

На правах рукописи

Евдокимов Владимир Вячеславович

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С
КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

14.01.04 – «Внутренние болезни»
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Юшук Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

Агеев Фаил Таипович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела

Виллевалде Светлана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, служба анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, начальник службы; кафедра кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации института медицинского образования, заведующая кафедрой

Привалова Елена Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» декабря 2020 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.01, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России по адресу: 127473, г. Москва, ул.Делегатская д.20 стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru/>

Автореферат разослан _____ 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Лобанова Елена Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Во всем мире патология кардиопульмональной системы, приводящая к очень высокому риску сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и риску смерти, имеет важное медико-социальное значение. Особое внимание уделяется сочетанию ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которые приводят к синдрому взаимногоотягощения. В старших возрастных группах сочетание этих заболеваний достигает 62,5% (Карпов Ю.А. и соавт., 2012; Козиолова Н.А. и соавт., 2016; Мареев В.Ю. и соавт., 2017; Campo G. et al., 2015). Конечным этапом кардиопульмонального континуума является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), вплоть до терминального состояния, более чем в 50% случаев (Мареев В.Ю. и соавт., 2013; Авдеев С.Н. и соавт., 2017; McMurray J. et al., 2012; Testa G., 2017).

Активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (САС и РААС) на фоне прогрессирующей гипоксемии, снижения сократительной способности миокарда, повышения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) способствует развитию дисфункции эндотелия, расстройству сердечно-легочной гемодинамики, развитию процессов ремоделирования сердца, повышению давления в легочной артерии, ухудшению прогноза больных ХСН с ИБС в сочетании с ХОБЛ (Федотов П.А. и соавт., 2006; Чучалин А.Г. и соавт., 2016; Беленков Ю. и соавт., 2019; O'Kelly N. et al., 2012, Decramer M., Janssens W., 2013).

В последнее время особое внимание обращают на процессы ремоделирования сердца после перенесенного инфаркта миокарда, что определяет развитие ХСН и дальнейший прогноз заболевания. Под постинфарктным ремоделированием сердца подразумевают его структурно-функциональную перестройку с увеличением его размеров и геометрической формы (Бокерия Л.А. и соавт., 2004; Васюк Ю.А. и соавт., 2012; Sabit R. et al, 2010; Efirid J.T. et al, 2016). При постинфарктном кардиосклерозе на фоне гибели кардиомиоцитов начинают развиваться процессы раннего адаптивного ремоделирования, которые в дальнейшем приобретают характер дезадаптации с прогрессированием ХСН, еще больше ухудшая насосную функцию сердца. Современный взгляд на патогенетическую терапию ХСН заключается в понимании обратного развития процессов дезадаптивного моделирования сердца.

Диагностика ХСН ишемического генеза и ХОБЛ в отдельности не вызывает трудностей, однако, сочетание этих заболеваний требует более тщательного обследования и особого подхода при назначении медикаментозной терапии (Адашева Т.В. и соавт., 2016; Griffio R. et al, 2017).

До настоящего времени в литературе имеются единичные работы с малым числом наблюдений больных с сочетанной КПП, которые не позволяют полностью оценить структурно-функциональные изменения сердца, развитие легочной гипертензии и определить их место в общих процессах ремоделирования. Кроме того, нет исследований, посвященных адекватному выбору медикаментозной терапии у больных ХСН II-III функционального класса (ФК) с КПП (Чучалин А.Г. и соавт., 2015, Зафираки В.К. и соавт., 2015).

В настоящее время имеются четкие национальные и международные клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине, отдельно по ведению больных ХСН (Мареев В.Ю. и соавт., 2017) и больных ХОБЛ (GOLD-2017). Установлено, что при развитии и прогрессировании ХСН у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ важное значение имеет гипоксемия, приводящая к активации нейрогуморальных систем, гипертрофии и фиброзу сердца, системным воспалительным реакциям, с выделением провоспалительных цитокинов, дисфункции эндотелия (Kent B.D. et al., 2011; Lopez-Sanchez M. et al., 2013; Fudim M. et al., 2019). Доказаны положительные эффекты нейрогуморальной блокады при ХСН (иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов), у больных ХОБЛ доказана эффективность пролонгированной бронхолитической терапии (ДДАХ, ДДБА) (Айсанов З.Р. и соавт., 2017; Мареев В.Ю. и соавт., 2018).

К настоящему времени отсутствуют значимые публикации о влиянии блокаторов РААС (иАПФ, БРА), БАБ и пролонгированных бронхолитиков на течение ХСН у больных с КПП, структурные и функциональные параметры сердца, легочную вентиляцию, функциональную активность тромбоцитов, реологические свойства крови и качество жизни.

Цель исследования

Оптимизация лечения хронической сердечной недостаточности II-III функционального класса у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого и тяжелого течения (GOLD 2-3 степени тяжести ограничения воздушного потока) на основании комплексного изучения клинико-патогенетических аспектов её развития.

Задачи исследования

1. Изучить и провести сравнительный анализ клинико-функциональных характеристик больных хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса на фоне ишемической болезни сердца при отсутствии и наличии хронической обструктивной болезни легких 2-3 степени тяжести ограничения воздушного потока.

2. Определить клиническую эффективность, качество жизни больных на фоне различных схем комбинированной терапии с включением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сочетании с бета-адреноблокаторами (небивололом или карведилолом) и пролонгированными бронходилататорами.

3. Оценить влияние проводимой терапии на количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, суточный профиль артериального давления, показатели внутрисердечной гемодинамики, структурно-функциональное состояние сердца, степень легочной гипертензии и общее периферическое сосудистое сопротивление, состояние тромбоцитарного звена гемостаза, реологических свойств крови и липидного обмена.

4. Проанализировать динамику параметров функции внешнего дыхания на фоне различных схем терапии.

5. Сравнить эффективность различных схем терапии с включением бета-адреноблокаторов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и

продолжительных бронходилататоров: м-холинолитика (тиотропия бромид), β_2 -агониста (индакатерола) и их комбинации.

6. Исследовать эффективность длительной патогенетической терапии (18 месяцев) с включением блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокатора и продолжительных бронходилататоров на течение заболевания и прогноз.

7. Оценить безопасность и возможные побочные эффекты проводимой терапии.

Научная новизна исследования

Впервые были изучены особенности течения ХСН II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза с ФВЛЖ менее 45% в сочетании с ХОБЛ 2-3 степени тяжести ограничения воздушного потока, уточнено состояние внутрисердечной гемодинамики, показателей ремоделирования, систолической и диастолической функции правых и левых отделов сердца, выраженность ЛГ, функции внешнего дыхания (ФВД), толерантности к физической нагрузке по тесту с 6-минутной ходьбой (ТШХ), исследованы динамика безболевого ишемии миокарда (ББИМ) и суточный профиль АД с применением 24-часового бифункционального мониторинга АД и электрокардиограммы (ЭКГ), исследованы показатели агрегации тромбоцитов, вязкости крови и липидного спектра.

Впервые продемонстрирована эффективность включения в терапию ХСН у больных с КПП блокаторов РААС (иАПФ – эналаприла, БРА – лозартана) и БАБ (небиволола и карведилола).

Впервые у больных ХСН с КПП изучена эффективность продолжительных бронходилататоров тиотропия бромид и индакатерола, как в монотерапии, так и в их сочетании. Показана безопасность применения небиволола и карведилола в составе терапии, включающей продолжительные бронходилататоры с различными механизмами действия.

Впервые выявлена значительная положительная динамика клинического состояния, структурных и функциональных параметров, замедление процессов дезадаптивного ремоделирования сердца; улучшение показателей спирометрии, качества жизни больных ХСН II-III ФК с КПП при применении иАПФ или БРА, БАБ и продолжительных бронхолитиков: ДДБА и ДДАХ, особенно при их совместном применении.

Впервые показано улучшение тромбоцитарного звена гемостаза, реологических свойств крови при применении небиволола и карведилола в составе комплексной терапии больных ХСН с ИБС и ХОБЛ.

Впервые доказано, что длительное (18-месячное) применение комбинированной терапии с включением продолжительных бронходилататоров: тиотропия бромид, индакатерола и их комбинации, является эффективным, безопасным и приводит к улучшению прогноза больных ХСН с КПП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования показывают, что определение структурно-функционального состояния левого и правого желудочка является важным компонентом оценки процессов ремоделирования сердца и обеспечивает более адекватное прогнозирование течения ХСН у больных с ИБС и ХОБЛ.

Наиболее значимыми параметрами ремоделирования сердца являются объемные показатели ЛЖ и ПЖ, миокардиальный стресс (МС); их увеличение может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза, требующий проведения более активной терапии.

С целью патогенетического лечения больных ХСН II-III ФК с ИБС в сочетании с ХОБЛ 2-3 ст., можно применять блокаторы РААС и БАБ – небиволол или карведилол, с включением ДДАХ и ДДБА, а при недостаточном бронхолитическом эффекте - их комбинацию. При выявлении прогностически опасных ББИМ целесообразно назначать сочетание небиволола или карведилола с иАПФ или БРА с пролонгированными бронходилататорами. БРА не менее эффективно, чем иАПФ, предотвращают процессы ремоделирования сердца у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ, в большей степени уменьшая выраженность ЛГ.

Неселективный $\beta_{1,2}$ - и α_1 -адреноблокатор - карведилол предпочтительно назначать в сочетании с лозартаном, а не с иАПФ, и пролонгированными бронходилататорами с целью достижения оптимального органопротективного эффекта на сердечно-сосудистую систему (ССС), улучшения течения ХСН на фоне ХОБЛ и отсутствия негативного влияния на бронхообструкцию. При высоком уровне ОПСС преимущество имеет применение карведилола за счет дополнительного блокирования α_1 -адренорецепторов.

Используемые схемы терапии с включением небиволола и карведилола можно назначать больным ХСН с КПП с нарушением агрегационной активности тромбоцитов, реологических свойств крови и липидного обмена.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ХСН II-III ФК ишемического генеза с ХОБЛ 2-3 степени тяжести ограничения воздушного потока протекает в более тяжелой форме по сравнению с пациентами без ХОБЛ, что проявляется в более выраженных клинических патологических симптомах, снижении качества жизни, ухудшении структурно-функционального состояния левых и правых отделов сердца. Между параметрами внутрисердечной гемодинамики, структурно-функционального состояния сердца и степенью нарушения функции внешнего дыхания имеется тесная корреляционная взаимосвязь.

2. Наиболее информативными проявлениями дезадаптивного ремоделирования сердца являются: увеличение миокардиального стресса, объемных показателей сердца (левых и правых отделов) с развитием систолической и диастолической дисфункции. Степень изменения параметров ремоделирования желудочков сердца связана с выраженностью нарушения кардиопульмональных взаимоотношений.

3. Применение блокаторов РААС (иАПФ - эналаприла или БРА- лозартана) в комбинации с БАБ (небивололом или карведилолом), на фоне пролонгированных бронхолитиков (тиотропия бромид, индакатерола или их комбинации), в составе базисной терапии существенно повышает клинико-функциональные показатели у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ, замедляя прогрессирование ХСН и ХОБЛ и улучшая прогноз при длительной терапии.

4. Коррекция бронхообструктивного синдрома у больных ХСН и ХОБЛ при применении в составе терапии пролонгированных бронхолитиков является эффективной и безопасной.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена на межкафедральном заседании кафедры клинической функциональной диагностики, кафедры госпитальной терапии №1, кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России 25 декабря 2020 г.

Результаты исследований, изложенных в представленной диссертационной работе, доложены на Российских национальных конгрессах кардиологов (г. Москва, 2018 г.; г. Екатеринбург, 2019 г.), Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (г. Афины, 2014 г.; г. Севилья, 2015 г.; г. Флоренция, 2016 г.; г. Париж, 2017 г.; г. Вена, 2018 г.; г. Афины, 2019 г.), Конгрессах европейского общества кардиологов (г. Барселона, 2014 г.; г. Лондон, 2015 г.; г. Мюнхен, 2018 г.), Европейского конгресса специалистов по эхокардиографии (Австрия, г. Вена, 2019 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 41 печатная работа, в том числе - 27 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена обоснованностью исходных теоретических данных, обеспечена репрезентативным объемом выборки групп наблюдения, однородностью групп сравнения, строгим соблюдением дизайна, использованием современных, информативных клинико-функциональных, инструментальных и лабораторных методов исследования, с высокой степенью воспроизводимости, чувствительности и специфичности для диагностики ХСН у больных ИБС и ХОБЛ, а также длительностью наблюдения. Хранение полученных данных исследования проводилось с помощью персонального компьютера на основе программы Microsoft Office 2010. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартных статистических методик (Statistica 7.0).

Личный вклад

Автор самостоятельно проводил анализ современных российских и зарубежных источников литературы по теме диссертации, определил цель, задачи и составил план проведения исследования. Автором лично было проведено клиническое обследование 472 больных, вошедших в исследование; проводилась оценка качества жизни с применением опросников SGRQ и MLHFQ, mMRC, ШОКС, толерантности к физической нагрузке, показателей ФВД; осуществлялось суточное мониторирование АД (СМАД) с одновременной регистрацией ЭКГ, участвовал в проведении ЭхоКГ, исследованиях агрегации тромбоцитов, вязкости крови и липидного обмена. Автором лично проведена статистическая обработка и интерпретация полученных данных; сформулированы выводы и практические рекомендации. Доля автора в статьях, написанных в соавторстве, составляет не менее 90%.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделений терапевтического и кардиологического профиля ГКБ № 52 ДЗМ, включены в учебный процесс кафедры клинической функциональной диагностики лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 258 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 рисунком, 49 таблицами. Работа представлена введением, главами, содержащими обзор литературы, методологию и методы исследования, результаты собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы включает 192 отечественных и 193 зарубежных источников.

Связь темы диссертации с планом научных исследований

Диссертационное исследование выполнено по проблеме 17.00 и входит в план НИР МГМСУ им. А.И. Евдокимова (№ государственной регистрации 01200810737).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое, сравнительное, контролируемое исследование были включены 472 больных (362 мужчин и 110 женщин) с ХСН II-III ФК ишемического генеза, из них 385 больных страдали ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения от 40 до 75 лет (средний возраст составил $64,6 \pm 4,5$ лет).

Критериями включения в исследование были: мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет, причина развития ХСН - постинфарктный кардиосклероз, ХСН II-III ФК по NYHA, фракция выброса < 45% (по данным Эхо-КГ), ХОБЛ с ограничением воздушного потока 2-3 степени (среднетяжелого и тяжелого течения), легочный процесс вне обострения.

В исследование не включались больные с ХСН I и IV ФК (по NYHA); острым инфарктом миокарда (≤ 6 месяцев, предшествовавших включению в исследование); пороками сердца (врожденные или приобретенные); кардиомиопатиями (дилатационная или гипертрофическая); артериальной гипотензией (САД < 90 мм рт. ст.); злокачественной АГ; текущим обострением ХОБЛ; ХОБЛ с ограничением воздушного потока 1 и 4 степени; стенозом почечных артерий; клинически значимыми нарушениями функции печени, почек.

В случае соответствия показателей критериям включения и добровольного согласия больного участвовать в исследовании, подписывалась форма информированного согласия.

У включенных в исследование больных были выявлены сопутствующие заболевания: АГ 1-2 степени у 308 (65,3%), хронический тромбофлебит вне обострения (14,8%), дорсопатия позвоночника (57,8%), хроническая ишемия головного мозга I-II степени (42,8%).

У всех больных исходно проводились общепринятые клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, согласно стандартам ведения больных с ХСН, ИБС и ХОБЛ. Первую группу составили 87 больных, страдающих ХСН II-III ФК ишемического генеза, средний возраст $62,4 \pm 3,2$ лет, из них 70 (80,5%) были мужчины, 17 (19,5%) - женщины. Вторую группу составили 385 больных, имеющих ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ 2-3 степени ограничения воздушного потока, средний возраст $66 \pm 4,1$ лет, из них 292

(76%) - мужчины, 93 чел. (24%) - женщины. Исходно обе группы были сопоставимы по соотношению полов, средним величинам ФК ХСН, степени выраженности одышки, длительности ХСН, показателям ФВЛЖ. Однако у больных ХСН с КПП был старше возраст, выявлено большее число курильщиков, ИМТ более 30 кг/м², большая частота и степень выраженности АГ, большая частота приступов стенокардии, в основном II ФК, мерцательной аритмии, большой процент больных с ЧСС ≥ 90 в мин., отеками нижних конечностей, более выраженное снижение толерантности в пробе ТШХ и качества жизни, согласно опроснику MLHFQ и шкале оценке клинического состояния (ШОКС). Так, у больных с КПП ХСН была более тяжелой, показатели в баллах по ШОКС были существенно выше и значения носили достоверный характер ($p < 0,05$). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

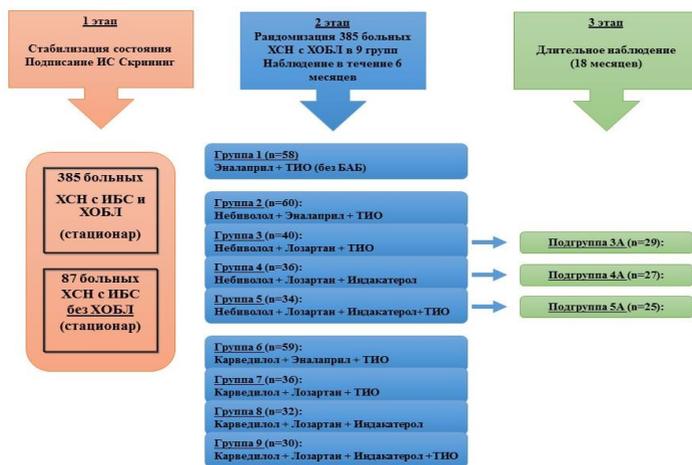


Рисунок 1. Дизайн исследования. (Примечание: ТИО – тиотропия бромид)

На втором этапе исследования 385 больных, страдающих ХСН II-III ФК с ИБС и ХОБЛ 2-3 ст. ограничения воздушного потока были распределены на 9 групп, в каждой из которых получали различные комбинации исследуемых препаратов, представленные в рисунке 1.

В работе использовались препараты компании «Берлин-Хеми/Menarini Pharma», Германия: эналаприл (Берлиприл) в таблетках по 10 мг, небиволол (Небилет) в таблетках по 5мг; карведилол (Акридилол, «Акрихин», Россия) в таблетках по 12,5 мг; лозартан (Козаар фирмы Мерк Шарм Доум, Великобритания-Нидерланды) в таблетках по 50 мг; тиотропия бромид (Спирива 18 мкг, через ханди-хайлер ингаляционно, «Берингер-Ингельхайм Фарма», Германия);, индакатерол (Онбрез бризхалер, «Новартис», Швейцария 150 мкг однократно, ингаляционно)

Кроме этого, по показаниям больные получали комплексную терапию ХСН согласно рекомендациям ОССН, включающая диуретики при синдроме задержки жидкости (фуросемид, торасемид, спиронолактон), пролонгированные нитраты при стенокардии, дезагреганты (аспирин, по показаниям), сердечные гликозиды (при наличии мерцательной

тахикардии). Характеристика больных при включении в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Признак	I группа (n=87) ХСН-ИБС	II группа (n=385) ХСН-ИБС иХОБЛ	pI-II
Возраст, лет	62,4±3,2	66,3±4,1	<0,05
Мужчины/Женщины, чел.	7/17	292/93	
Курильщики, чел. (%)	18 (21%)	335 (87%)	<0,05
Индекс курящего человека, пачко-лет	12,2±2,1	18,7±5,2	<0,05
ХСН II ФК, чел. (%)	56 (64%)	243 (63%)	>0,05
ХСН III ФК, чел. (%)	31 (36%)	142 (37%)	>0,05
Средняя величина ФК	2,5±0,12	2,68±0,45	>0,05
Одышка I степени, чел. (%)	34 (39%)	139 (36%)	>0,05
Одышка II степени, чел. (%)	53 (61%)	246 (64%)	>0,05
Средняя величина одышки	1,65±0,4	1,85±0,5	>0,05
Мерцательная аритмия, чел. (%)	25 (28,7%)	130 (34%)	<0,05
Приступы стенокардии, чел. (%)	19 (22%)	123 (32%)	<0,05
Прием ИГКС, %	-	88 (23%)	
ИМТ, кг/м ²	27,5±3,8	29,4±3,7	<0,05
ИМТ>30кг/м ² , чел. (%)	20 (23%)	140 (36%)	<0,05
АГ I-2ст., чел. (%)	50 (57%)	258 (67%)	<0,05
Слабость, утомляемость, чел. (%)	69 (79%)	385 (100%)	<0,05
Акроцианоз, чел. (%)	44 (50%)	277 (72%)	<0,05
Набухание шейных вен, чел. (%)	39 (52%)	270 (70%)	<0,05
Влажные хрипы в легких, чел. (%)	70 (80%)	315 (82%)	>0,05
ЧСС в покое >90, чел. (%)	69 (79%)	327 (85%)	<0,05
Гепатомегалия, чел. (%)	54 (62%)	285 (74%)	<0,05
Отеки нижних конечностей, чел. (%)	50 (57%)	339 (88%)	<0,05
ТШХ, м	330±42	305±45	<0,05
Средний балл по MLHFQ	57,2±7,1	67,9±5,6	<0,05
Средний балл по SGRQ	-	69,6±5,2	
ХОБЛ 2 ст. ограничения возд. потока, чел. (%)	-	231 (60%)	
ХОБЛ 3 ст. ограничения возд. потока, чел. (%)	-	154 (40%)	
Длительность ХСН, мес.	30,5±5,4	29,3±5,1	>0,05
ФВЛЖ, % (ФК II)	37,6±4,0	36,3±2,9	>0,05
ФВЛЖ, % (ФК III)	33,4±3,8	32,4±2,1	>0,05
Средняя ФВЛЖ, %	35,7±3,9	34,3±2,4	>0,05
ШОКС, баллов	6,4±0,4	7,9±0,6	<0,05

В целях базисной терапии ХОБЛ, дополнительно к длительнодействующим бронходилататорам, назначались ингаляционные глюкокортикоиды по показаниям в стабильно низкой дозе, по меньшей мере в течение 3 месяцев, предшествовавших исследованию, а также муколитики.

Доза Тиотропия бромиды составила 18 мкг ингаляционно в сутки (без титрования), индакатерола - 150 мкг ингаляционно однократно в сутки (без титрования). Эналаприл назначался в начальной дозе 5 мг в сутки однократно, с последующим титрованием до наибольшей переносимой дозы (целевой была доза 20 - 40 мг/сут). Лозартан назначался в начальной дозе 12,5 мг в сутки однократно, с целевой дозой 50 - 100 мг/сут. В связи с возможным усугублением бронхообструкции титрование БАБ начиналось с малых доз и проводилось медленно. Стартовая доза небиволола, назначаемого в стационарных условиях, составила 1,25 мг/сут, целевая - 5-10 мг в сутки. Стартовая доза карведилола - 3,125 мг/сут, целевая - 25-37,5 мг/сут. Во время титрования назначенных препаратов проводился контроль клинического состояния больных, АД, ЧСС, диуреза, отеков и показателей ФВД. Шаг увеличения дозы препаратов при титровании составил 2 недели, по истечении которых доза удваивалась. Период наблюдения составил 6 месяцев. Обследование пациентов производилось в момент включения в исследование (день 0), спустя 6 месяцев терапии (день 180) и на 3-ем этапе спустя 18 месяцев терапии (день 540, только для групп 3А, 4А, 5А).

Всем больным проводилось комплексное физикальное, лабораторное и инструментальное обследование.

Гемодинамические параметры. Исследование параметров центральной гемодинамики, функционального состояния миокарда, степени ЛГ проводилось с помощью эхокардиографа «Voluson 730 Expert» (GeneralElectric, США), трансторакальным доступом в М- и В-режимах, с применением доплерографии по стандартизированной методике. Определялись размеры сердечных камер: размер левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ), правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), конечно-диастолический (КДР), конечно-систолический размеры (КСР) ЛЖ, индексы конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (ИКДО и ИКСО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ), индекс массы миокарда (ИММ), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА), индекс сферичности в систолу и диастолу (ИС), систолический и диастолический миокардиальный стресс (МС), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), индекс относительной толщины (ИОТ) стенки ЛЖ и ПЖ, время изоволюметрического расслабления (IVRT) митрального и трикуспидального клапанов, время замедления потока (DT), отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А), степень передне-заднего укорочения желудочков (ΔS) (Васюк Ю.А., 2012).

Для сравнения использовались индексы массы миокарда, систолического и диастолического объемов, рассчитанные с учетом площади поверхности тела по формуле Дю-Буа.

СрДЛА определялась в покое при исследовании систолического кровотока через клапан ЛА в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования. При этом скорость и время транспульмонального кровотока позволяют определять среднее давление в ПЖ, соответствующее среднему давлению в ЛА.

Для верификации нормальных показателей ЭхоКГ для используемого прибора (Voluson 730 Expert) нами исследовалась группа лиц без сердечно-сосудистой патологии в количестве

21 человека.

Функция внешнего дыхания. Исследование проводилось с помощью спирометрии - с использованием портативной многофункциональной спирометрической системы «SpiroUSB» и компьютерной программы SpirometryPC (MicroMedical, Великобритания) с обязательной ежедневной калибровкой 3 литровым шприцем. Измерялись следующие объемы: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁), индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ); максимальная объемная скорость выдоха – на уровне 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) (Чучалин А.Г. и соавт., 2003). Согласно рекомендациям GOLD к критериям диагноза ХОБЛ отнесены: снижение ОФВ₁ менее 80% и индекс Генслера < 0,7.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) (Guyatt R. et al., 1985). Методика ТШХ удобна для применения в рутинной практике, т.к. не требует специального оборудования и позволяет объективизировать функциональный статус пациента.

Бифункциональное суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ проводилось с использованием монитора CardioTens («Медитек», Венгрия) осциллометрическим методом в течение 24 часов с интервалами 15 минут во время бодрствования, 30 минут в ночной период с целью уточнения профиля АД, выявления ишемических эпизодов, нарушений ритма.

Ишемия диагностировалась как последовательность изменений ЭКГ, включающих в себя горизонтальную или косонисходящую депрессию сегмента ST ≥ 0.1 мВ с постепенным началом и окончанием, длительностью не менее 1 минуты (Лупанов В.П., 2002, Макаров Л.М., 2008).

При анализе профиля АД нами оценивались среднесуточные показатели систолического (САД), диастолического (ДАД) АД, временной гипертонический индекс САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД, суточный индекс САД и ДАД (Пшеницин А.И., Мазур Н.А., 2007).

Качество жизни определялось с помощью опросников, разработанных как для больных с сердечно-сосудистыми (MLHFQ, ШОКС), так и с респираторными заболеваниями (SGRQ, mMRC): 1. **Миннесотский опросник для больных с сердечной недостаточностью** (Minnesota Livingwith Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)), адаптированный к использованию в России (Rector Th., 1992); 2. **Шкала оценки клинического состояния при ХСН** (в модификации Мареева В.Ю., 2000); 3. **Респираторный опросник Госпиталя Св.Георгия** (Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ)) (Kalinowski L. et al., 2003); 4. **Модифицированная шкала выраженности одышки** (modified Medical Research Councilscale - mMRC) (GOLD 2015).

Реологические свойства крови определяли с использованием вискозиметра ротационного типа АКР-2 (АОЗТ «Мелт», Россия) путем ее центрифугирования при различных скоростях сдвига (20, 100 и 200 об/с). Индекс агрегации эритроцитов вычисляли определением отношения вязкости при 20 с⁻¹ и 100 с⁻¹. Индекс деформируемости определяли, как отношение величин вязкости при 100 с⁻¹ и 200 с⁻¹.

Агрегационная активность тромбоцитов исследовалась по турбодиметрическому методу G. Born в модификации В.Г. Лычёва с вычислением суммирующего индекса по Howard и соавт. (Балуда В.П. и соавт., 1980), основанного на регистрации изменений светопропускания плазмы крови в богатой и бедной тромбоцитами плазме (спонтанно и под воздействием индуктора агрегации - аденозинфосфата (АДФ) в концентрации 2 мкМ ("Реанал", Венгрия)). Исследование проводили на фотоэлектроколориметре КФК-3-01 (ЗОМЗ, Россия). Суммарный индекс агрегации тромбоцитов (ИА) вычисляли по формуле: $ИА, \% = (ОП \text{ плазмы, богатой тромбоцитами} - ОП \text{ плазмы после агрегации}) / (ОП \text{ плазмы, богатой тромбоцитами} - ОП \text{ плазмы, бедной тромбоцитами}) \times 100 \%$.

Липидный спектр крови изучали на биохимическом автоанализаторе СА-400 (FurunoElectric, Япония) с применением реагентов DiaSys (Германия) определяли: триглицериды (ТГ), холестерин общий (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) вычисляли по формуле: $ЛПОНП = ТГ / 5$. Уровень ЛПНП определяли по формуле Фридвальда: $ЛПНП = ОХС - (ЛПВП + ТГ/5)$. После определения значений ОХС, ЛПНП и ЛПВП рассчитывали индекс атерогенности (ИА) (по Климову А.Г.), используя: $ИА = (ОХС - ЛПВП) / ЛПВП$.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ "STATISTICA 7,0" (StatSoft, США). Описание изучаемых параметров в группах производилось путём расчёта средних значений и стандартной ошибки. Парные групповые сравнения проводились непараметрическим методом Mann - Whitney и методом Вилкоксона. Различия считались достоверными при величине $p < 0,05$, высокодостоверными при $p < 0,01$. Корреляции между величинами рассчитывались параметрическим методом путем определения коэффициента корреляции Пирсона (r). Корреляция считалась положительной при положительных значениях r, отрицательной – при отрицательных значениях, слабой – при $r < 0,3$, средней – при $0,3 \leq r \leq 0,7$; сильной – при $r > 0,7$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В целях изучения особенностей развития ХСН у больных с КПП на 1-ом этапе больные были распределены на две группы (таблица 1). Первую группу составили 87 больных, страдающих ХСН II-III ФК ишемического генеза, вторую группу составили 385 больных, имеющих ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ 2-3 степени ограничения воздушного потока (среднетяжелого и тяжелого течения). Исходно обе группы были сопоставимы по соотношению полов, средним величинам ФК ХСН, степени выраженности одышки, длительности ХСН, показателям ФВЛЖ.

В результате проведенного исследования было установлено, что ХСН II-III ФК ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ 2-3 степени ограничения воздушного потока протекала в более тяжелой форме, интегральный показатель качества жизни в баллах по ШОКС были существенно выше и носил достоверный характер ($p < 0,05$). Результаты исследования опубликованы в Российском медицинском журнале (2019), материалах Российского национального конгресса кардиологов (2019 г., г. Екатеринбург).

Согласно специальным методам исследования также имелись различия в течении ХСН ишемического генеза без КПП и в сочетании с КПП.

Суточное мониторирование АД и ЭКГ

По результатам анализа исходных показателей СМАД и ХМЭКГ установлено, что во второй группе больных ХСН с КПП были более значимо повышены среднесуточные показатели САД и ДАД, временной гипертонический индекс (ВГИ), вариабельность ДАД. Кроме того, достоверно ($p < 0,05$) больше регистрировалось количество больных с ББИМ, число эпизодов и длительности ББИМ, которая в прогностическом плане также опасна, как и болевая форма. Результаты показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Исходные показатели СМАД и ЭКГ

Признак	Группа I, ХСН (n=87)	Группа II, ХСН+ХОБЛ (n=385)
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	131,4±17,1	140,2±14,8*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	77,8±14,2	82,1±14,6*
ВГИ САД, %	56,3±10,1	62,5±19,3*
ВГИ ДАД, %	50,1±8,3	49,9±11,1
Вариабельность САД, мм рт.ст.	14,2±1,3	13,2±2,6*
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	13,9±2,2	29,9±2,5*
Суточный индекс САД, %	7,6±1,2	4,1±2,0*
Суточный индекс ДАД, %	5,2±0,9	3,4±1,4
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	86,5±5,3	92,1±5,7*
Пациенты с ББИМ, % (n)	52% (45)	63% (246)*
Число эпизодов ББИМ, %	7,1±2,1	15,8±6,4*
Длительность ББИМ, мин	21,3±2,4	37,4±14,2*

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий относительно группы I.

Внутрисердечная гемодинамика и структурно-функциональное состояние сердца.

При анализе исходных показателей внутрисердечной гемодинамики и структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных ХСН ишемического генеза и ХСН в сочетании с ХОБЛ нами наблюдалась дилатация полости ЛЖ, что подтверждается превышающими норму ИКДО и ИКСО ЛЖ. Являясь одним из критериев отбора, ФВ ЛЖ была заведомо сниженной, колебалась в I-группе от 29% до 44,7%, составляя в среднем 35,7±3,9%, во II-й - колебания составили от 26% до 44%, в среднем 34,9±2,4%. В результате проведенного исследования было получено, что у больных ХСН и ХОБЛ в большей степени наблюдались нарушения диастолической функции ЛЖ. У 169 (44%) пациентов отмечалось снижение скорости потока в раннюю диастолу с увеличением скорости потока в систолу предсердий в сочетании с удлинением IVRT ЛЖ и ДТЛЖ, при этом отношение $E/A < 1,0$, что указывало на нарушение релаксации миокарда. У 134 (35%) отмечался рестриктивный тип ДДЛЖ ($E/A > 2,1$), при этом значимо возрастала скорость потока в раннюю диастолу по сравнению с группой с нарушениями релаксации и снижалась в систолу предсердий с уменьшением IVRT и ДТ ЛЖ, что свидетельствует о существенном перераспределении диастолического кровотока в пользу ранней фазы диастолы (фазы быстрого наполнения). У остальных 82 (21%) больных отмечался

«псевдонормальный» тип ДДЛЖ. Причем у больных ХСН с КПП выявленные нарушения носили более выраженный характер (таблица 3).

Таблица 3. Исходные показатели внутрисердечной гемодинамики.

Показатель	Группа I ХСН n=87	Группа II ХСН+ХОБЛ n=385	Показатель	Группа I ХСН n=87	Группа II ХСН+ХОБЛ n=385	
ЛП, мм	42,3±0,12	43,4±1,2	MV IVRT, мс	74,9±3,9	73,8±4,23	
КДР _{ЛЖ} , мм	59,3±0,23	66,1±2,1*	MV DT, мс	181,4±15,2	174,2±17,8*	
КСР _{ЛЖ} , мм	49,2±0,19	53,8±0,2*	MV E/A	1,58±0,02	1,82±0,02**	
ИКДО _{ЛЖ} , мл/м ²	119,1±5,7	124,3±7,5*	ΔS ЛЖ, %	30,1±1,8	26,5±1,4	
ИКСО _{ЛЖ} , мл/м ²	76,7±6,5	83,5±6,4*	ОПСС, дин*с*см ⁻⁵	1397±185	1610±126*	
ФВ ЛЖ, %	35,7±3,9	34,3±2,4	ПП, мм	41,3±0,7	42,9±0,43	
УО (мл)	79,3±5,4	66,4±3,2*	КДР _{ПЖ} , мм	25,3±0,9	29,9±0,8*	
УИ (мл/м ²)	39,3±3,4	32,4±2,1*	КСР _{ПЖ} , мм	21,04±0,4	22,7±0,5	
СИ л/мин/м ²	3,1±0,04	2,8±0,45	ТПС, мм	4,8±0,3	5,1±0,4	
ДНЛЖ (мм рт.ст.)	21,4±1,2	24,6±2,3*	ФВ ПЖ, %	51,2±3,1	48±3,3	
ИММЛЖ, г/м ²	126,4±8,3	135,3±8,5*	ΔS ПЖ, %	20,5±2,6	23,7±2,2*	
ИС, ед.	Сист.	0,68±0,02	0,71±0,03	СрДЛА, мм рт.ст.	21,7±0,5	24,8±1,7*
	Диаст.	0,74±0,03	0,83±0,04*	КДР _{ПП} , мм	31,2±0,7	33,3±1,3*
МС, дин/см ²	Сист.	198±11,4	188,6±9,5*	PV Vmax, м/с	0,64±0,03	0,72±0,02*
	Диаст.	219±12,3	223,3±47,5	TV DT, м/с	181,6±7,2	224,7±3,8*
ИОТ, ед.		0,33±0,03	0,36±0,06*	TV IVRT, мс	88,4±1,32	114,8±2,1*
				TV E/A	1,22±0,02	1,66±0,02**

Примечание: * - p < 0,05, ** - p < 0,01 - достоверность различий, по сравнению с группой I.

У больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ более значимо нарастает тяжесть ЛГ на фоне структурно-функциональных изменений ЛЖ, ПЖ, ДДЛЖ, ДДПЖ и нарушений параметров ФВД. Прогрессирование ЛГ утяжеляет прогноз и является одним из основных факторов, определяющих выживаемость больных ХСН с КПП (Караськов А.М. и соавт., 2014; Евдокимов В.В. и соавт., 2018).

Таким образом, наиболее ранними информативными показателями процессов ремоделирования сердца являются: МС, ИС, ИММ, КСР, КДР ЛЖ и ПЖ, отношение E/A и степень выраженности ЛГ. Для III ФК ХСН характерен более тяжелый «рестриктивный» тип ДД.

Показатели внутрисердечной гемодинамики и структурно-функциональных изменений сердца в зависимости от тяжести ХСН у больных с КПП

В работе нами анализировались параметры гемодинамики и структурно-функциональные изменения у больных с КПП в зависимости от тяжести ХСН (таблицы 4, 5). Результаты исследования опубликованы в Российском медицинском журнале 2019, материалах Европейского конгресса по ЭхоКГ (Euroecho-2019, г. Вена), Европейского конгресса по Сердечной недостаточности (HeartFailure-2018, г. Вена).

Представленные в таблицах данные свидетельствуют об адаптивном ремоделировании сердца при ХСН II ФК, включении ранних механизмов компенсации для поддержки УО в условиях снижения ФВ ЛЖ и повышения пред- и постнагрузки на миокард, преимущественно за счет увеличения объема и сферификации ЛЖ (ИС). При II ФК ХСН с КПП ФВЛЖ составила

по средним данным $36,3 \pm 2,9\%$ и были получены проявления ДДЛЖ по I типу - с «замедлением» расслабления миокарда ЛЖ ($E/A < 1,0$).

Таблица 4. Исходные показатели гемодинамики левых отделов сердца в зависимости от ФК ХСН ($M \pm sd$, $n=385$)

Показатель	Норма (n=21)	Группа 1 ХСН II ФК (n=243)	Группа 2 ХСН III ФК (n=142)	p ₁₋₂
ЧСС, уд/мин	60-80	81,7±2,7	92,1±4,1	<0.05
САД, мм рт.ст.	120-139	141±3,5	112±2,9	<0.05
ДАД, мм рт.ст.	85-89	85,3±3,7	82±4,1	<0.05
ОПСС, дин*с*см ⁻⁵	1407±166	1590±128	1425±131	>0.05
КДО, мл	95,5±19,4	225,8± 9,8	245,2±11,2	<0.05
ИКДО, мл/м2	54,5±8,7	98,3±12,1	129,2±17,3	<0.05
КСО, мл	38,6±9,5	139,4±7,2	166,7±21,2	<0.01
ИКСО, мл/м2	22,1±4,9	79,4±7,2	85,3±6,2	<0.05
УО, мл	60-80	80,2±5,5	76,3±3,2	>0.05
УИ, мл/м2	39,9±7,0	35,7±4,1	42,5±4,1	>0.05
ФВ, %	59,2±6,0	36,3±2,5	32,4±1,8	<0.01
СИ, л/мин/м2	2,99±0,6	3,21±0,81	3,36±0,73	>0.05

Таблица 5. Структурно-функциональные показатели состояния левых и правых отделов сердца в зависимости от ФК ХСН ($M \pm sd$, $n=385$)

Показатель	Норма (n=21)	Группа 1 ХСН II (n=243)	Группа 2 ХСН III (n=142)	p ₁₋₂	
ЛП, мм	25±2,7	40,2±1,4	42,5±1,7	>0.05	
ТЗСЛЖ, мм	9,2±0,2	12,8±0,1	13,6±0,1	>0.05	
ТМЖП, мм	8,9±0,2	1,16±0,1	1,32±0,1	<0,05	
КДР, мм	44,1±0,9	5,04±2,5	58,2±2,1	<0.01	
КСР, мм	31,2±0,2	39,9±1,1	47,7±1,3	<0.01	
ИММЛЖ, г/м2	92,3±4,5	125,3±10,3	140,9±10,2	<0.05	
ИС, ед	Систола	0,43±0,1	0,67±0,06	0,88±0,02	<0.01
	Диастола	0,53±0,09	0,72±0,12	0,92±0,01	<0.01
МС, дин/см2	Систола	53,1±7,3	157,7±29,4	219,5±24,2	<0.05
	Диастола	95,4±14,5	210,4±31,3	241,7±59,3	<0.01
ПП, мм	36,1±0,9	40,6±0,5	42,6±2,4	<0.05	
КДРПЖ, мм	18,2±1,4	26,8±1,2	34,9±1,9	<0.05	
КСРПЖ, мм	13,1±0,8	18,8±2,4	24,3±1,3	<0.01	
ТПСПЖ, мм	3,52±0,4	4,82±0,4	5,22±0,6	<0.05	
ФВ ПЖ, %	56,9±3,4	51,2±3,4	43,2±2,9	<0.05	
TV E/A	1,33±0,3	1,02±0,2	1,48±0,2	<0.01	

По мере ухудшения ХСН, при III ФК развивается стадия дезадаптивного ремоделирования, прогрессирует систоло-диастолическая дисфункция как ЛЖ, так и ПЖ. Продолжают нарастать структурно-функциональные нарушения, в большей степени снижается сократительная способность миокарда, интегральным показателем которой является ФВ ЛЖ, по сравнению со II ФК различия носили достоверный характер ($p < 0,05$).

При III ФК ХСН в сочетании с ХОБЛ развивает наиболее тяжелый, прогностически неблагоприятный «рестриктивный» - II тип ДД, на что указывает увеличение соотношения E/A по средним данным до $2,1 \pm 0,1$ (при колебании от 1,58 до 2,35).

При корреляционном анализе были выявлены прямые, умеренной силы взаимосвязи между показателем Е/А ($p < 0,05$) с величиной систолического МС ($r = 0,51$), размерами ЛП ($r = 0,50$), КДО ЛЖ ($r = 0,45$), ИММЛЖ ($r = 0,38$), ФВЛЖ ($r = 0,54$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что между описанными признаками ремоделирования ЛЖ и нарушениями его ДД у больных ХСН в сочетании с ХОБЛ имеются очень тесные причинно-следственные отношения.

Кроме того, ЭхоКГ-данные правых отделов сердца и легочной гемодинамики у больных с КПП в зависимости от ФК ХСН демонстрируют также однонаправленные изменения в сторону ухудшения показателей при III ФК и указывают на значительное увеличение толщины передней стенки ПЖ, КДР ПЖ, КСР ПЖ, дилатацию ПП, увеличение ЛГ, снижение ФВ ПЖ, в сочетании с ДД ПЖ по «рестриктивному» типу. Отмечается увеличение соотношения Е/А по средним данным до $1,48 \pm 0,02$ (при разбросе данных от 1,22 до 2,12). Структурные изменения ПЖ и ПП тесно связаны между собой, о чем свидетельствует умеренная, достоверная ($p < 0,05$) корреляция КДР ПП и размером ПЖ ($r = 0,39$), и толщиной его передней стенки ($r = 0,37$).

Функция внешнего дыхания

В работе проводилась оценка состояния параметров ФВД у больных ХСН и ХСН в сочетании с ХОБЛ.

Таблица 6. Исходные показатели функции внешнего дыхания ($M \pm sd$).

Показатель	Группа I ХСН (n=87)	Группа II ХСН+ХОБЛ (n=385)	p-п
ЖЕЛ, %долж	94.2±2.6	64.9±3.9	<0.05
ФЖЕЛ, %долж	92.3±3.1	59.6±2.8	<0.05
ОФВ ₁ , %долж	78.6±3.2	44.1±2.6	<0.05
МОС ₂₅ , %долж	71.2±4.8	64.2±2.3	<0.05
МОС ₅₀ , %долж	65.4±3.7	52.1±3.3	<0.05
МОС ₇₅ , %долж	54.3±2.2	42.3±2.4	<0.05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	80.4±3.3	67.7±2.3	<0.05
SpO ₂ , %	92.8±2.23	86.7±4.4	<0.05

Анализ спирометрических показателей в I-ой группе наблюдения больных ХСН ишемического генеза выявил развитие бронхообструкции легкой степени тяжести. При этом отмечено незначительное снижение ЖЕЛ, в среднем на 5-10% от нормы. Показатели проводимости по крупным и средним (МОС₂₅ и МОС₅₀) были также умеренно снижены, а проводимость по мелким бронхам (МОС₇₅) была снижена более значительно и составила 46% от должных величин. Полученные данные не противоречат результатам других исследований (Козиолова Н.А. и соавт. 2016; Газизянова В.М. и соавт., 2018).

Нарушение ФВД (как один из критериев включения в исследование) наблюдалось у всех 385 больных II-й группы) и носило смешанный (обструктивно-рестриктивный) характер изменений.

При анализе параметров ФВД у больных ХСН в сочетании с ХОБЛ отмечалось резкое, достоверное ($p < 0,05$) снижение ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, что характерно для ХОБЛ. По сравнению с I-й группой более значимо снижались показатели МОС, что свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Максимальное

уменьшение отмечено по показателю МОС₇₅. Полученные данные свидетельствуют о значимых структурно - функциональных изменениях сердца и параметров ФВД у больных ХСН с КПП.

Таблица 7. Выявленные корреляционные связи между оцениваемыми параметрами.

Показатель 1	Показатель 2	R	P
Положительные корреляционные связи			
Е/А	ЛП	0.50	<0,05
	МС	0.51	<0,05
	КДО	0.45	<0,05
	ИММЛЖ	0.38	<0,05
	ФВЛЖ	0.54	<0,05
	КДР ПЖ	0.68	<0,01
	СрДЛА	0.68	<0,01
ОФВ1	ФВЛЖ	0,44	<0,05
	УО	0,38	<0,05
	ИММЛЖ	0,33	<0,05
ФЖЕЛ	ИММЛЖ	0,44	<0.05
	ФВЛЖ	0,38	<0.05
Отрицательные корреляционные связи			
ОФВ1	КДР ПЖ	-0,29	<0.05
	СрДЛА	-0,55	<0.05
	ТШХ	-0,72	<0.05
МОС75	СрДЛА	-0,57	<0.05

Примечание: r – коэффициент корреляции, p – уровень значимости.

Выявленные корреляции указывают на взаимоотношающийся характер и негативный вклад кардио-пульмональных взаимоотношений в развитие и прогрессирования ХСН ишемического генеза и ХОБЛ, с формированием ДДЛЖ и ДДПЖ, прогрессированием ЛГ, нарастанием обструктивных и рестриктивных нарушений.

Корреляционный анализ у больных ХСН II-III ФК без ХОБЛ выявил прямую взаимосвязь: Е/А с КДО ЛЖ ($r=0,51$; $p<0,05$), КСО ЛЖ ($r=0,43$; $p<0,05$), ЛП ($r=0,45$; $p<0,05$) и СДЛА и КДО ЛЖ ($r=0,54$; $p<0,05$). Обратная корреляционная взаимосвязь установлена между КДО ЛЖ и МОС₇₅ ($r= -0,50$; $p<0,05$), КДО ЛЖ и ФВЛЖ ($r=-0,68$; $p<0,05$).

Таким образом, установлена прямая взаимосвязь между клиническим течением ХСН у больных с КПП, качеством жизни и структурно-функциональными изменениями сердца, отражающими процессы ремоделирования, систолическую и диастолическую функции сердца. Наиболее ранними информативными показателями процессов ремоделирования являются: МС, ИС, ИММ, КСР, КДР ЛЖ и ПЖ, отношение Е/А и степень выраженности ЛГ. Для III ФК ХСН характерен более тяжелый «рестриктивный» тип ДД.

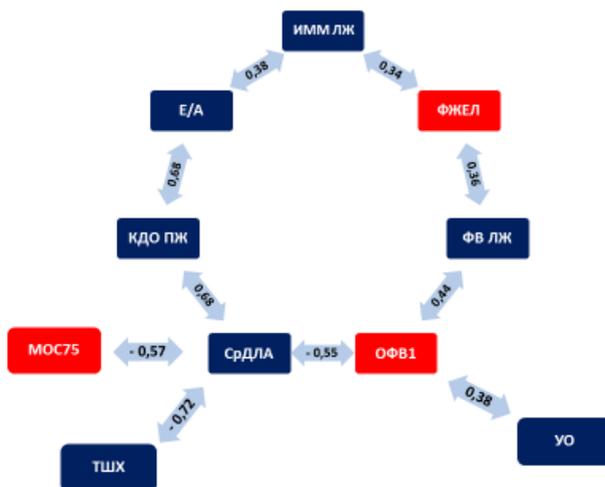


Рисунок 2. Корреляционный анализ изучаемых параметров

Медикаментозная терапия по группам наблюдения на момент включения пациентов в исследование.

Таблица 8. Препараты, получаемые больными до момента включения в исследование.

При сравнении состава постоянно получаемых препаратов на момент включения в исследование было выявлено, что терапия по применению основных лекарственных средств не соответствует стандартам ведения и национальным рекомендациям по ведению больных ХСН со сниженной ФВЛЖ в сочетании с ХОБЛ (Чучалин А.Г. и соавт., 2016, Мареев В.Ю. и соавт., 2017).

Препарат	Группа I ХСН (n=87)	Группа II ХСН+ХОБЛ (n=385)
ИАПФ, чел. (%)	50 (57)	135 (35)
БРА, чел. (%)	18 (21)	173 (45)
БАБ, чел. (%)	58 (67)	140 (36)
Диуретик, чел. (%)	52 (60)	280 (73)
Спиронолактон, чел. (%)	30 (35)	110 (29)
Дигоксин, чел. (%)	24 (28)	138 (36,4)
Антикоагулянты, чел. (%)	14 (16)	68 (18)
Антиагреганты, чел. (%)	50 (57)	200 (52)
Статины, чел. (%)	19 (22)	145 (38)
Антиангинальные средства, чел. (%)	22 (25)	90 (23)
М-холинолитики, чел. (%)	-	178 (46)
β ₂ -адреномиметики, чел. (%)	-	57 (15)
М-хол. + β ₂ адрен., чел. (%)	-	92 (24)
Эуфиллин, чел. (%)	-	28 (7)
ИГКС, чел. (%)	-	88 (23)

Так, частота применения иАПФ или БРА, БАБ, спиронолактона во II-й группе (ХСН в сочетании с ХОБЛ) была ниже, чем в I-й. Во II-й группе чаще назначался дигоксин, меньше назначались БАБ и иАПФ.

Таким образом, у больных ХСН II-III ФК ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ 2-3 степени ограничения воздушного потока развиваются выраженные структурно-функциональные нарушения левых и правых отделов сердца, значимая ЛГ, смешанные тяжелые обструктивно-рестриктивные изменения, увеличивается частота и продолжительность ББИМ, нарушается суточный профиль АД, ухудшается качество жизни, что требует особого внимания при назначении адекватной лекарственной терапии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХСН С ИБС В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ

Применение небиволола и блокаторов РААС в составе комплексной терапии ХСН и КПП

Обследовано 158 больных со средним возрастом $63,5 \pm 2,5$ лет. Из них 128 (81%) мужчин и 30 (19%) женщин. Все больные получали базисную терапию ХСН с включением диуретиков, пролонгированных нитратов, дезагрегантов (по показаниям), сердечных гликозидов (при наличии у больных тахисистолической формы мерцательной аритмии). Базисная терапия ХОБЛ включала тиотропия бромид (18 мкг/сутки однократно) и ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) в стабильно низкой дозе (по показаниям), не менявшейся, по меньшей мере, в течение трех месяцев, предшествовавших включению в исследование. Пациенты первой группы получали терапию ХСН без добавления небиволола, средняя доза эналаприла составила $8,3 \pm 2,4$ мг/сут. Сердечные гликозиды получали 17 (29,3%) больных. У 20 (34,5%) пациентов диагностирована стенокардия II-III ФК, АГ 1-2 степени - у 43 (74%) человек. ИГКС в стабильно низких дозах получали 13 (22,4%) больных.

Во второй группе в дополнение к терапии получали эналаприл в средней дозе $8,1 \pm 1,8$ мг/сут., небиволол – $4,4 \pm 1,3$ мг/сут. Дигоксин назначался 22 больным (36,7%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии в дозе 250 мкг/сут. – 5 дней в неделю.

Третья группа получала небиволол в средней дозе $4,6 \pm 1,3$ мг/сут и лозартан в средней дозе $44,5 \pm 3,5$ мг/сут. Сердечные гликозиды назначались 14 (32,5%) больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии в дозе 250 мкг в сутки 5 дней в неделю. Пациенты всех групп были сопоставимы по основным клиническим характеристикам.

Через 6 месяцев наблюдения на фоне различных схем терапии нами наблюдалась динамика изучаемых клинических показателей, представленных в таблице 9.

У больных всех групп на фоне комплексной терапии отмечалось достоверное (все $p < 0,05$) улучшение клинического состояния, показателей качества жизни, уменьшении ФК ХСН, степени ДН, увеличении толерантности к физической нагрузке.

При сравнении динамики средней величины ФК ХСН, а также среднего балла одышки по шкале MRC, качества жизни согласно опроснику MLHFQ и ШОКС и результатам ТПХ, статистически значимых различий во второй и третьей группах наблюдения нами получено не было ($p > 0,05$), что указывает на сопоставимую эффективность применения блокаторов РААС эналаприла или лозартана в комбинации с небивололом.

Таблица 9. Клиническая характеристика групп наблюдения (n=158, M±sd)

Признак	1 группа(n=58) эналаприл		2 группа(n=60) эналаприл+ небиволол		3 группа(n=40) лозартан+ небиволол		p Δ ₁₋₂	p Δ ₂₋₃
	Исходно	Δ , %	Исходно	Δ , %	Исходно	Δ , %		
Возраст, лет	62,9±4,2		64,4±3,3		63,7±4,2			
Мужчины/Женщины	50/8		48/12		30/10			
Курильщики, n (%)	45 (75,9%)		48 (80%)		31 (77,5%)			
Индекс курящего человека, пачко-лет	16,7±6,3		17,7±4,5		18,1±4,9			
Средняя величина одышки	1,9±0,3	-15,3*	1,9±0,5	-21,3*	1,8±0,4	-23,5*	<0,05	>0,05
Проба с 6-мин ходьбой, м	318±47	+27,6*	314±35	+38,9**	322±38	+37,8**	<0,05	>0,05
Средний балл по MLHFQ	57,7±5,3	-31,6*	57,6±6,2	-39,8**	58,3±5,1	-44,2**	<0,05	>0,05
Средний балл по SGRQ	71,1±5,2	-11,8*	68,6±5,4	-8,8*	70,2±6,4	-12,2*	>0,05	>0,05
ШОКС, баллы	6,7±1,4	-35,4*	6,6±1,1	-46,0**	6,8±1,2	-48,1**	<0,05	>0,05

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01 – достоверность различий относительно исходных показателей.

Результаты оценки разделов опросника SGRQ показали, что только по разделу «активность» было получено достоверное уменьшение среднего балла, свидетельствующее о расширении физической активности и улучшении качества жизни больных (p<0,05).

Максимально позитивные изменения в клиническом статусе во второй и третьей группах наблюдения, по-видимому, получены не только благодаря базисной терапии ХСН и ХОБЛ, но и при включении небиволола с блокаторами РААС (2 и 3 группы) за счет их вазопротективных, органопротективных эффектов, приводящих к уменьшению дисфункции эндотелия, благоприятной реакции ССС, уменьшению холинергического тонуса дыхательных путей.

Динамика показателей СМАД и ЭКГ

По результатам СМАД было отмечено исходное повышение АД до 1-2 степени у 106 больных. На фоне терапии отмечено улучшение профиля АД во всех трех группах, произошло уменьшение среднесуточного АД, ЧСС, ВГИ, суточного индекса (СИ) и вариабельности АД (Таблица 10). При сравнении с результатами, полученными в первой группе больных, принимавших только эналаприл без БАБ, достоверно (p<0,05) эффективнее контролируется ББИМ во 2-ой и 3-ей группах как по количеству эпизодов, так и по длительности.

Таблица 10. Динамика показателей СМАД и ЭКГ (n=158, M±sd)

Показатели	1 группа (n=58)		2 группа (n=60)		3 группа (n=40)		p ₁₋₂	p ₂₋₃
	Исходно	Δ , %	Исходно	Δ , %	Исходно	Δ , %		
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	139,7±14,9	-7,8	142,5±15,1	-16,5	138,3±14,3	-16,4	<0,05	>0,05
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	82,2±11,4	-5,8	81,7±12,4	-12,3	82,5±10,8	-12,3	<0,05	>0,05
ВГИ САД, %	59,7±19,3	-39,5	64,6±17,3	-52,4	63,2±21,2	-47,0	>0,05	>0,05
ВГИ ДАД, %	47,8±12,5	-48,1	53,3±8,4	-53,5	48,5±12,4	-51,5	>0,05	>0,05
Вариабельность САД, мм рт.ст.	11,8±2,6	-12,1	14,1±2,5	-19,8	13,7±2,8	-20,5	<0,05	>0,05
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	8,6±2,7	-8,9	12,2±2,3	-12,5	9,1±2,6	-9,9	>0,05	>0,05
Суточный индекс САД, %	3,9±1,4	-7,7	3,9±2,3	-15,8	4,4±1,9	-9,3	>0,05	<0,05

Суточный индекс ДАД, %	3,3±1,1	-3,8	3,2±0,8	-12,1	3,8±1,2	-10,8	<0,05	>0,05
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	85,0±3,2	-12,4	87,4±8,6	-23,9	84,9±4,1	-18,0	>0,05	<0,05
Пациенты с ББИМ, %(n)	57%(33)	-38	63%(38)	-63,5	55%(22)	-58	<0,05	>0,05
Число эпизодов ББИМ, %	16,9±5,4	-29,9	14,7±7,5	-47,1	15,8±6,2	-46,3	<0,05	>0,05
Длительность ББИМ, мин	38,4±16,3	-34,8	37,1±11,2	-45,3	36,7±15,2	-47,1	<0,05	>0,05

Примечание: p – достоверность различий при межгрупповом сравнении

Подобные результаты исследования подтверждают ранее полученные данные (Евдокимова А.Г. и соавт., 2015).

Динамика структурно-функциональных показателей сердца

Исходные средние показатели структурно-функционального состояния сердца по группам наблюдения и их динамика представлены в таблице 11.

Таблица 11. Динамика показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики (M±sd, Δ%)

Показатель	1 группа (n=58)		2 группа (n=60)		3 группа (n=40)		p1-2	p1-3	p2-3	
	Исходно	Δ, %	Исходно	Δ, %	Исходно	Δ, %				
ЛП, мм	44,3±0,9	-5,8*	43,5±1,4	-7,4*	42,5±1,2	-6,2*	>0,05	>0,05	>0,05	
КДР _{ЛЖ} , мм	55,4±2,14	-5,8*	54,7±2,21	-7,8**	55,2±1,8	-7,9*	>0,05	>0,05	>0,05	
КСР _{ЛЖ} , мм	43,1±0,25	-9,5*	42,4±0,23	-6,7**	42,8±0,18	-7,5*	>0,05	>0,05	>0,05	
ИКДО _{ЛЖ} , мл/м ²	121,8±7,6	-11,4*	121,3±7,2	-17,5**	123,7±7,6	-15,4**	<0,05	<0,05	>0,05	
ИКСО _{ЛЖ} , мл/м ²	83,4±5,5	-14,5*	84,1±8,3	-23,7**	82,9±5,4	-22,5**	<0,05	<0,05	>0,05	
ФВ ЛЖ, %	37,3±4,1	+16,2*	36,2±4,2	+22,5**	37,2±1,9	+20,6**	<0,05	<0,05	>0,05	
ИММЛЖ, г/м ²	129,9±8,1	-8,2	134,2±8,3	-15,8*	131,8±9,2	-16,2*	<0,05	<0,05	>0,05	
ИС, ед	Сист.	0,73±0,02	-12,4*	0,69±0,02	-18,1*	0,72±0,04	-18,9*	<0,05	<0,05	>0,05
	Диаст.	0,84±0,03	-7,8*	0,84±0,02	-19,3*	0,82±0,06	-14,6*	<0,05	<0,05	>0,05
МС, дин/см ²	Сист.	193,4±34,6	-18,3*	192,4±35,9	-23,1**	180±28,3	-24,8**	<0,05	<0,05	>0,05
	Диаст.	226,5±39,1	-10,9*	225,1±51,1	-13,1**	218,4±52,3	-14,3**	>0,05	<0,05	>0,05
ИОТ, ед.	0,36±0,07	+11,6*	0,36±0,05	+16,3**	0,42±0,06	+20,1**	<0,05	<0,05	>0,05	
MV IVRT, мс	75,2±2,4	+3,2	72±6,1	+8,4*	74,2±4,2	+7,6	>0,05	>0,05	>0,05	
MV DT, мс	170,1±18,5	+3,1	177,2±18,3	+9,3*	176,1±16,5	+8,6	<0,05	>0,05	<0,05	
MV E/A	1,85±0,01	-13,1**	1,78±0,02	-21,6**	1,83±0,03	-28,7**	<0,01	<0,01	<0,05	
ΔS ЛЖ, %	27,4±1,3	+5,1*	25,8±1,5	+6,8*	26,4±1,4	+8,3**	>0,05	>0,05	>0,05	
ОПСС _{дин} *с*см ⁻⁵	1680±89	-11,4*	1590±181	-18,4*	1654±167	-17,3*	<0,05	<0,05	>0,05	
ПП, мм	43,2±0,4	-2,7	43,2±0,6	-4,4	42,4±0,3	-5,1*	>0,05	<0,05	>0,05	
КДР _{ПЖ} , мм	29,8±0,7	-13,1*	30,7±0,8	-17,2*	29,2±0,8	-18,0**	<0,05	<0,05	>0,05	
КСР _{ПЖ} , мм	18,7±0,4	-19,2*	23,9±0,3	-32,1**	22,6±0,6	-30,6**	<0,05	<0,05	>0,05	
ТПС _{ПЖ} , мм	5,3±0,1	-5,9*	5,2±0,7	-10,8*	4,85±0,3	-8,3*	<0,05	<0,05	>0,05	
ФВ ПЖ, %	47,7±4,4	+5,7*	50,0±3,1	+6,2*	52,1±2,4	+6,3*	>0,05	>0,05	>0,05	
ΔS ПЖ, %	25±2,2	+7,4*	23,3±2,4	+17,2**	23,2±2,1	+18,1**	<0,05	<0,05	>0,05	
СрдЛП, мм рт.ст.	23,9±0,6	-16,4*	25,6±0,8	-22,9**	24,8±0,7	-25,2**	<0,05	<0,05	>0,05	
КДР _{ПТ} , мм	36,2±1,2	-11,6*	35,3±1,3	-16,8**	34,8±1,5	-18,2*	<0,05	<0,05	>0,05	
PV Vmax, м/с	0,72±0,01	+2,8	0,73±0,01	+1,5	0,69±0,02	+4,3*	<0,05	<0,05	>0,05	
TV DT, м/с	219±3,7	-8,4*	234±4,4	-11,2*	221±3,4	-12,4*	<0,05	<0,05	>0,05	
TV IVRT, мс	109,6±1,8	-5,5*	118,7±1,75	-29,1*	116,2±2,7	-28,4*	>0,05	>0,05	>0,05	
TV E/A	1,69±0,01	-18,1*	1,56±0,01	-19,4*	1,73±0,02	-32,0*	>0,05	<0,05	<0,05	

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

Полученные результаты опубликованы в материалах национального конгресса кардиологов (2018 г., г. Москва). К концу 6-месячного наблюдения во 2-ой и 3-ей группах наблюдения по сравнению с контрольной группой (1-й) выявлены более выраженные положительные изменения гемодинамических и структурно-функциональных параметров по сравнению с исходными данными: уменьшение передне-заднего размера ЛП, ПП, КДО и КСО, КДР и КСР, ИС, МС_{сист.}, прирост ФВ, значительное снижение ОПСС, СрДЛА. Улучшались систолическая и диастолическая функции ЛЖ и ПЖ, приостанавливались процессы патологического ремоделирования сердца.

Изменение параметров функции внешнего дыхания

Исходные показатели ФВД и их динамика на фоне терапии представлены в таблице 12.

Таблица 12. Показатели функции внешнего дыхания (M±sd, n=158, Δ%)

Показатель	1 группа (n=58)		2 группа (n=60)		3 группа (n=40)	
	(% от должн.)	Δ, %	(% от должн.)	Δ, %	(% от должн.)	Δ, %
ФЖЕЛ	62,8±4,4	+6,8	63,8±3,2	+7,7	63,3±3,9	+9,2*
ОФВ ₁	47,1±1,3	+8,8*	48,1±3,2	+9,3*	47,6±1,3	+10,4*
МОС ₂₅	63,4±2,8	+10,5*	64,5±2,4	+11,3*	62,2±2,9	+12,4*
МОС ₅₀	50,5±2,8	+11,5*	52,2±3,4	+12,1*	53,3±3,1	+13,4*
МОС ₇₅	42,1±2,4	+25,6**	42,3±2,2	+22,8*	41,1±2,3	+30,4**
	(%)	Δ, %	(%)	Δ, %	(%)	Δ, %
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	64,2±4,2	-1,8	64,5±3,2	-1,5	65,2±3,4	-1,1

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

На фоне различных схем терапии отмечено достоверное улучшение изучаемых параметров, в большей степени обусловленное включением тиотропия бромида в комплексную терапию. Прирост показателей ОФВ₁ и МОС₇₅, указывает на бронхолитические действия проводимой терапии небивололом и блокаторами РААС за счет снижения ЛГ, застойных явлений в малом круге кровообращения, что также способствовало улучшению альвеолярно-капиллярных взаимоотношений и повышению эластичности бронхолегочной ткани.

Стоит отметить, что ни ФЖЕЛ, ни ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимости бронхообструктивных нарушений у больных с ХОБЛ.

Динамика агрегации тромбоцитов и реологических свойств крови

Было обследовано 158 больных. При оценке исходных показателей отмечалось повышение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. В среднем уровень спонтанной агрегации составил 27,1±3,4% – в первой, 28,2±2,1%, - во второй группе, 27,9±1,2% – в третьей группе; АДФ-индуцированной агрегации составил 91,5±7,6% – в первой группе, 93,4±6,4% – во второй группе, 92,1±7,4% – в третьей. В процессе лечения во всех группах произошло достоверное, более выраженное во 2-й и 3-й группах, снижение агрегационной активности тромбоцитов (таблица 13).

Результаты исследования опубликованы в журнале «Терапия» (2018 г.), материалах Европейского конгресса кардиологов (ESC-2018, г. Мюнхен).

Таблица 13. Динамика показателей агрегации тромбоцитов и реологических свойств крови ($\Delta\%$).

Показатели	1 группа (n=58) эналаприл	2 группа (n=60) эналаприл+ небиволол	3 группа (n=40) небиволол+ лозартан	p ¹⁻³	p ²⁻³
Спонтанная агрегация, %	-31,6	-44,5	-46,5	<0,05	>0,05
АДФ-индуцированная агрегация (2 мкМ), %	-20,5	-26,2	-28,5	<0,05	>0,05
Вязкость крови при 200 об./с, сП	-11,6	-11,5	-21,9	>0,05	<0,05
Вязкость крови при 100 об./с, сП	-12,4	-12,3	-22,2	>0,05	<0,05
Вязкость крови при 20 об./с, сП	-24,4	-24,1	-26,0	>0,05	>0,05
Индекс агрегации эритроцитов	-6,5	-5,7	-5,6	>0,05	>0,05
Индекс деформируемости эритроцитов	11,6	9,9	10,7	>0,05	>0,05

Выявленные изменения, по-видимому, связаны как с улучшением гемодинамических показателей, так и с антиагрегационным эффектом изучаемых препаратов. Более выраженный положительный эффект во 2-й и 3-й группах обусловлен сочетанным применением небиволола с эналаприлом и лозартаном, которые положительно влияют на плазменный и сосудистый гемостаз за счет улучшения функции эндотелия. Особое влияние на положительную динамику агрегации тромбоцитов оказывает небиволол, высокоселективный БАБ с дополнительным сосудорасширяющим действием, обусловленным воздействием на систему L-аргинин/NO, особенно на активность эндотелиальной формы NO-синтазы (эНОс). Предполагается, что образующийся NO играет важную роль в нормализации функции эндотелия, так как способствует снижению адгезии и агрегации тромбоцитов, ингибирует образование тромбина, адгезию моноцитов к сосудистой стенке и пролиферацию гладкомышечных клеток. Кроме того, образующийся эндотелиальный NO противодействует вазоконстрикторному эффекту тромбосана-A2 и серотонина, продуцируемых тромбоцитами (Jgnatovic V. et al, 2015). У больных ХСН с КПП подобные исследования не проводились.

Через 6 месяцев лечения у всех больных отмечалась благоприятная динамика исходно нарушенных реологических свойств крови, более выраженная во 2-й и 3-й группах на фоне применения небиволола. Нормализацию вязкости крови, на наш взгляд, можно связать с улучшением показателей внутрисердечной гемодинамики, увеличением скорости кровотока, снижением агрегации эритроцитов, улучшением вязкостно-эластических свойств мембран эритроцитов, что способствует увеличению их деформируемости и нормализации кровообращения в микроциркуляторном русле.

Изменение липидного спектра

Известно, что БАБ и диуретики снижают чувствительность к инсулину и усугубляют дислипидемию. Это особенно актуально у больных ХСН, которые вынуждены регулярно применять диуретические средства. Однако исследования последних лет показали, что блокаторы РААС и БАБ III поколения с вазодилатирующим эффектом у больных с ХСН не ухудшают липидный профиль (Мареев В.Ю. и соавт., 2013). Поэтому для нас особенно

интересно было посмотреть изменения липидного спектра крови у больных ХСН с КПП на фоне проводимой терапии.

У 127 (80%) больных всех трех групп были исходно нарушены липидные показатели крови в виде повышения уровня ХС, ТГ, ЛПОНП, значительного повышения ЛПНП и снижения ЛПВП. При этом отмечалось значительное повышение ИА. Через 6 месяцев комбинированной терапии во всех группах наблюдения отмечалась положительная динамика, не носившая, однако, достоверного ($p > 0,05$) характера рис. 3.

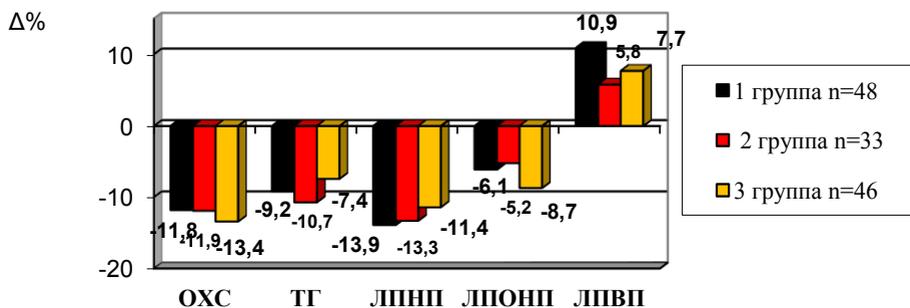


Рисунок 3. Изменение показателей липидного спектра крови на фоне терапии.

Добавление небиволола при ХСН у больных с КПП оказывает метаболически нейтральное действие и способствует улучшению профиля липидного обмена благодаря вазопротективному, антиоксидантному эффектам, обусловленным дополнительной модуляцией синтеза NO и синергизмом с блокаторами РААС.

Таким образом, у больных ХСН II-III ФК ишемического генеза и ХОБЛ включение небиволола в сочетании с блокаторами РААС повышает эффективность медикаментозного лечения, улучшает качество жизни, нормализует суточный профиль АД, уменьшает частоту и длительность эпизодов ББИМ, уменьшает проявления ДН, приводит к замедлению процессов ремоделирования сердца, улучшает систолическую и диастолическую функции желудочков, снижает ЛГ, тромбоцитарное звено гемостаза, реологию крови и липидный обмен и снижает темпы прогрессирования ХСН.

Эффективность различных схем бронходилатационной терапии на фоне приема небиволола и лозартана у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ

Клинические характеристики больных, распределенных по группам в зависимости от приема бронходилататоров исследуемых групп (3, 4, 5) представлены в таблице 14. Всего обследовали 110 больных, средний возраст $67,1 \pm 6,9$ лет. Из них 80 (73%) мужчин и 30 (27%) женщин.

В процессе титрования достигали наибольшую переносимую дозу препаратов, при этом ср. доза лозартана составила $44,5 \pm 3,5$ мг в сутки, небиволола - $4,5 - 1,2$ мг в сутки. Больные наблюдались в течение 6 месяцев.

Результаты исследования опубликованы в журнале «Consilium medicum. Пульмонология» (2019 г.), материалах Европейских кардиологических конгрессов и Европейских конгрессов по сердечной недостаточности.

Таблица 14. Клиническая характеристика больных (M±sd, Δ%).

Признаки	3 группа (n=40)		4 группа (n=36)		5 группа (n=34)		p1-2	p2-3
	тиотропий		индакатерол		тиотропий+индакатерол			
	Исходно	Δ, %	Исходно	Δ, %	Исходно	Δ, %		
Средний возраст, лет	63,7±4,2		67,6±2,3		65,8±3,1			
Мужчины/женщины	30/10		26/10		25/9			
Курильщики, чел (%)	31 (78)		29 (81)		29 (79)			
Индекс курящего человека, пачко-лет	18,3±4,9		17,7±3,7		16,8±4,1			
Средняя величина, ФК ХСН	2,6±0,4	-16,0*	2,5±0,3	-18,1*	2,7±0,2	-21,2*	>0,05	>0,05
Средняя величина одышки (MRC)	1,8±0,4	-22,1**	1,9±0,6	-25,2*	2,0±0,4	-28,5*	>0,05	<0,05
Проба с 6-минутной ходьбой, м	322±38	+18,7*	321±34,3	+22,3*	295±35,4	+29,4*	>0,05	<0,05
ШОКС, баллы	6,8±1,2	-38,3**	6,6±1,1	-37,1**	6,4±1,3	-43,5**	>0,05	<0,05
Средний балл поMLHFQ	58,3±5,1	-28**	52,7±7,6	-24*	54,2±6,6	-32,9*	>0,05	<0,05
Средний балл по SGRQ	70,2±6,4	-17,4*	67,3±5,2	-19,6*	71,4±5,3	-24,4*	>0,05	<0,05
SGRQ- симптомы	74,2±4,3	-12,8	79,4±5,7	-10,6	74,4±5,2	-14,1	>0,05	<0,05
SGRQ- активность	76,4±3,6	-22,5*	76,8±4,4	-23,4*	75,6±3,9	-26,4*	>0,05	<0,05
SGRQ- влияние	60,3±4,2	-9,2	64,1±6,2	-8,3	62,3±5,4	-13,7	>0,05	<0,05

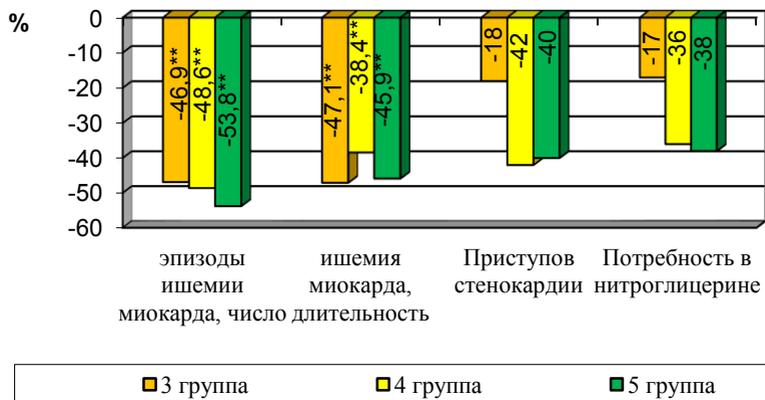
Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

Все больные получали стандартную терапию ХСН, включающую БАБ небиволол, лозартан, диуретики при синдроме задержки жидкости, сердечные гликозиды по поводу тахисистолической формы мерцательной аритмии получали 31 (28%) пациент, нитраты по показаниям и ХОБЛ: пролонгированные бронходилататоры. Системные кортикостероиды в стабильно малых дозах получали 25 (23%) больных.

Проводимая терапия с применением тиотропия бромид и индакатерола хорошо переносилась больными, не вызывая значимых побочных реакций, отказов от приема препаратов за время наблюдения не было. Важным моментом исследования явилась безопасность 6-месячного назначения ДДАХ и ДДБА со стороны ССС; не было выявлено значимых нарушений ритма, прогрессирования ИБС и ХСН.

Динамика клинических показателей на фоне различных схем терапии представлена в таблице 14. У больных всех трех групп на фоне комплексной терапии отмечено улучшение клинического состояния, что выражалось в уменьшении ФК ХСН, степени выраженности одышки, увеличении толерантности к физической нагрузке и улучшении качества жизни что объясняется улучшением бронхиальной проходимости за счет снижения холинергического тонуса и прямой стимуляции β₂-адренорецепторов, приводящей к расслаблению гладкой мускулатуры дыхательных путей и уменьшению вследствие этого гипоксии, что благоприятно сказывается и на состоянии ССС.

Через шесть месяцев наблюдения уменьшилось число приступов стенокардии в 3-й, 4-й и 5-й группах на 18%, 42% и 40%, а также потребность в сублингвальной нитроглицерине на 17%, 36%, 38%, соответственно.



Примечание: ** p<0,01; * p<0,05 - достоверность различий относительно исходных показателей.

Рисунок 4. Динамика частоты и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на фоне различных схем комплексной терапии.

Исходно ББИМ была зарегистрирована в 3-й группе у 22 (55%) больных, количество эпизодов составило $15,8 \pm 6,2$, длительность эпизодов - $36,7 \pm 15,2$ мин. В 4-й группе эпизоды ишемии были у 19 (53%) больных, количество - $16,7 \pm 5,8$, длительность - $38,3 \pm 13,5$ мин. У 20 (59%) больных 5-й группы имелась ББИМ, количество эпизодов составило $15,3 \pm 4,4$, длительность - $37,4 \pm 14,1$ мин. Проводимая терапия привела к достоверному уменьшению частоты и длительности эпизодов ишемии во всех группах наблюдения, что можно расценить как проявление антиишемического действия небиволола и лозартана (рис. 4). Включение бронходилататоров и их сочетание в состав терапии достоверно усилило данный эффект, приводящий к улучшению вентиляционной функции легких и уменьшению выраженности гипоксии.

Исходные показатели ФВЛЖ, СрДЛА и их динамика представлена в таблице 15.

Таблица 15. Динамика ФВЛЖ и СрДЛА в группах наблюдения.

Показатели	Группа 3 (n=40)		Группа 4 (n=36)		Группа 5 (n=34)		p ₃₋₅	p ₄₋₅
	Исходно	Δ , %	Исходно	Δ , %	Исходно	Δ , %		
ФВЛЖ, %	$37,2 \pm 1,9$	+20,6**	$36,1 \pm 3,1$	+18,3*	$35,3 \pm 3,2$	+22,5**	>0,05	<0,05
СрДЛА, ммрт.ст.	$24,8 \pm 0,7$	-25,2**	$24,2 \pm 1,5$	+22,9**	$25,8 \pm 2,1$	+26,7**	>0,05	<0,05

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

На фоне проводимой терапии было получено достоверное повышение ФВЛЖ и отмечено снижение СрДЛА (все p<0,01), что указывает на протективные эффекты, более выраженные при сочетанной терапии небивололом, лозартаном, обладающими вазодилатирующим, вазопротективным действием, и комбинацией Гиотропия бромида с индакатеролом. Межгрупповые различия достигли статистической значимости при сравнении ФВ ЛЖ и СрДЛА в группах 4 и 5 (p₄₋₅<0,05).

Таким образом, включение небиволола и лозартана с добавлением тиотропиум бромид, индакатерола или их комбинации в состав комплексной терапии способствует увеличению ФВЛЖ и снижению СрДЛА, к чему мы стремимся в ведении больных ХСН и ХОБЛ.

Изменение параметров ФВД на фоне различных схем бронхолитической терапии представлено в таблице 16. Исходно в изучаемых группах больных были резко снижены показатели ФВД.

Таблица 16. Динамика показателей функции внешнего дыхания (M±sd, %)

Показатели	Группа 3 (n=40)		Группа 4 (n=36)		Группа 5 (n=34)		P ₃₋₄	P ₄₋₅
	(% от должн.)	Δ, %	(% от должн.)	Δ, %	(% от должн.)	Δ, %		
ФЖЕЛ	63,3±3,9	+9,2*	66,4±3,3	+13,8*	67,3±2,5	+18,2*	<0,05	>0,05
ОФВ ₁	47,6±1,3	+10,4*	45,2±2,3	+7,8*	44,8±2,1	+11,9*	>0,05	<0,05
МОС ₂₅	62,2±2,9	+12,4*	66,1±2,4	+12,9*	63,4±3,0	+14,6*	<0,05	<0,05
МОС ₅₀	53,3±3,1	+13,4*	51,8±2,2	+14,4*	52,6±2,9	+17,8*	>0,05	>0,05
МОС ₇₅	41,1±2,3	+30,4**	42,1±2,5	+29,7**	40,2±2,2	+34,5**	>0,05	>0,05
	(%)	Δ, %	(%)	Δ, %	(%)	Δ, %		
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	65,2±3,4	-1,1	66,1±2,4	+5,6*	68,1±2,2	+5,6*	<0,05	>0,05

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

Как видно из таблицы 16, во всех группах наблюдения была отмечена односторонняя положительная динамика параметров спирометрии, более выраженная в 5 группе при применении комбинированной двойной терапии бронхолитиков.

Однако ни в одной из групп наблюдения величины ФЖЕЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях бронхиальной стенки и паренхимы легкого у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, применение тиотропия бромид и индакатерола, как в отдельности, так в их комбинации, в сочетании с небивололом и лозартаном в терапии ХСН II-III ФК с КПП существенно улучшает клиническое состояние, уменьшает ФК ХСН, снижает степень выраженности одышки, повышает переносимость физической нагрузки, качество жизни больных, ФВЛЖ, уменьшает ЛГ, улучшает параметры спирометрии. Пролонгированные бронходилататоры: тиотропия бромид, индакатерол и их комбинация, являются эффективными и безопасными средствами лечения бронхообструктивного синдрома у больных ХСН и ХОБЛ.

Длительное (18-месячное) применение бронхолитиков в терапии больных ХСН II-III ФК ишемического генеза и ХОБЛ

Следующим этапом настоящего исследования явилось длительное наблюдение, в течение 18 месяцев, пациентов с ХСН II-III ФК с КПП при применении небиволола, лозартана, пролонгированных бронходилататоров: тиотропия бромид, индакатерола и их комбинацию, ИГКС назначались в низких дозах (по показаниям). В исследование были включены 81 пациент со средним возрастом 66,5±4,3 года, 58 (72%) мужчин и 23 (28%) женщины (таблица 17). Все больные были распределены в три группы в зависимости от применения бронхолитика в составе терапии: группа 3А (n=29) получала тиотропия бромид, группа 4А (n=27) – индакатерол, группа 5А (n=25) – комбинацию индакатерола и тиотропия бромид. Однако в

период 6-18 месяцев наблюдения на фоне прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности в группе 3А умерло двое пациентов, в группе 4А – 2, в группе 5А – 0. Таким образом, в анализ результатов исследования вошли 77 больных. Средняя доза лозартана составила 53,1±19,5 мг в сутки (от 25 до 75 мг в сутки), небиволола – 5,9±2,9 мг в сутки (от 2,5 до 10 мг в сутки).

Результаты исследования опубликованы в журнале *Consilium medicum* (2019 г.), материалах Европейского конгресса по сердечной недостаточности (2016 г.).

Таблица 17. Клиническая характеристика больных (M±sd).

Признаки	3А группа (n=27)	4А группа (n=25)	5А группа (n=25)
Мужчины/женщины	19/8	17/8	19/6
Средний возраст, лет	66,0±5,3	64,2±2,9	67,0±3,7
Курильщики, чел (%)	21 (78)	20 (80)	20 (89)
Индекс курящего человека, пачко-лет	18,5±4,2	18,6±4,1	17,7±5,2
Средняя величина, ФК ХСН	2,4±0,4	2,6±0,3	2,5±0,6
Средняя величина одышки (MRC)	2,3±0,3	2,2±0,6	2,4±0,5
Мерцательная аритмия, чел (%)	10 (37)	7 (28)	9 (36)
Прием ИГКС, чел (%)	6 (21)	5 (19)	6 (24)
ТШХ, м	325±32	321±31,4	308±29,2
ШОКС, баллы	6,5±1,1	6,4±1,3	6,8±1,2
Средний балл качества жизни MLHFQ	57,5±4,3	54,7±6,1	59,2±5,2
Средний балл качества жизни SGRQ	69,4±6,5	68,5±4,1	72,3±4,2
ХОБЛ 2 ст. (50%<ОФВ ₁ <80%), чел (%)	18 (66)	17 (68)	15 (60)
ХОБЛ 3 ст. (30%<ОФВ ₁ <50%), чел (%)	9 (34)	8 (32)	10 (40)
ФВ ЛЖ, %	32,8±4,1	33,2±3,3	33,1±4,7
ЧСС, уд.в мин.	82,3±8,3	84,3±7,2	85,5±8,5
Среднесуточное САД мм рт.ст.	137,4±10,3	136,2±13,5	139,4±11,3
Среднесуточное ДАД мм рт.ст.	84,2±8,2	80,4±7,6	81,2±8,1

По основным демографическим и исходным клиническим показателям группы наблюдения были сопоставимы между собой. Проводимая терапия во всех 3-х группах с применением ДДБА и ДДАХ хорошо переносилась больными, не вызывая значимых побочных реакций; отказов от приема препаратов за время наблюдения не было. У 3% больных на начальных этапах лечения развивалась умеренная тахикардия, которая контролировалась приемом небиволола. Подобные побочные эффекты свойственны и другим представителям группы ДДБА (Евдокимова А.Г. и соавт. 2014; Calzetta L. et al, 2016). Важным моментом исследования являлась не только эффективность, но и безопасность 18-месячного назначения ДДАХ и ДДБА со стороны ССС; не было выявлено значимых нарушений ритма, прогрессирования ИБС, ХСН и ХОБЛ. Динамика клинических показателей спустя 6 и 18 месяцев от начала терапии у пациентов с ХСН II-III ФК на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ представлена в таблице 18.

Таблица 18. Динамика клинических показателей спустя 6 и 18 месяцев от начала терапии (Δ , %)

Показатели	Группа 3А (n=27)		Группа 4А (n=25)		Группа 5А (n=25)		P _{3А-4А}	P _{3А-5А}	P _{4А-5А}
	Длительность наблюдения, мес.								
	1-6	1-18	1-6	1-18	1-6	1-18	1-18	1-18	1-18
Средняя величина ФК ХСН	-18,1*	-30,8**	-18,7*	-29,8**	-19,5*	-34,1**	>0,05	>0,05	>0,05
Средняя величина одышки	-21,4**	-39,6**	-20,1*	-37,8**	-24,3*	-45,1**	>0,05	<0,05	<0,05
ТШХ, метры	+17,9*	+40,4**	+20,1**	+46,0**	+26,5**	+64,7**	>0,05	<0,01	<0,01
Средний балл по MLHFQ	-26,5**	-36,9**	-24,2*	-34,7**	-29,4*	-44,9**	>0,05	<0,05	<0,05
Средний балл по SGRQ	-16,9*	-33,0**	-18,4*	-33,2**	-25,1*	-42,9**	>0,05	<0,05	<0,05
ШОКС, баллы	-38,6**	-49,8**	-36,5**	-47,9**	-41,2**	-53,8**	>0,05	>0,05	<0,05
ФВ ЛЖ, %	+19,2*	+24,2**	+18,4*	+24,3**	+21,5*	+32,2**	>0,05	<0,05	<0,05
СрДЛА, %	-24,1*	-29,7**	-22,9**	-30,5**	-25,7*	-36,5**	>0,05	<0,05	<0,05
ОПСС, %	-17,3	-21,8**	-18,4**	-20,7**	-19,6*	-24,4**	>0,05	>0,05	>0,05
Количество эпизодов ББИМ, %	-22,3*	-34,2**	-32,1**	-43,0**	-28,5*	-43,8**	<0,05	<0,05	>0,05
Длительность эпизодов ББИМ	-14,2*	-25,2**	-26,4**	-43,2**	-28,1*	-42,1**	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

Как видно из таблицы 18, на фоне проводимой терапии через 1,5 года отмечено дальнейшее высокодостоверное (p<0,01) уменьшение средней величины ФК ХСН во всех группах. При этом межгрупповые различия носили недостоверный характер (p>0,05). Уменьшилась степень выраженности одышки по средним данным (p<0,01), положительные изменения в группе 5А были достоверно более значимыми, чем в группах 3А и 4А. Толерантность к физической нагрузке, оцениваемая в ТШХ, достоверно возросла во всех группах наблюдения. Максимальные значения были достигнуты в группе 5А и при межгрупповом сравнении носили высокодостоверный характер (p<0,01). При оценке динамики качества жизни по опросникам MLHFQ, SGRQ и ШОКС получено однонаправленное достоверное улучшение показателей во всех группах наблюдения (p<0,01), в большей степени, выраженные на фоне комбинированной бронхолитической терапии (группа 5А, p_{3А-5А}<0,05; p_{3А-4А}<0,05).

Систолическая функция ЛЖ по данным ФВ улучшилась во всех группах наблюдения (все p<0,01). Межгрупповые различия составили: p_{3А-4А}>0,05 p_{3А-5А}<0,05; p_{3А-4А}<0,05, что указывает на более выраженный положительный эффект в группе 5А. Анализ изменений СрДЛА и ОПСС показал дальнейшее достоверное снижение исходно повышенных показателей (p<0,01). При этом, межгрупповое различие для СрДЛА было достоверным между группами 3А-5А (p<0,05) и 4А-5А (p<0,05), для ОПСС – различия были недостоверными.

По результатам исследования в конце наблюдения отмечено уменьшение количества и длительности эпизодов ББИМ (все p<0,01). Межгрупповые различия носили достоверный характер: p_{3А-4А}<0,05 p_{3А-5А}<0,05.

Изменение параметров ФВД на фоне 18 месяцев терапии

Исходно в изучаемых группах больных были значительно снижены показатели ФВД: ФЖЕЛ, ОФV₁, индекс Генслера, МОС. Динамика спирометрических показателей через 6 и 18 месяцев наблюдения на фоне различных схем терапии с включением пролонгированных бронходилататоров (ДДБА, ДДАХ) и их комбинации, представлена в таблице 19.

Таблица 19. Динамика параметров ФВД при длительном наблюдении на фоне разных схем лечения (Δ , %)

Показатели	Группа 3А (n=27) Тиотропия		Группа 4А (n=25) Индакатерол		Группа 5А (n=25) Тиотропия+ Индакатерол		P _{3А-4А}	P _{3А-5А}	P _{4А-5А}
	Длительность наблюдения								
	1-6 мес	1-18 мес	1-6 мес	1-18 мес	1-6 мес	1-18 мес	1-18 мес	1-18 мес	1-18 мес
ФЖЕЛ	+8,4*	+9,0*	+11,8*	+12,3*	+17,5*	+11,3*	>0,05	>0,05	>0,05
ОФВ ₁	+9,4*	+6,6*	+7,3*	+7,7*	+11,9*	+12,1*	>0,05	<0,05	<0,05
МОС ₂₅	+11,3*	+9,8*	+10,7*	+10,1*	+13,6*	+14,5*	>0,05	<0,05	<0,05
МОС ₅₀	+13,2*	+14,1*	+12,5*	+15,3*	+16,1*	+18,8*	>0,05	<0,05	<0,05
МОС ₇₅	+27,6**	+21,2**	+26,2**	+20,3**	+39,4**	+24,5**	>0,05	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	+0,9	-2,2	-4,0	-4,1	-4,8	+0,7	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

Как видно из таблицы 19, проводимая длительная терапия в течение полутора лет привела к незначительному, но достоверному (p<0,05) улучшению показателей спирометрии. Межгрупповые различия по динамике ОФВ₁, МОС₂₅ и МОС₅₀ были достоверными между группами 3А-5А, 4А-5А, что говорит о преимуществах применения комбинированной терапии бронходилататорами с различными механизмами действия. Стоит отметить, что ни в одной из групп наблюдения величины МОС, ФЖЕЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимости изменений бронхиальной стенки и паренхимы легкого у пациентов с ХОБЛ.

В конце 18 месячного периода наблюдения был проведен анализ таких показателей как выживаемость и частота повторных госпитализаций. На рисунке представлен график уменьшения смертности в группе больных приверженных к лечению, по сравнению с группой выбывших из исследования.

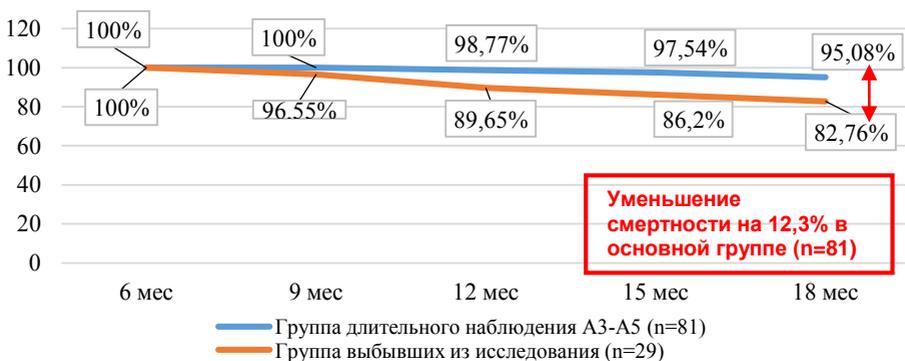


Рисунок 5. Выживаемость больных вошедших (n=81) в длительное наблюдение (18 мес.) и отказавшихся (n=29) от дальнейшего участия в исследовании.

Через 18 месяцев наблюдения в основных группах наблюдения (3А, 4А, 5А) госпитализации были более редкими, по сравнению с группой пациентов, выбывших из исследования через 6 месяцев (таблица 20, рисунок 6).

Таблица 20. Частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и ХОБЛ за год у пациентов, выбывших из исследования (n=29), и пациентов, продолживших лечение (группы А3, А4, А5; n=81)

	Пациенты, выбывшие из исследования (n=29)	Пациенты групп А3, А4, А5(n=81)
Количество госпитализаций		
0 госпитализаций, чел. (%)	4 (13,8%)	31 (38,3%)
1 госпитализация, чел. (%)	7 (24,1%)	37 (45,7%)
2 госпитализации, чел. (%)	10 (34,5%)	8 (9,8%)
3 и более госпитализаций, чел. (%)	8 (27,6%)	5 (6,2%)
Смертность		
Умерло пациентов	5 (17,2%)	4 (4,9%)

Не приверженность к терапии приводила у 30% больных ХСН с КПП к частым госпитализациям (>3 в год) по поводу ХСН и ХОБЛ по сравнению с пациентами, принявшими участие в 18 месячном исследовании и находящихся под регулярным врачебным контролем (рисунок 6). Схожие данные, отражающие прямую взаимосвязь приверженности к терапии и прогноза пациентов с ХСН, получены в других исследованиях (Ситниковой М.Ю., 2009; Виноградова Н.Г. и соавт., 2019; Rehman Z.U. et al., 2019).

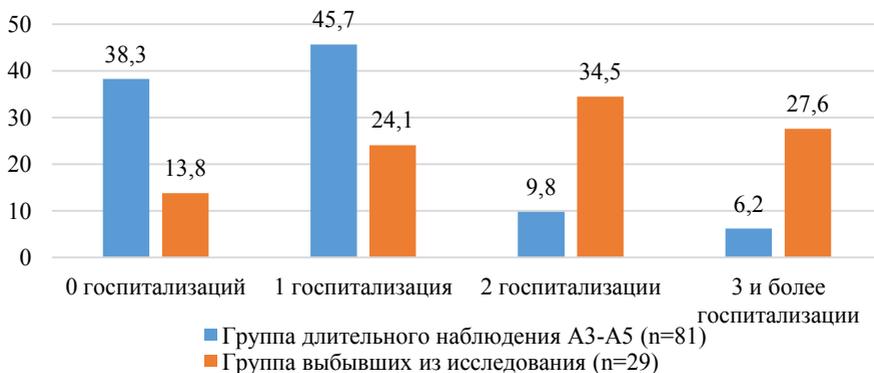


Рисунок 6. Количество госпитализаций больных, вошедших в длительное наблюдение и отказавшихся от дальнейшего участия в исследовании.

Ретроспективный анализ 29 больных из групп 3-5, не принимавших участие в дальнейшем исследовании, через 18 месяцев показал, что большинство пациентов не придерживались назначенному лечению, не соблюдали режим лекарственных препаратов, что значительно снизило приверженность к проводимой базисной терапии. Характеристика умерших больных представлена в таблице 21.

Таблица 21. Характеристика больных с летальным исходом.

№ пациента	Возраст, пол	ФК ХСН	ОФВ ₁		ФВЛЖ	
			исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Выбывшие из исследования						
1.	59, м	III	31	34	34	36
2.	72, м	III	32	36	32	35
3.	68, м	III	43	47	28	34
4.	71, м	III	33	37	27	32
5.	74, ж	III	37	36	25	28
Основные группы наблюдения						
1.	66, м	III	32	35	28	31
2.	72, м	II	36	36	31	34
3.	73, м	III	35	38	30	34
4.	76, ж	III	40	43	33	36

Умершие больные исходно имели III ФК ХСН с ФВЛЖ менее 35% и тяжелую степень ограничения воздушного потока.

Таким образом, длительное (в течение 18 месяцев) применение тиотропия бромидом и индакатеролом, как по отдельности, так и в комбинации, в составе базисной терапии ХСН II-III ФК и ХОБЛ 2-3 ст. ограничения воздушного потока существенно улучшает клиническое состояние, качество жизни больных, повышает сократительную способность ЛЖ, снижает степень ЛГ, улучшает параметры ФВД и прогноз. ДДБА, ДДАХ и их комбинация при длительном применении являются эффективными и безопасными средствами лечения бронхообструктивного синдрома у больных ХСН и ХОБЛ.

Применение карведилола и блокаторов РААС в составе комплексной терапии у больных ХСН с ИБС в сочетании с ХОБЛ

В исследование включены 95 больных с ХСН II-III ФК ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ 2-3 ст. ограничения воздушного потока, с ФВЛЖ менее 45%. Все больные в составе комплексной терапии получали ДДАХ тиотропия бромид (18 мкг/сут). Больные были распределены в две группы (6-я и 7-я). Клиническая характеристика групп наблюдения представлена в таблице 22. Результаты исследования опубликованы в журнале «Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология» (2019 г.).

Больные обеих групп были сопоставимы по основным наблюдаемым параметрам (таблица 22). Все пациенты 6-ой группы в составе терапии получали карведилол (в средней дозе 24,2±2,4 мг/сут) и эналаприл в средней дозе 10,2±1,7 мг/сут. Больные 7-й группы наблюдения получали карведилол в средней дозе 24,9±2,6 и лозартан в средней дозе 44,5±3,5. За время наблюдения в исследуемых группах отмечена хорошая переносимость проводимой терапии, включающей карведилол. В исследовании имело место отмена препарата у двух пациентов с тяжелым течением ХОБЛ на 8-й и 10-й дни титрования при исходном уровне ОФВ₁ (30% и 32%) в связи с обострением заболевания.

Таблица 22. Клиническая характеристика больных (M±sd, Δ%)

Признаки	6 группа (59 больных) эналаприл+карв едилол		7 группа (36 больных) лозарган+карвед илол		p
	Исходно	Δ, %	Исходно	Δ, %	
Мужчины/женщины	44/15		25/11		
Средний возраст, лет	62,1±4,5		64,7±4,1		
Курильщики, чел (%)	42 (71)		26 (72)		
Индекс курящего человека, пачко-лет	18,4±2,2		19,3±4,9		
Средняя величина, ФК ХСН	2,5±0,2	- 19,1**	2,5±0,4	-17,2*	>0,05
Средняя величина одышки (MRC)	2,1±0,3	- 14,7*	1,8±0,4	-20,1**	<0,05
ТШХ, м	319±27,5	+21,5**	321±36	+18,2*	>0,05
ШОКС, баллы	6,5±1,2	- 34,5**	6,8±1,3	-38,3**	<0,05
Средний балл по MLHFQ	56,6±5,1	- 31,6**	58,8±5,2	-27**	>0,05
Средний балл по SGRQ	68,4±4,3	- 13,5*	70,4±6,1	-15,4*	>0,05
SGRQ- «симптомы»	74,0±5,3	- 14,2*	73,2±2,3	-12,8*	>0,05
SGRQ- «активность»	73,8±3,1	- 18,5*	75,4±3,2	-22,5*	<0,05
SGRQ- «влияние»	62,1±3,6	- 11,9	61,3±3,2	-9,2	>0,05

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

К концу 6-месячного наблюдения у всех больных наблюдалось улучшение клинического течения заболевания, отмечалась положительная динамика ФК ХСН, качества жизни, повышалась толерантность к физической нагрузке по данным ТШХ, уменьшалась степень выраженности одышки (таблица 22). Через шесть месяцев наблюдения отмечено достоверное снижение количества приступов стенокардии и потребности в сублингвальном нитроглицерине: в шестой группе эти показатели снизились на 54% и 40%, а в 7-й группе - на 52 и 37 %, соответственно.

Динамика показателей СМАД и ЭКГ

Таблица 23. Динамика показателей СМАД и ЭКГ на фоне терапии (M±sd, Δ%)

Показатели	6 группа (59 больных) эналаприл+ карведилол		7 группа (36 больных) лозарган+ карведилол		p _{Δ-Δ7}
	Исходно	Δ, %	Исходно	Δ, %	
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	133±9,4	-10,1*	136,5±8,5	-8,7*	>0,05
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	86,6±8,6	-6,9*	84,6±7,9	-5,4*	>0,05
ВГИ САД, %	51,2±40,2	-53,1**	52,1±38,3	-46,5**	>0,05
ВГИ ДАД, %	39,5±38,4	-56,2**	43,3±39,4	-50,3**	>0,05
Вариабельность САД, мм рт.ст.	15,6±2,2	-18,3**	14,9±2,7	-21,4**	>0,05
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	13,2±2,1	-11,2*	9,2±2,5	-10,5*	>0,05
Суточный индекс САД, %	3,8±2,5	-5,7*	4,3±2,5	-9,1*	<0,05
Суточный индекс ДАД, %	7,4±1,9	-9,4*	3,9±3,1	-10,5*	>0,05
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	85,1±10,7	-23**	86,3±9,5	-19,7**	>0,05
Пациенты с ББИМ, % (n)	54% (32)	-44,5**	50% (18)	-49,7**	<0,05
Число эпизодов ББИМ, %	16,4±3,0	-40,3**	18,9±3,2	-52,3**	<0,05
Длительность ББИМ, мин	31,3±14,7	-41,9**	39,7±14,3	-44,2**	>0,05

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

На фоне проводимой терапии у всех больных (таблица 23) улучшился исходно нарушенный профиль АД, произошло уменьшение среднесуточных показателей АД, ЧСС, ВГИ, СИ, уменьшилось число и длительность эпизодов ББИМ.

Динамика структурно-функциональных показателей сердца

Исходные показатели параметров внутрисердечной гемодинамики и структурно-функционального состояния сердца в обеих группах наблюдения больных с ХСН с КПП, которые не различались между собой (все $p > 0,05$), и их динамике представлены в таблице 24.

Таблица 24. Динамика ЭхоКГ-параметров сердца на фоне терапии (Δ , %).

Показатели	6 группа (n=59)		7 группа (n=36)		$p_{\Delta 6-\Delta 7}$	
	Исходно	Через 6 мес. Δ , %	Исходно	Через 6 мес. Δ , %		
ЛП, мм	43,9 \pm 1,2	-6,5*	42,5 \pm 1,2	-7,2*	>0,05	
КДР _{ЛЖ} , мм	66,2 \pm 2,4	-7,4*	65,2 \pm 1,7	-7,8*	>0,05	
КСР _{ЛЖ} , мм	52,1 \pm 2,2	-6,2*	49,8 \pm 2,8	-7,3*	>0,05	
ИКДО _{ЛЖ} , мл/м ²	121,5 \pm 7,4	-18,5**	123,7 \pm 6,6	-19,4**	<0,05	
ИКСО _{ЛЖ} , мл/м ²	84,5 \pm 6,3	-22,7**	82,9 \pm 4,4	-23,4**	<0,05	
ФВЛЖ, %	35,5 \pm 4,2	+21,5**	34,3 \pm 1,9	+20,9%**	<0,05	
ИММ, г/м ²	134,8 \pm 8,3	-12,9*	133,6 \pm 8,2	-16,2**	<0,05	
ИС, ед	Сист.	0,72 \pm 0,02	-12,6*	0,70 \pm 0,03	-14,5**	<0,05
	Диаст.	0,83 \pm 0,01	-17,3*	0,81 \pm 0,03	-18,6**	>0,05
МС, дин/см ²	Сист.	184,5 \pm 48,3	-24,5**	188,3 \pm 49,4	-23,9**	>0,05
	Диаст.	219,2 \pm 52,4	-13,2*	223,4 \pm 50,2	-14,3*	>0,05
ИОТ, ед	0,37 \pm 0,04	+15,3**	0,39 \pm 0,05	+19,2**	<0,05	
MVIVRT, мс	73 \pm 6,4	+7,4*	74,9 \pm 5,2	+8,6*	>0,05	
MVDT, мс	174,2 \pm 18,5	+8,3*	175,2 \pm 16,3	+8,7*	<0,05	
Е/А	1,79 \pm 0,03	-20,6**	1,82 \pm 0,04	-25,7**	<0,01	
ΔS , %	27,0 \pm 1,2	+6,3*	26,1 \pm 1,1	+8,2**	>0,05	
ОПСС, дин*с*см-5	1490 \pm 173	-16,4*	1554 \pm 162	-21,5*	<0,05	
ПП, мм	42,2 \pm 0,5	-4,3	41,5 \pm 0,4	-5,0*	>0,05	
КДР _{ПЖ} , мм	31,2 \pm 0,7	-16,2*	29,1 \pm 0,6	-18,2**	<0,05	
КСР _{ПЖ} , мм	24,8 \pm 0,5	-31,4**	23,5 \pm 0,6	-32,6**	<0,05	
ТПС _{ПЖ} , мм	5,2 \pm 0,3	-9,8*	4,9 \pm 0,5	-10,3*	<0,05	
ФВПЖ, %	50,3 \pm 2,1	+6,2*	48,4 \pm 1,4	+6,3*	>0,05	
ΔS , %	23,4 \pm 2,2	+16,2**	22,2 \pm 3,1	+18,4**	<0,05	
СрДЛА, ммрт.ст.	24,6 \pm 0,7	-18,1*	24,3 \pm 0,5	-21,2%*	<0,05	
КДР _{ПП} , мм	33,9 \pm 2,3	-13,8*	34,7 \pm 2,5	-16,2*	<0,05	
PV Vmax, м/с	0,72 \pm 0,02	+2,6	0,69 \pm 0,04	+4,1*	<0,05	
TV DT, мс	224 \pm 4,2	-10,3*	223 \pm 4,1	-13,4*	<0,05	
TV IVRT, мс	115,7 \pm 1,82	-27,1**	117,2 \pm 2,1	-28,2**	>0,05	
TV E/A	1,64 \pm 0,04	-18,4*	1,71 \pm 0,02	-31,0**	<0,05	

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – достоверность различий относительно исходных значений.

В процессе 6-месячной терапии больных ХСН II-III ФК на фоне ИБС и ХОБЛ в обеих группах наблюдения отмечались однонаправленные положительные эффекты по влиянию на гемодинамические и морфофункциональные характеристики. Однако применение карведилола в сочетании с лозартаном и тиотропия бромидом по основным параметрам, характеризующим процессы ремоделирования, улучшение внутрисердечной гемодинамики,

повышение сократительной способности сердца, снижения ЛГ и ОПСС привело к достоверным более значимым результатам, что напрямую связано с улучшением альвеолярно-капиллярных взаимоотношений и уменьшением гипоксии.

Динамика параметров функции внешнего дыхания

У исследуемых больных исходно были снижены спирометрические параметры. Известно, что развивающаяся гиперинфляция легких при ХОБЛ связана со снижением конечно-диастолического наполнения ЛЖ и тем самым приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, повышению частоты ССО и смертности (Watz H. et al, 2010). В настоящей работе было проанализировано влияние карведилола на показатели ФВД (таблица 25).

Таблица 25. Исходное состояние и динамика показателей ФВД (n=95)

Показатель	6 группа (n=59)		7 группа (n=36)		p _{Δ6-Δ7}
	M±sd, % от должн	Δ, %	M±sd, % от должн	Δ, %	
ФЖЕЛ	65,4±4,1	+5,3	63,5±3,4	+8,9*	<0,05
ОФВ ₁	46,6±3,0	+8,4*	44,1±1,3	+9,6*	>0,05
МОС ₂₅	65,7±3,6	+8,8*	63,3±2,7	+11,8*	>0,05
МОС ₅₀	53,9±2,9	+15,3*	52,3±3,3	+12,5*	>0,05
МОС ₇₅	43,4±2,3	+25,2**	42,1±2,1	+31,2*	<0,05
	M±sd, %	Δ, %	M±sd, %	Δ, %	
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	63,5±2,3	-2,9	62,8±3,4	-0,6	>0,05

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

Проводимая терапия в обеих группах наблюдения привела к улучшению ФВД по всем параметрам, однако, в 7-й группе была более выраженная достоверная (p<0,05) положительная динамика ФЖЕЛ и МОС₇₅. Следует отметить, что в течение 1 месяца применения карведилола в обеих группах отмечалось незначительное, недостоверное ухудшение показателей ФВД, исчезнувшее в процессе лечения.

Таким образом, применение неселективного БАБ карведилола, обладающего вазодилатирующим свойством за счет блокады α₁-рецепторов в сочетании с иАПФ или БРА на фоне применения ДДАХ является безопасным и эффективным, при этом обеспечивается коррекция бронхообструктивного синдрома, снижается ЛГ, улучшается эластичность бронхолегочной ткани, что приводит к улучшению альвеолярно-капиллярных взаимоотношений.

Динамика показателей агрегации тромбоцитов и реологии крови в процессе лечения

В работе проводилась оценка функциональной активности тромбоцитов, реологических свойств крови и изменение этих показателей на фоне различных схем терапии с включением карведилола у 95 больных ХСН и ХОБЛ. Через 6 месяцев лечения в обеих группах было получено достоверное снижение исходно повышенной спонтанной и АДФ - индуцированной агрегации тромбоцитов. Отмечена положительная динамика показателей реологических свойств крови (таблице 26).

Таблица 26. Динамика агрегации тромбоцитов, реологических свойств крови (M±sd, Δ%)

Показатели	6 группа(n=59) эналаприл+карве дилол		7 группа(n=36) лозартан+карвед илол		pΔ6- Δ7
	Исходно	Δ, %	Исходно	Δ, %	
Спонтанная агрегация, %	27,9±2,3	-38,1**	26,5±3,2	-44,3**	<0,05
Индукцированная АДФ (2 мкм/л) агрегация, %	94,3±2,1	-32,4**	95,7±3,9	-37,2**	<0,05
Вязкость крови при 200 об./с, сП	5,6±0,2	-24,3**	5,7±0,3	-22,4**	>0,05
Вязкость крови при 100 об./с, сП	6,1±0,4	-15,3*	6,3±0,1	-14,8*	>0,05
Вязкость крови при 20 об./с, сП	10,1±0,3	-22,2**	9,8±0,2	-26,3**	>0,05
Индекс агрегации эритроцитов	1,56±0,03	-9,2*	1,48±0,05	-12,3*	<0,05
Индекс деформируемости эритроцитов	1,07±0,05	+6,6*	1,04±0,03	+8,1*	<0,05

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01 – достоверность различий относительно исходных значений.

Карведилол является неселективным β-блокатором и α₁-антагонистом, обладает мембраностабилизирующим действием, связанным с влиянием на поступление кальция внутрь тромбоцитов, и антиоксидантным эффектом. Установлено, что на поверхности тромбоцитов человека кроме α-адренорецепторов находятся β₂-адренорецепторы, которые представляют интерес в качестве мишени для неселективных бета-блокаторов (Bonten T., 2014). При ХСН повышается АДФ-индуцированная агрегационная активность тромбоцитов под воздействием активации САС, которую способен подавить карведилол. Выраженный антитромботический эффект карведилола связан со снижением активации тромбоцитов, влиянием на макромолекулы клеточной мембраны (фосфолипиды, ионы кальция и ферменты) (Petricova M. et al., 2005).

Кроме того, отмечена положительная динамика исходно нарушенных реологических свойств крови. У всех больных уменьшилась вязкость крови, однако, не достигнув нормальных значений во всех случаях, достоверно увеличился индекс деформируемости эритроцитов, уменьшился индекс агрегации в обеих группах (p<0,05). Нормализация реологических свойств крови, особенно в 7-й группе, может быть связана с дополнительным эффектом лозартана и улучшением кровообращения в микроциркуляторном русле.

Изменение липидного спектра

У 76 (80% от их состава) больных из групп 6 и 7 были исходно нарушены липидные показатели крови в виде повышения уровня ОХС, ТГ, ЛПОНП, значительного повышения ЛПНП и снижения ЛПВП и повышение ИА. Через 6 месяцев терапии в обеих группах наблюдения отмечалась положительная динамика, не носившая, однако, достоверного характера (p>0,05) (рисунок 7). Как видно из рисунка, применение карведилола оказывает метаболически нейтральное действие, улучшает липидный обмен благодаря антиоксидантному, вазопротективному действию и синергизму с блокаторами РААС.

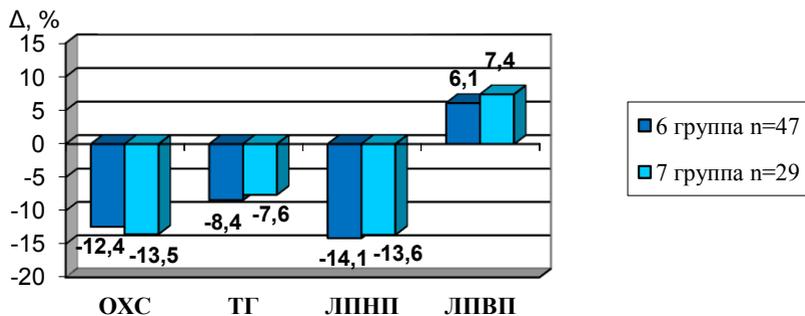


Рисунок 7. Изменение показателей липидного спектра крови у больных ХСН с КПП на фоне терапии карведилолом и эналаприлом (группа 6) и лозартаном (группа 7).

Таким образом, у больных ХСН в сочетании с ХОБЛ 2-3 степени ограничения воздушного потока применение карведилола с эналаприлом или лозартаном в сочетании с титропропией бромидом улучшает клинико – функциональные показатели, замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования сердца, благоприятно влияет на функциональное состояние тромбоцитов, реологические свойства крови и липидный обмен. Более выраженные положительные эффекты по изучаемым показателям получены при применении карведилола и лозартана.

Эффективность различных схем бронхолитической терапии на фоне приема карведилола и лозартана у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

Всего обследовано 98 больных, средний возраст $64,1 \pm 4,9$ лет. Из них 70 (71%) мужчин и 28 (29%) женщин. Больные были распределены в три группы наблюдения (7, 8, 9) в зависимости от приема пролонгированного бронхолитика и их комбинации (таблица 27).

В процессе титрования достигали наибольшую переносимую дозу препаратов: средняя доза лозартана составила $44,5 \pm 3,5$ мг в сутки, карведилола $24,2 \pm 2,4$ мг в сутки. Больные наблюдались в течение 6 месяцев. Результаты исследования опубликованы в журнале Клиническая практика (2019 г.), материалах Европейского конгресса по сердечной недостаточности (2019 г., г. Афины).

Таблица 27. Клиническая характеристика больных (n=98, M \pm sd, Δ, %)

Признак	7 группа (n=36) Тиетропия		Группа 8 (n=32) Индакатерол		Группа 9 (n=30) Тиетропия+ Индакатерол		<i>p</i> ₇₋₈	<i>p</i> ₈₋₉
	Исходно	Δ, %	Исходно	Δ, %	Исходно	Δ, %		
Возраст, лет	64,7 \pm 4,1		66,2 \pm 2,3		65,6 \pm 3,3			
Мужчины/Женщины	25/11		24/8		21/9			
Курильщики, n (%)	26 (72)		22 (69)		22(73)			
Индекс курящего человека, пачко-лет	19,3 \pm 4,9		17,4 \pm 3,6		16,7 \pm 3,1			
Средняя величина ФК	2,5 \pm 0,4	-17,2*	2,6 \pm 0,3	-16,1*	2,6 \pm 0,1	-20,1*	>0,05	>0,05
Одышка I степени, n (%)	14 (39)		13 (36)		12(35)			
Одышка II степени, n (%)	22 (61)		23 (64)		22(65)			
Средняя величина одышки	1,8 \pm 0,4	-20,1*	1,7 \pm 0,6	-23,2*	1,8 \pm 0,4	-27,5*	>0,05	<0,05
Проба с 6-мин ходьбой, м	321 \pm 36	+18,2*	323 \pm 32,3	+21,4*	305 \pm 31,4	+24,4**	>0,05	<0,05

Средний балл по MLHFQ	58,8±5,2	-27*	56,7±6,1	-25*	57,2±5,3	-30,2*	>0,05	<0,05
Средний балл по SGRQ	70,4±6,1	-15,4*	68,3±5,2	-18,6*	71,2±4,3	-24,4*	>0,05	<0,05
SGRQ- симптомы	73,2±2,3	-12,8*	75,5±3,7	-10,6	74,5±4,2	-14,1*	>0,05	<0,05
SGRQ- активность	75,4±3,2	-22,5*	76,3±4,1	-21,4*	75,1±3,9	-26,4**	>0,05	<0,05
SGRQ- влияние	61,3±3,2	-9,2	63,1±3,2	-8,3	62,4±3,4	-13,7*	>0,05	<0,05
ШОКС	6,8±1,3	-38,3**	6,6±1,4	-36,4**	6,7±1,2	-41,2**	>0,05	<0,05

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность различий относительно исходных значений.

Положительные изменения в клиническом статусе во всех группах наблюдения получены в результате применения лозартана, карведилола и пролонгированных бронходилататоров, что объясняется вазо- и кардиопротективным эффектами, а также улучшением бронхиальной проходимости за счет снижения холинергического тонуса и прямой стимуляции β_2 -адренорецепторов, приводящей к расслаблению гладкой мускулатуры дыхательных путей и уменьшению вследствие этого гипоксии, что благоприятно сказывается и на состоянии ССС. Кроме того, сочетанное применение титропия бромида и индакатерола способствует более выраженному положительному влиянию исследуемых показателей. Указанная терапия, по-видимому, препятствует негативным эффектам неселективного БАБ карведилола в плане ухудшения бронхообструкции, сохраняя его органопротективное влияние на ССС и на течение ХСН. По мнению ряда авторов, при ХСН развивается экспрессия генов, которую подавляют БАБ, и тем самым предотвращают патологические процессы и защищают кардиомиоцит от повреждения (Tobin S.W. et al., 2017).

Динамика показателей СМАД и ЭКГ

Проводимая терапия исследуемых групп больных привела к уменьшению приступов стенокардии и потребности в сублингвальном нитроглицерине, количества ($p < 0,05$) и продолжительности ($p < 0,05$) эпизодов ишемии, что может быть расценено как результат антиишемического действия карведилола (таблица 28). Значимых нарушений ритма и проводимости на фоне проводимой терапии с включением пролонгированных бронходилататоров отмечено не было.

Проводимая терапия привела к достоверному (все $p < 0,05$) уменьшению количества и длительности ББИМ, повышению ФВЛЖ и снижению СрДЛА. Включение ДДАХ, ДДБА и их комбинацию в состав терапии достоверно усилило данный эффект, приводящий к улучшению вентиляционной функции легких и уменьшению выраженности гипоксии. Кроме того, уменьшение гиперинфляции легких при ХОБЛ, связанное с возможным улучшением диастолического наполнения ЛЖ, тем самым может приводить к повышению толерантности к физической нагрузке, снижению частоты ССО и смертности (Watz H. et al., 2010).

Таблица 28. Изменения функциональных показателей на фоне проводимой терапии (Δ , %)

Показатель	Группа 7 (n=36)	Группа 8 (n=32)	Группа 9 (n=30)	p_{7-8}	p_{8-9}
Среднесуточное САД	-8,7	-13,3*	-12,1*	<0,05	>0,05
Среднесуточное ДАД	-5,4	-10,6*	-11,9*	<0,05	>0,05
ЧСС среднесуточное	19,7*	-18,9*	-21,3**	>0,05	<0,05
ББИМ, число эпизодов	-52,3**	-47,6**	-52,4**	>0,05	>0,05
ББИМ, длительность эпизодов	-44,2**	-36,1**	-47,8**	<0,05	<0,05

ФВЛЖ	+20,9*	+19,3*	+23,1*	>0,05	>0,05
СрДЛА	-21,2*	-23,4*	-27,1*	>0,05	<0,05

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – достоверность различий относительно исходных значений, p_{7-8} и p_{8-9} – достоверность различий между группами наблюдения.

Динамика параметров ФВД в процессе лечения

Таблица 29. Динамика показателей ФВД ($M \pm sd$, Δ , %)

Показатели	Группа 7 (n=36)		Группа 8 (n=32)		Группа 9 (n=30)		p_{7-8}	p_{8-9}
	(% от должн.)	Δ , %	(% от должн.)	Δ , %	(% от должн.)	Δ , %		
ОФВ ₁	44,1 \pm 1,3	+9,6*	39,7 \pm 2,5	+8,9*	43,4 \pm 2,5	+12,1*	>0,05	<0,05
ФЖЕЛ	63,5 \pm 3,4	+8,9*	62,5 \pm 3,4	+12,5*	62,4 \pm 3,2	+17,6*	<0,05	<0,05
МОС ₂₅	63,3 \pm 2,7	+11,8*	61,2 \pm 2,2	+12,3*	62,4 \pm 3,0	+14,1*	<0,05	<0,05
МОС ₅₀	52,3 \pm 3,3	+12,5*	53,2 \pm 2,4	+14,1*	52,1 \pm 2,5	+16,9*	>0,05	>0,05
МОС ₇₅	42,1 \pm 2,1	+31,2*	40,9 \pm 2,1	+30,5*	41,0 \pm 2,3	+33,2*	>0,05	>0,05
	(%)	Δ , %	(%)	Δ , %	(%)	Δ , %		
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	62,8 \pm 3,4	-0,6	65,2 \pm 3,9	+3,3	63,7 \pm 4,0	+4,9	>0,05	>0,05

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – достоверность различий относительно исходных значений.

Динамика показателей ФВД представлена в таблице 29 и демонстрирует улучшение всех параметров спирометрии на фоне проводимой терапии, однако величины ОФВ₁ и ФЖЕЛ не достигли нормальных значений ни в одной из групп наблюдения, что свидетельствует о наличии необратимых изменений паренхимы легкого и бронхиальной стенки у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, применение ДДАХ и ДДБА, как в отдельности, так и в комбинации, в сочетании с карведилолом и лозартаном при терапии ХСН II-III ФК ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ 2-3 степени ограничения воздушного потока существенно улучшает клиническое состояние, качество жизни больных, ФВЛЖ, уменьшает ЛГ, улучшает параметры ФВД. Пролонгированные бронхолитики являются эффективными и безопасными средствами лечения бронхообструктивного синдрома у больных ХСН и ХОБЛ, что согласуется с полученными результатами других исследователей у больных только с ХОБЛ (Cazzola M., Molimard M., 2010).

Сравнительная эффективность различных схем терапии

В настоящей работе проведена сравнительная оценка различных схем (всего 9) терапии на основные клинико-функциональные показатели у больных ХСН с КПП через 6 месяцев наблюдения.

Таблица 30. Рейтинг эффективности различных схем терапии по группам наблюдения.

№ группы	Терапия	ФК ХСН	mMRC	ТШХ	ШОКС	MLHFQ	SGRQ	ББИМ длит	ББИМ число	СрДЛА	ФВЛЖ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	Итоговый балл	№ в рейтинге
1	Эн+Тио	6	2	6	2	5,5	2	1	1	1	1	3	2	32,5	9
2	Неб+Эн+Тио	8	4	9	8	8	1	6	4	4,5	7,5	5	3	68	4
3	Неб+Лоз+Тио	9	6	8	9	9	3	8	3	7	4	7	5	78	3

4	Неб+Лоз+Инд	3	7	4	4	1	7	3	6	4,5	2	1	7	49,5	5
5	Неб+Лоз+Инд+Тио	7	9	7	7	7	8,5	7	9	8	7,5	8	9	94	1
6	Карв+Эн+Тио	4	1	3	1	5,5	4	4	2	2	6	2	1	35,5	8
7	Карв+Лоз+Тио	2	3	1	5	3	5	5	7	3	5	6	4	49	6
8	Карв+Лоз+Инд	1	5	2	3	2	6	2	5	6	3	4	6	45	7
9	Карв+Лоз+Инд+Тио	5	8	5	6	4	8,5	9	8	9	9	9	8	88,5	2

Следовательно, полученная нами суммарная эффективность схем терапии может быть расположена в следующем порядке:

1. Небиволол + Лозартан + Индакатерол + Тиотропия бромид
2. Карведилол + Лозартан + Индакатерол + Тиотропия бромид
3. Небиволол + Лозартан + Тиотропия бромид
4. Небиволол + Эналаприл + Тиотропия бромид
5. Небиволол + Лозартан + Индакатерол
6. Карведилол + Лозартан + Тиотропия бромид
7. Карведилол + Лозартан + Индакатерол
8. Карведилол + Эналаприл + Тиотропия бромид
9. Эналаприл + Тиотропия бромид

Таким образом, на основании проведенного анализа становится очевидным обоснованность применения БАБ совместно с блокаторами РААС и комбинацией пролонгированных бронходилататоров (ДДАХ и ДДБА) у больных с ХСН II-III ФК ишемического генеза и сопутствующей ХОБЛ 2-3 степени ограничения воздушного потока. Полученные нами результаты по выявлению ряда клиничко-патогенетических аспектов в развитии ХСН у больных с КПП и оптимизации их лечения не противоречат обсуждаемым в литературе параллелизму и общности морфо-функциональных изменений и механизмов поражения сердечно-легочной системы.

ВЫВОДЫ

1. У больных хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких 2-3 степени ограничения воздушного потока, по сравнению с хронической сердечной недостаточностью без хронической обструктивной болезни легких, установлены более тяжелые клинические и функциональные нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Установлена достоверная прямая взаимосвязь между клиническим течением хронической сердечной недостаточности у больных с кардиопульмональной патологией, качеством жизни, структурно-функциональными изменениями сердца, отражающими процессы дезадаптивного ремоделирования, систолическую и диастолическую функцию сердца, и параметрами функции внешнего дыхания.

2. Включение бета-адреноблокаторов небиволола или карведилола с иАПФ эналаприлом или БРА лозартаном в базисную терапию, на фоне приема пролонгированных бронходилататоров, повышает эффективность проводимого лечения, улучшает клиническое состояние больных, качество жизни, уменьшает функциональный класс хронической сердечной недостаточности, степень выраженности одышки, повышает толерантность к

физической нагрузке, замедляя прогрессирование хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких.

3. Сочетанное использование небиволола или карведилола с иАПФ эналаприлом или БРА лозартаном в терапии больных хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких нормализует исходно нарушенный профиль АД, достоверно уменьшает длительность и частоту эпизодов ишемии миокарда, в том числе и ее безболевого формы, не вызывая значимых нарушений сердечного ритма и проводимости, приводит к достоверному улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики, и структурно-функциональных параметров сердца, способствует коррекции исходно нарушенных показателей тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови и не оказывает негативного воздействия на исходно измененные показатели липидного спектра крови.

4. Терапия, включающая небиволол или карведилол, эналаприл или лозартан, длительнодействующие бронходилататоры (тиотропий бромид, индакатерол или их комбинацию), достоверно улучшает параметры бронхиальной проходимости по данным функции внешнего дыхания.

5. Применение пролонгированных бронходилататоров м-холинолитика тиотропий бромида и агониста β_2 -рецепторов индакатерола, как в отдельности, так в их комбинации, в сочетании с БАБ небивололом или карведилолом и блокатором АТ-1 рецепторов лозартаном в терапии хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов ишемического генеза с хронической обструктивной болезнью легких 2-3 степени тяжести существенно улучшает клиническое состояние, уменьшает функциональный класс хронической сердечной недостаточности, снижает степень выраженности одышки, повышает переносимость физической нагрузки, качество жизни больных, фракцию выброса левого желудочка, уменьшает легочную гипертензию, улучшает параметры функции внешнего дыхания и прогноз пациентов. Пролонгированные бронходилататоры тиотропий бромид и индакатерол являются эффективными и безопасными средствами лечения бронхообструктивного синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Эффект терапии наиболее выражен при совместном применении длительно действующих β_2 -агонистов и длительно действующих антагонистов холинэргических рецепторов.

6. Длительное применение (в течение 18 месяцев) пролонгированных бронходилататоров (тиотропия бромида, индакатерола и их комбинации) в составе терапии хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких, включающей бета-адреноблокатор и блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, является эффективным и безопасным, достоверно уменьшает смертность больных и количество госпитализаций ($p < 0,01$).

7. Комбинированная терапия с включением небиволола или карведилола в комбинации с эналаприлом или лозартаном, на фоне приема различных схем бронходилатационной терапии,

включающей тиотропия бромид и индакатерол, как в отдельности, так и при их сочетании, является эффективной и безопасной, не вызывая значимых побочных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется включение в протокол обследования больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких определения количественных параметров ремоделирования левых и правых отделов сердца при проведении эхокардиографического исследования, в целях оценки функционального состояния миокарда, а также регулярный контроль параметров функции внешнего дыхания, с обязательной оценкой максимальных объемных скоростей, для объективной оценки тяжести ограничения воздушного потока.

2. Для повышения эффективности лечения хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких 2-3 степени ограничения воздушного потока в состав комплексной терапии блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ - эналаприла или БРА - лозартана) в сочетании с β -блокаторов III поколения (небиволола или карведилола) показано включение пролонгированных бронходилататоров (ДДАХ - тиотропия бромида и ДДБА - индакатерола)

3. При недостаточном бронхолитическом эффекте рекомендуется комбинированное применение тиотропия бромида 18 мкг и индакатерола 150 мкг ингаляционно. Двойная бронходилатационная терапия с применением длительнодействующего м-холинолитика и длительнодействующего β_2 -агониста является эффективной и безопасной у больных хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких 2-3 степени ограничения воздушного потока.

4. В целях замедления прогрессирования хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких, уменьшения количества госпитализаций, снижения смертности и улучшения прогноза проводимая терапия с включением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторов, пролонгированных м-холинолитиков и β_2 -агонистов должна быть длительной (пожизненной).

5. Селективный β_1 -адреноблокатор небиволол одинаково эффективен в сочетании с иАПФ или БРА, а неселективный $\beta_{1,2}$ - и α_1 -адреноблокатор - карведилол предпочтительно назначать в сочетании с лозартаном, а не с иАПФ, на фоне приема пролонгированных бронходилататоров с целью достижения оптимального органопротективного эффекта на сердечно-сосудистую систему, улучшения течения хронической сердечной недостаточности на фоне хронической обструктивной болезни легких и отсутствия негативного влияния на бронхообструкцию.

6. При высоком уровне общего периферического сопротивления сосудов преимущество имеет применение карведилола за счет дополнительного блокирования α_1 -адренорецепторов. В случае повышенной АДФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов преимущество имеет назначение карведилола.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С учетом полученных знаний о том, что КПП коморбидность, в частности, ХСН у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ, имеет значимую распространенность, очень высокий сердечно-сосудистый риск и смертность, диктует необходимость проведения масштабных рандомизированных исследований, направленных на: изучение клинико-функциональных показателей у больных с сохранной и промежуточной ФВЛЖ, включение больных ХОБЛ с 1й и 4й степенями ограничения воздушного потока, оптимизацию проводимой терапии и увеличение сроков наблюдения.

Современная доказательная медицина, основанная на популяционных исследованиях, не может быть применена в оценке индивидуализированной чувствительности к разным болезням и ответам на те или иные лечебные вмешательства. В результате накопленных данных, касающихся ХСН, патофизиологические модели формирования прогрессирования этого состояния можно представить в виде: кардиопульмональной, кардиоренальной, циркуляторной, нейрогуморальной, цитокиновой теории. Остается открытым значение генетических и клеточно-молекулярных основ воспаления в развитии КПП и других ССЗ, что может быть прорывом в разработке профилактики, диагностики и лечения ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ.

Поэтому персонафицированная медицина является современным приоритетным направлением во всем цивилизованном мире. Предлагается исследование концепции в рамках того, что каждый пациент должен рассматриваться с точки зрения геномного, молекулярного, клеточного, органного, организменного единства и уточнения взаимосвязей вышеуказанных специфических компонентов.

Все ключевые патогенетические механизмы кардиопульмонального континуума, выявленные, согласно предложенной концепции, могут быть представлены в единой схеме системной медицины, что позволит назначить адекватную персонафицированную медикаментозную терапию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Евдокимова, А.Г. Применение карведилола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с хронической обструктивной болезнью легких / А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, А.Э.Радзевич, В.В.Евдокимов // **Сердечная недостаточность**. – 2010. - Т. 11. - № 2 (58). - С.89-91.
2. Евдокимова, А.Г. Органопротективные эффекты иАПФ у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: фокус на эналаприл / А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов // **Трудный пациент**. – 2010. - Т. 8. - № 12. - С. 23-26.
3. Евдокимова, А.Г. Ингибиторы АПФ в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума пациента с АГ / А.Г.Евдокимова, В.В.Евдокимов, Е.В.Коваленко, Н.В.Чуркина// **Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология**. – 2011. - № 1. - С.36-41.
4. Евдокимова, А.Г. Применение небиволола в комплексной терапии ХСН у больных с кардиопульмональной патологией / А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов, Клевцова Н.Ю. // **Consilium medicum**. – 2011. - № 1. – Т. 13. - С. 63-68.
5. Евдокимова, А.Г. Эффективность применения нитратов у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов, А.В.Сметанин // **Сердечная недостаточность**. – 2012. – Т. 13. - №2 (70). – С. 83-86.
6. Евдокимова, А.Г. Роль небиволола в контроле АГ и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений / А.Г.Евдокимова, В.В.Евдокимов // **Медицинский совет**. – 2012. - № 2. - С. 17-21.

7. Евдокимова, А.Г. Возможности применения торасемида в клинической практике / А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов, М.В.Ложкина // **Кардиология**. - 2012. - № 12. - С. 84-89.
8. Теблов, К.И. Современные возможности оптимизации лечения больных АГ и ХСН при применении торасемида / К.И.Теблов, А.Г.Евдокимова, М.В.Ложкина, В.В.Евдокимов // **Российский медицинский журнал**. – 2013. - № 27. – С. 1388-1393.
9. Евдокимов, В.В. Эффективность применения иАПФ при ХСН / В.В. Евдокимов, А.Г. Евдокимова // **Consilium medicum**. – 2013. - № 10. - С.63-69.
10. Евдокимов, В.В. Оптимизация лечения больных ХСН с кардиопульмональной патологией / В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, К.И.Теблов, М.В.Ложкина, О.В.Золотова // **Трудный пациент**. - 2014. - Т. 12 - № 4. – С. 12-19.
11. Евдокимова, А.Г. Особенности применения нитратов в лечении стабильной стенокардии / А.Г.Евдокимова, В.В.Евдокимов, А.В.Сметанин, К.И.Теблов // **Медицинский совет**. – 2015. - № 2. - С. 52-57.
12. Евдокимов, В.В. Особенности применения торасемида у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, М.В.Ложкина, К.И.Теблов // **Consilium medicum**. – 2015. – Т.17. - № 10. - С.50-56.
13. Евдокимов, В.В. Особенности лечения больных ХСН с кардиопульмональной патологией / В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, Т.В.Федорова, К.И.Теблов // **Медицинский алфавит**. – 2016. - Т. 2. - № 16 (279). - С. 46-50.
14. Евдокимова, А.Г. Антигипертензивные и органопротективные эффекты торасемида / А.Г.Евдокимова, В.В.Евдокимов, Г.В.Аркадьева, Е.В.Коваленко, К.И.Теблов // **Журнал сердечная недостаточность**. – 2016. - Т. 17. - № 2 (95). - С. 130-136.
15. Евдокимова, А.Г. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности / А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, Ложкина М.В., В.В.Евдокимов, Г.В.Воронина // **Consilium medicum**. – 2016. - № 1. - Т 18. - С. 32-37.
16. Евдокимова, А.Г. Возможности применения диуретической терапии в клинике внутренних болезней / А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов, О.А.Шуйская // **Терапия**. – 2017. - № 2. - С. 84-94.
17. Евдокимова, А.Г. Особенности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов в клинической практике (фокус на кандесартан) / А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов К.И.Теблов, И.А.Швецова // **Терапия**. – 2017. - № 6. - С. 29-38.
18. Евдокимов, В.В. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией / В.В.Евдокимов, Е.В.Коваленко, А.Г.Евдокимова, Т.А.Комиссарова, К.И.Теблов, Г.В.Воронина // **CardioComатика**. – 2018. - Т. 9. - № 1. - С. 32-39.
19. Евдокимов, В.В. Влияние небиволола в сочетании с лозартаном или эналаприлом на процессы ремоделирования сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / В.В.Евдокимов, Е.В.Коваленко, А.Г.Евдокимова, Г.В.Воронина, К.И.Теблов // **Материалы Российского национального конгресса кардиологов (25-28 сентября 2018 г., г.Москва)**. – 2018. - С. 864.
20. Евдокимов, В.В. Эффективность применения каптоприла при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональной патологией / В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, О.И.Терешенко // **Consilium medicum**. Кардиология. – 2018. - № 20(10). - С. 41-46.
21. Евдокимова, А.Г. Оптимизация лечения отечного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов, Михайлова И.С. // **Российский медицинский журнал**. – 2018. - Т. 26. - №11-1. - С. 47-53.
22. Евдокимов, В.В. Особенности клиничко-функциональных изменений у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ / В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, Е.Н.Юшук // **Российский медицинский журнал**. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. – 2019. - № 12. – С. 8–13.
23. Евдокимов, В.В. Особенности клинических проявлений и структурно-функциональных параметров сердца у больных ХСН ишемического генеза с ХОБЛ и без нее / В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, Е.Н.Юшук // **Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2019 (г. Екатеринбург, 24-26.09.2019)**. – 2019. - С. 684.
24. Евдокимов, В.В. Функциональное состояние тромбоцитов и реологических свойств крови у больных ХСН с кардиопульмональной патологией / В.В.Евдокимов, Е.В.Коваленко, А.Г.Евдокимова, Н.Ю.Клевцова, К.И.Теблов // **Терапия**. – 2018. - № 7-8. - С.96-105.
25. Евдокимов, В.В. Эффективность и безопасность длительного применения пролонгированных бронходилататоров у больных с кардиопульмональной патологией и ХСН / В.В.Евдокимов, Е.Н.Юшук, А.Г.Евдокимова, Р.И.Стрюк // **Consilium medicum**. – 2019. - Т. 21. - № 5. - С. 78-83.

26. Евдокимов, В.В. Эффективность и безопасность применения бронходилататоров в терапии ХСН ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, Г.В.Воронина // **Consilium medicum**. Пульмонология. - 2019. - том 21. - № 3. - С.45-51.
27. Евдокимов, В.В. Эффективность и безопасность применения карведилола в сочетании с бронходилататорами у больных ХСН ишемического генеза и ХОБЛ / В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, Е.Н.Юшук // **Клиническая практика**. - 2019. - № 10 (1). - С.41-47.
28. Евдокимов, В.В. Эффективность и безопасность применения карведилола в составе терапии больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких / В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, Е.Н.Юшук // **Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология**. - 2019. - Т. 15. - №2. - С.18-26.
29. Евдокимова, А.Г. Применение формотерола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.Г.Евдокимова, В.В.Евдокимов, М.В.Шеянов // **Consilium medicum**. Болезни органов дыхания. - 2014. - № 1. - С.40-44.
30. Evdokimov, V. Study of clinical efficacy of nebivolol and carvedilol administration in complex therapy of chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V Evdokimov, A Radzevich, A Evdokimova, E Kovalenko // *European Journal of Heart Failure*. - 2010. - Volume 9. - Issue S1. - P. 20.
31. Evdokimov, V. Study of clinical efficacy of nebivolol, carvedilol and metoprolol succinate administration in complex therapy of chronic heart failure due to coronary heart disease combined with COPD / V Evdokimov, A Radzevich, A Evdokimova, E Kovalenko, E Zolotareva, N Klevtzova // *European journal of Heart failure*. - 2011. - V. 10 (S1) - P. 17.
32. Evdokimov, V. Clinical efficacy and safety of tiotropium and indacaterol administration in patient with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V Evdokimov, A Evdokimova, K Tebloev, O Zolotova // *European journal of Heart failure*. - 2014. - Volume 16. - Supplement 2. - P. 251.
33. Evdokimov, V. Efficacy and safety of different types of bronchodilator therapy in patients with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V Evdokimov, A Evdokimova, K Tebloev, E Kovalenko, N Kozhina, O Zolotova // *European Heart Journal*. - 2014. - Volume 35. - Issue suppl. 1. - P. 385-386.
34. Evdokimov V, Evdokimova A, Sheyanov M, Kozhina N. Efficacy and safety of formoterol and tiotropium administration in patient with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V Evdokimov, A Evdokimova, M Sheyanov, N Kozhina // *European journal of Heart failure*. - 2015. - Volume 17. - Issue S1. - P. 314.
35. Evdokimov, V. Clinical efficacy and safety of tiotropium and indacaterol administration in patient with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V Evdokimov, A Evdokimova, E Kovalenko, K Tebloev, N Kozhina, O Zolotova // *European Heart Journal*. - 2015. - Volume 36. - Suppl. 1. - P. 664.
36. Evdokimov V, Evdokimova A, Kovalenko E, Tebloev K. Prolonged use (18 months) of tiotropium and indacaterol in patient with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V Evdokimov, A Evdokimova, E Kovalenko, K Tebloev // *European journal of Heart failure*. - 2016. - Volume 18. - Issue S1. - P. 369.
37. Evdokimov, V. Efficacy and safety of angiotensin II receptor-1 blockers administration in patient with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V Evdokimov, A Evdokimova, E Kovalenko, E Fedorova, K Tebloev // *Heart failure 2017. European journal of Heart failure*. - 2017. - Vol.19. - Suppl. 1 - P. 405-406.
38. Evdokimov, V. Thrombocytes functional state and rheological characteristics of blood in patients with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V Evdokimov, E Kovalenko, A Evdokimova, G Voronina, K Tebloev // *European Heart Journal*. - 2018. - Volume 39. - Issue suppl_1. - P. 375.
39. Evdokimov, V. Heart remodeling and its prevention in patients with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V Evdokimov, E Kovalenko, E Zolotareva; A Evdokimova; G Voronina // *European Journal of Heart Failure*. - 2018. - Volume 20. - Suppl. S1. - P. 280.
40. Evdokimov, V. Efficacy and safety of carvedilol and losartan with various combinations of bronchodilators in patients with chronic heart failure due to coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V Evdokimov, A Evdokimova, E Kovalenko, E Yushchuk // *European journal of Heart*

failure. Abstracts of the Heart Failure 2019 Conference (Athens, Greece). – 2019. – Volume 21. – Issue S1. – P. 529.

41. Evdokimov V, Evdokimova A, Yushchuk E, Ivanova S. Features of structural and functional parameters of the right and left heart and their relationship with the spirometry parameters in patients with CHF of ischemic genesis with COPD / V Evdokimov, A Evdokimova, E Yushchuk, S Ivanova // Abstracts of EuroEcho-2019 congress (Vienna, Austria, 4-7 DEC 2019). <https://esc365.escardio.org/Congress/EuroEcho-2019/Clinical-case-poster-session-5-Imaging-Heart-Failure/203973-features-of-structural-and-functional-parameters-of-the-right-and-left-heart-and-their-relationship-with-the-spirometry-parameters-in-patients-with-CHF-of-ischemic-genesis-with-copd#abstract>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАБ – бета-адреноблокаторы
ББИМ – безболевая ишемия миокарда
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II
ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДД – диастолическая дисфункция
ДДБА – длительно действующий β -агонист
ДДАХ – длительнодействующий антихолинэргический препарат
ДН – дыхательная недостаточность
ДНЛЖ – давление наполнения левого желудочка
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИОТ – индекс относительной толщины
ИС – индекс сферичности
КПП – кардиопульмональная патология
ЛГ – легочная гипертензия
ЛГИ – легочная гиперинфляция
ЛП – левое предсердие
ЛЖ – левый желудочек
МОК – минутный объем крови
МОС – максимальная объемная скорость
МС – миокардиальный стресс
ОР – относительный риск
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за одну секунду
РААС – ренин – ангиотензин - альдостероновая система
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое артериальное давление
САС – симптоадреналовая система
СИ – суточный индекс артериального давления
СрДЛА – среднее давление в легочной артерии
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЗС – толщина задней стенки
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТПС – толщина передней стенки
УИ – ударный индекс
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФВД – функция внешнего дыхания
ФК – функциональный класс
ХЛС – хроническое легочное сердце
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Подписано в печать 15.09.2020 г.
Формат А5 Бумага офсетная.
Печать цифровая. Тираж 100 Экз.
Типография ООО “МДМпринт”
(Печатный салон МДМ)
г. Москва, ул.Покрышкина д.4 Тел. 8-495-256-10-00