in a murine asthma model. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, vol. 21, no. 1, pp. 115-124.
 66. Du Q., Sun Y., Ding N., Lu L., Chen Y. β -blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 11, pp.e113048.
 67. Ekstrom M.P., Hermansson A.B., Strom K.E. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, vol. 187, no. 7, pp. 715-720.
 68. Bhatt S.P., Wells J.M., Kinney G.L., Washko Jr G.R., Budoff M., Kim Y.-I., Bailey W.C., Nath H., Hokanson J.E., Silverman E.K., Crapo J., Dransfield M.T., COPD Gene Investigators. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 1, pp. 8-14.
 69. Puente-Maestu L., Alvarez-Sala L.A., de Miguel-Diez J. β -blockers in patients with chronic obstructive disease and coexistent cardiac illnesses [electronic resource]. *COPD Res Pract*, 2015, vol. 1. Available at: <https://copdpr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40749-015-0013-y>.
 70. Baker J.G., Wilcox-beta-Blockers R.G., heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*, 2017, vol. 72, no. 3, pp. 271-276.
 71. MacLay J.D., McAllister D.A., Johnston S., Raftis J., McGuinness C., Deans A., Newby D.E., Mills N.L., MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*, 2011, vol. 66, no. 9, pp. 769-774.
 72. Malerba M., Olivini A., Radaeli A., Massimo Ricciardolo F.L., Cini E. Platelet activation and cardiovascular comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Res Opin*, 2016, vol. 32, no. 5, pp. 885-891.
 73. Harrison M.T., Short P., Williamson P.A., Singanayagam A., Chalmers J.D., Schembri S. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax*, 2014, vol. 69, no. 7, pp. 609-615.
 74. Cui H., Liu L., Wei Z., Wang D., Hu Y., Hu G., Fan L. Clinical value of mean platelet volume for impaired cardiopulmonary function in very old male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, vol. 54, no. 2, pp.e109-112.
 75. Campo G., Pavesini R., Pollina A., Tebaldi M., Ferrari R. On-treatment platelet reactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Thorax*, 2014, vol. 69, no. 1, pp. 80-91.
 76. Roversi S., Fabbri L.M., Sin D.D., Hawkins N.M., Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases: an urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, vol. 194, no. 11, pp. 1319-1336.
 77. Frago E., Andre S., Boleo-Tomé J.P., Areias J.P. V., Munha J., Cardoso J. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. *Rev Port Pneumol*, 2006, vol. 22, no. 2, pp. 101-111.