

## Возможные побочные эффекты лекарственных препаратов у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей патологией

Ф.Т. МАЛЫХИН, В.А. БАТУРИН

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

### Possible side effects of drugs in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity

F.T. MALYKHIN, V.A. BATURIN

Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia

#### Аннотация

В статье приведены данные о положительных эффектах и нежелательном действии лекарственных препаратов, применяемых для лекарственной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сопутствующей ей, сердечно-сосудистой патологии. Представлены альтернативные точки зрения, базирующиеся на информации из источников литературы и на собственных данных авторов. Высказаны предложения по модификации фармакотерапии ХОБЛ на фоне сопутствующей патологии у пациентов старших возрастных групп.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, сопутствующие заболевания, побочное действие лекарственных препаратов, пожилые больные.

The papers gives data on the positive effects and adverse reactions of drugs used to treat chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its comorbidity, first of all cardiovascular disease. The authors present alternative points of views based on both the data available in the literature and their findings. They propose to modify pharmacotherapy for COPD in the presence of comorbidity in patients of old age groups.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, comorbidities, drugs' side effects, elderly patients.

βАг — β-агонисты  
β<sub>2</sub>Аг — β<sub>2</sub>-агонисты  
АГ — артериальная гипертония  
АК — антагонисты кальция  
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
АХП — антихолинергические препараты  
БАБ — β-адреноблокаторы  
БОЗ — бронхообструктивные заболевания  
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II типа  
ЖТ — желудочковые тахикардии  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды  
ИМ — инфаркт миокарда  
ЛЖ — левый желудочек  
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОР — относительный риск  
ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
РКИ — рандомизированные контролируемые испытания  
СВ — средний возраст  
сГКС — системные глюкокортикостероиды  
СН — сердечная недостаточность  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
ССС — сердечно-сосудистая система  
ФВ — фракция выброса  
ФП — фибрилляция предсердий  
ХЛС — хроническое легочное сердце  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС — частота сердечных сокращений

Только 1/3 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) умирают от прогрессирующей дыхательной недостаточности. Две трети таких больных (как правило, люди пожилого и старческого возраста) умирают от сопутствующих заболеваний: осложнений артериальной гипертонии (АГ), сахарного диабета, инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН), злокачественных опухолей, пневмоний и других респираторных инфекций, болезней легочных сосудов (тромбоэмболия легочной артерии) [1, 2]. Считается, что ХОБЛ повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2–3

раза, независимо от такого важнейшего фактора риска, как курение, а также гиперлипидемии, АГ. При этом у больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10% снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) риск смерти от ССЗ возрастает на 28%, а других осложнений — на 20% [3]. Кроме того, как показано в исследовании Lung Health Study, причиной требующего госпитализации обострения ХОБЛ более чем в 40% случаев явилась дестабилизация ССЗ, в то время как по непосредственно респираторным причинам проводилось только 14% госпитализаций [4, 5].

#### Сведения об авторах:

Батулин Владимир Александрович — д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ПДО СтГМУ

#### Контактная информация:

Малыхин Федор Тимофеевич — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней СтГМУ; 355017 Ставрополь, ул. Мира, 310; тел.: +7(865)272-4162; e-mail: fmalykhin@yandex.ru

Высокая распространенность сопутствующих хронических заболеваний у пожилых пациентов с ХОБЛ влияет на характер течения, лечение и прогноз основного заболевания, качество жизни больных [6]. Нередко в этих случаях лечение пациентов с ХОБЛ затруднено (приобретает «противоречивый характер») из-за необходимости одновременного назначения препаратов различных групп и их неизбежного фармакологического взаимодействия, возможности индуцирования лекарственными препаратами кашля у больных, страдающих ХОБЛ [2, 6].

Частое сочетание ХОБЛ с артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) связано, в частности, с наличием общих для ХОБЛ, АГ и ИБС факторов риска, вкладом системного воспалительного процесса в атерогенез, а также с широким распространением АГ и ИБС среди больных в возрасте старше 60 лет [5]. У пациентов с ХОБЛ при повышенном уровне 3 маркеров воспаления (С-реактивный белок >3 мг/л, фибриноген >14 мкмоль/л, лейкоциты >9·10<sup>9</sup>/л) 5-летний риск развития ИБС повышен в 2,19 раза, ИМ — в 2,32 раза, СН — в 2,63 раза [7]. Эти данные позволяют расценивать такое положение как синтропию (сочетание патогенетически связанных, закономерно развивающихся заболеваний), а не простой набор их, объединенных одним фактором риска [5].

Синдром взаимного отягощения заболеваний наиболее отчетливо проявляется при обострении ХОБЛ. При обследовании 45 966 тематических больных (средний возраст — СВ 64,4±12,2 года) и анализе данных госпитализаций пациентов с диагнозом ХОБЛ установлено, что гипоксемия на фоне обструкции бронхов способствует развитию тахикардии, которая повышает потребность миокарда в кислороде, увеличивает реактивность коронарных сосудов, частоту болевых приступов, риск развития осложнений, вплоть до летальных [8, 9]. В свою очередь применение расширяющих бронхи препаратов усугубляет повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вероятность возникновения коронарогенных осложнений. Так, в исследовании с участием 7599 пациентов (СВ 65,3±11,1 года) подтверждено, что применение бронходилататоров является мощным независимым предиктором ухудшения течения СН и развития повышенной смертности у страдающих ею больных [10].

В частности, использование препаратов из группы β<sub>2</sub>-агонистов (β<sub>2</sub>Аг) у больных старших возрастных групп с ХОБЛ требует большой осторожности, так как поступление этих препаратов в кровоток может закономерно вызывать тахикардию в покое, повышение артериального давления вплоть до гипертонического криза, ишемические изменения, спровоцировать появление/проявление СН, иногда тремора [10]. Так, разнообразные побочные эффекты зарегистрированы в группе лечения β<sub>2</sub>Аг 24-часового действия индакатеролом у 39,7% пациентов (СВ 63,6±8,6 года), хотя выраженные эффекты наблюдались только у 2,8% больных данной популяции [11]. При этом индакатерол обеспечивал значительное улучшение клинических исходов, чем тиотропий [11].

Длительное применение β<sub>2</sub>Аг, особенно в сочетании с мепилксантинами и тиазидными диуретиками, способно вызвать гипокалиемию, которая на фоне нередко имеющихся у пациентов с ХОБЛ миокардиодистрофии (обусловленной гипоксией, лечением симпатомиметиками и глюкокортикоидами), хронического легочного сердца (ХЛС) и инволютивных нарушений вентилиционно-перфузионных отношений может приводить к фатальным нарушениям ритма сердца. Например, риск развития желудочковых аритмий у больных моложе 80 лет при применении β<sub>2</sub>Аг возрастал в 7,1 раза [12]. В результате обследования 413 пациентов (СВ 65±12 лет) установлено, что кардиотоксическое действие и селективность β<sub>2</sub>Аг носят дозозависимый характер. Вместе с тем необходимо помнить, что при увеличении дозы препарата одновременно с β<sub>2</sub>- могут стимулироваться и β<sub>1</sub>-адренорецепторы сердца [13]. Это сопровождается увеличением силы сокращений и ЧСС, ударного и минутного объемов, потребности миокарда в кислороде, эктопической активности сердца, усугублением гипокалиемии [13]. Следует отметить, что метаболические эффекты при постоянном применении β<sub>2</sub>Аг уменьшаются. Кроме того, после назначения как коротко, так и длительно действующих β<sub>2</sub>Аг возникает небольшое снижение парци-

ального давления кислорода. Вместе с тем в дальнейших исследованиях не установлено связи между применением пролонгированных β<sub>2</sub>Аг (сальметерол, индакатерол) и ускоренной потерей легочной функции или увеличением смертности при ХОБЛ [14].

Эффекты, производимые коротко и длительно действующими β<sub>2</sub>Аг, могут различаться. Так, пероральные β-агонисты (βАг) у больных с СН могут вызывать острое улучшение гемодинамики с увеличением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и сердечного индекса, уменьшение давления заклинивания в легочной артерии и даже улучшение симптоматики и переносимости физической нагрузки [15]. Однако в долгосрочной перспективе βАг обуславливают многочисленные неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, более выраженные при приеме препаратов внутрь [15]. Наблюдаются различные виды тахикардии и расстройства вегетативной модуляции с подавленной вариабельностью ритма сердца (мощным прогностическим фактором возникновения аритмий и смертности). У предрасположенных больных могут развиваться ишемические осложнения, а в обсервационных исследованиях сообщается, что применение ингаляционных βАг у пациентов с СН и ХОБЛ может увеличить вероятность госпитализации в связи с СН и смертности [15].

В то же время при анализе результатов исследования TORCH у 6184 курильщиков (СВ 65 лет), в том числе бывших, показано, что после 3 лет лечения сальметеролом в виде монотерапии или в комбинации с флутиказоном риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) не увеличивается у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ [16]. Кроме того, в анализе результатов рандомизированного контролируемого испытания (РКИ) с участием 7599 больных — участников программы CHARМ показано, что одновременное использование β-адреноблокаторов (БАБ) способно уменьшить возможные негативные влияния применения бронхолитиков, включая βАг, на выживаемость [10]. Следует отметить, что длительное применение БАБ на животных моделях активирует β<sub>2</sub>-адренорецепторы в легких и, таким образом, снижает потребность в βАг и уменьшает интенсивность воспаления [17].

Исследование состояния β-адренорецепторов у пожилых пациентов (СВ 77,7±7,3 года) с обострением хронического обструктивного бронхита свидетельствовало о снижении количества рецепторов и их чувствительности, о компенсаторном повышении уровня адренергии и симпатикотонии вне зависимости от пола и возраста пациентов. Вероятно, это связано не только с вегетативным дисбалансом, но и с инволютивными и воспалительными изменениями в организме больных [18]. В целях предупреждения передозировки βАг с учетом практически не изменяющихся количества холинэргических рецепторов и средства к ним рекомендуется применение βАг в комбинации с М-холинолитиками либо полная замена βАг этими препаратами [18].

При применении короткодействующего антихолинэргического препарата (АХП) ипратропия бромида изредка наблюдаются кашель, парадоксальный бронхоспазм, появление горького металлического вкуса. Возможны умеренные системные антихолинэргические эффекты, такие как сухость во рту, запоры, нарушения аккомодации, увеличение ЧСС [19]. Различные побочные эффекты, включая ухудшение течения ХОБЛ, кашель, назофарингит и нарушения мочеиспускания, отмечены у 37,2% пациентов в группе лечения АХП 24-часового действия тиотропием (СВ 63,4±8,3 года). В то же время выраженные нежелательные влияния наблюдались только у 3,8% больных группы этим АХП [11, 19]. В РКИ с участием 485 пациентов (СВ 61,8±8,2 года) частота развития осложнений в группе приема нового АХП 12-часового действия аклидиния оказалась лишь на 1,6 % больше, чем в группе плацебо (СВ 62,2±8,2 года) и на 2,4% меньше, чем в группе тиотропия (СВ 62,8±7,9 года), преобладали назофарингиты и головная боль. Следует также отметить низкую частоту развития антихолинэргических (<1,5%) и тяжелых (<3%) побочных эффектов в группе аклидиния [20]. Развитие клинически значимых побочных эффектов АХП, ограничено плохим всасыванием аклидиния [21].

В исследовании 710 больных с бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ) моложе 80 лет и 5887 курильщиков в возрасте

35—60 лет лекарственные препараты, назначаемые при БОЗ, могли оказывать такие неблагоприятные воздействия на сердечно-сосудистую систему (ССС), как появление предсердных (ОР — относительный риск 1,7) и желудочковых тахикардий (ЖТ), наряду с повышением смертности от ССЗ и наджелудочковых аритмий [13, 22]. Однако в 2 РКИ с участием 921 пациента со стабильной ХОБЛ (СВ  $65,2 \pm 8,7$  года) и 7 РКИ с участием 12 223 больных такие негативные эффекты не подтверждены [23, 24].

В опубликованном в 2008 г. метаанализе 17 РКИ S. Singh и соавт. [25] пришли к выводу, что применение ингаляционных АХП (комбинация тиотропия ХандиХалер и ипратропия) у 13 645 пациентов связано с увеличением ОР развития ССО в 1,6 раза за счет тяжелых ССО, включая смерть от ССЗ, ИМ и инсульта. В то же время в РКИ UPLIFT у 5993 пациентов с ХОБЛ (СВ популяции  $65 \pm 8$  лет), получавших тиотропий ХандиХалер, показано снижение смертности от всех причин (ОР 0,84) и от патологии сердца во время лечения (ОР 0,86) [26]. В повторном анализе исследований, включенных в упомянутый метаанализ [25], Y. Oba и соавт. [27] с учетом результатов РКИ UPLIFT устранили все ошибки и недостатки этого метаанализа. Авторы установили, что комбинированный риск указанных исходов у пациентов, принимающих тиотропий, не отличался от такового у пациентов контрольной группы (ОР 1,0;  $p=0,97$ ).

Существенную озабоченность вызвал новый метаанализ S. Singh и соавт. [28], включающий 5 РКИ с 6522 участниками. В нем сообщалось, что применение тиотропия через ингалятор Респимат (Respimat) при ХОБЛ может вызывать достоверное увеличение риска смерти (ОР 1,52;  $p=0,02$ ) при использовании препарата в дозе как 10 мкг (ОР 2,15;  $p=0,04$ ), так и 5 мкг (ОР 1,46;  $p=0,04$ ) [28]. По мнению В. Lipworth, P. Short [29], такие выводы вряд ли заслуживают доверия в связи с тем, что они базируются на исследованиях, для которых смерть не являлась оцениваемым исходом, а число участвующих в них пациентов колебалось от 52 до 5682. С учетом данных, демонстрирующих снижение ССО при терапии тиотропием ХандиХалер, с одной стороны, и их повышение при терапии тиотропием Респимат — с другой, В. Lipworth и P. Short квалифицировали возможность развития ССО на фоне применения тиотропия Респимат как отсутствие биологического правдоподобия. Тем более что повышение частоты развития ССО вследствие приема тиотропия Респимат не представляется возможным объяснить с точки зрения повышенной системной биодоступности препарата [29].

Можно считать, что окончательный итог в этой дискуссии подвело двойное слепое РКИ TIOSPIR Clinical Trials с участием 17 135 пациентов (СВ 65 лет) с ХОБЛ, посвященное оценке эффективности и безопасности тиотропия Респимат в суточной дозе 2,5 или 5 мкг по сравнению с тиотропием ХандиХалер в суточной дозе 18 мкг. Число летальных исходов и тяжелых ССО было сходным во всех 3 группах [30]. Продемонстрировано, что новая форма доставки меньшей дозы тиотропия обладает хорошим профилем безопасности. Подтверждением востребованности АХП в современной пульмонологии служит появление новых лекарственных средств этого ряда — аклидиния бромида (12-часового действия), гликопиррония и умеклидиниума (24-часового действия) [2, 3]. Следует отметить, что профиль безопасности гликопиррония у пациентов со СВ 60,5 года сопоставим с таковым у плацебо [31].

**Метилксантины или теофиллины** дают относительно небольшой бронхолитический эффект, обладают широким спектром взаимодействия с другими лекарственными препаратами, узким «терапевтическим окном» и потенциальную зависимость от дозы токсичность с большим количеством побочных реакций за счет свойственной им неспецифической ингибции всех подтипов фосфодиэстеразы. Однако широко используются пожилыми пациентами, вероятно, не только в связи с дешевизной, но и из-за благоприятного влияния на мозговое кровообращение [32].

Вместе с тем известна способность эуфиллина вызывать феномен «обкрадывания» и приводить к развитию острого ИМ и угрожающих жизни ЖТ, политопной желудочковой экстрасистолии [33]. На основании анализа базы данных общей врачебной практики в Великобритании за 1994—2002 гг. (710 пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой) установлено, что при примене-

нии короткодействующих препаратов теофиллина ОР возникновения всех аритмий возрастал в 1,8 раза, наджелудочковых тахикардий — в 4 раза, фибрилляции предсердий (ФП) — в 1,8 раза [13]. Большие эпилептические припадки могут возникать при лечении теофиллином больных ХОБЛ независимо от упоминания о них в анамнезе, а головные боли, бессонница, тошнота, ощущение жжения в области сердца способны появляться при терапевтической концентрации препарата в сыворотке крови. При использовании дериватов ксантина существует риск как умеренной, так и случайной передозировки [1].

Понимание патофизиологической основы процесса развития атеросклероза при ХОБЛ фактически реализовалось в клинической практике: получены положительные результаты по снижению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХОБЛ за счет применения противовоспалительного препарата — ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта [5, 34]. Наиболее частыми побочными эффектами ингибиторов фосфодиэстеразы-4 у больных старше 40 лет являются тошнота, снижение аппетита, боли в животе, диарея, нарушение сна и головная боль [35]. В РКИ при применении рофлумиласта наблюдалась неясная потеря массы тела в среднем на 2 кг. Побочные эффекты появляются обычно в начале приема препарата, а при продолжительном лечении исчезают [35].

Теофиллины не показаны при наличии у больных гастроэзофагеального рефлюкса (повышение под их действием желудочной секреции и заброс в дыхательные пути кислого желудочного содержимого могут провоцировать возникновение приступов удушья) и при преобладании тонуса блуждающего нерва в связи с риском возникновения и обострения гастроуденальных язв [36]. У лиц старше 60 лет не рекомендуется сочетать короткодействующие и пролонгированные формы теофиллина, «стандартную» дозу теофиллина снижают на 30%, а суточная доза его не должна превышать 600 мг [12]. Наиболее рациональным для индивидуального подбора дозы считается контроль концентрации препарата в крови с поддержанием ее на уровне 8—15 мг/л [37].

**Системные глюкокортикостероиды (сГКС)** помимо массы других побочных эффектов вызывают задержку натрия и воды, что может привести к усугублению сопутствующей СН [38]. В упоминавшемся анализе базы данных из Великобритании за 1994—2002 гг. в начале лечения сГКС ОР появления всех аритмий возрастал в 2,6 раза, а ФП — в 2,7 раза, наджелудочковых тахикардий — в 2,1 раза, желудочковых аритмий — в 3,2 раза [13]. Кроме того, возможно сгущение мокроты за счет нарушения сГКС мукоцилиарного клиренса [39]. Важным побочным эффектом длительного лечения сГКС является стероидная миопатия, которая приводит к мышечной слабости, снижению функциональной способности больных, дыхательной недостаточности у пациентов с развернутой клинической картиной ХОБЛ [38]. Повторные курсы сГКС существенно увеличивают риск развития остеопороза и возникновения переломов.

**Ингаляционные ГКС (иГКС)** способны вызывать дисфонию (связанную с дискинезией мускулатуры, контролирующей напряжение голосовых связок, особенно при профессиональной нагрузке и неспецифическом раздражении их пропеллентом), кандидозы полости рта и синяки на коже, повышать риск развития пневмонии [40]. Так, в РКИ TORCH при анализе ингаляционной фармакотерапии у 6184 больных (СВ 65 лет) с наличием от умеренной до тяжелой ХОБЛ показано, что вероятность возникновения пневмонии у пациентов, получавших флутиказон (19,6% в комбинации с салметеролом и 18,3% в группе монотерапии флутиказоном) выше, чем в группе плацебо (12,3%;  $p<0,001$ ) [40]. В то время как длительное лечение триамцинолона ацетонидом связано с повышенным риском снижения плотности кости, применение флутиказона пропionato не вызывало его у пациентов с ХОБЛ с высокой заболеваемостью остеопорозом [41].

**БАБ** нередко используются для лечения АГ, ХСН, стенокардии и аритмий. Одновременно неселективные БАБ способны усиливать обструкцию бронхов до критического уровня, применение их при ХОБЛ из-за этого не рекомендуется, особенно в начальной фазе терапии, за исключением карведилола (имеет помимо  $\beta$ - еще и  $\alpha$ -блокирующие свойства) [42]. Л.И. Козлова и соавт. [43] в длительном исследовании 287 больных ИБС с сопут-

ствующей ХОБЛ (СВ  $59,9 \pm 7,2$  года) обнаружили, что расстройств дыхания у больных, получавших селективный БАБ ателолол, более выражены и прогрессируют быстрее, чем у пациентов (СВ  $60,6 \pm 9,7$  года), не получавших БАБ. Существенным оказалось и среднегодовое снижение  $ОФВ_1$  и жизненной емкости легких, у больных развивался феномен раннего экспираторного закрытия мелких дыхательных путей. Вероятно, это связано с невысоким уровнем селективности ателолола [5].

Современные БАБ с более высоким ее уровнем не дают побочных эффектов и даже, наоборот, снижают летальность у пациентов при обострении ХОБЛ [44]. Так, среди 51 пациента (СВ  $66 \pm 12$  лет) уровень  $ОФВ_1$  был значительно выше у тех, кто получал кардиоселективный БАБ бисопролол по сравнению с неселективным БАБ карведилолом, как при наличии сопутствующей ХОБЛ (на 150 мл;  $p < 0,01$ ) так и без нее (на 120 мл;  $p = 0,02$ ). Сходные различия имелись между карведилолом и метопрололом (на 80 мл;  $p = 0,04$ ) [42].

Несмотря на то что БАБ исходно оказывают негативное инотропное влияние, со временем постепенно проявляется их благоприятное действие на ССС: снижение смертности ( $p = 0,02$ ) и ОР обострений заболевания ( $p = 0,005$ ) в observationalном исследовании 2230 пациентов с ХОБЛ (СВ  $64,8 \pm 11,2$  года) и систематическом обзоре 9 РКИ, включая подгруппу больных, у которых не было известно об имеющейся у них ССЗ, и вне зависимости от использования ингаляционных  $\beta$ Аг [42, 45–47]. Однако небольшое количество подобных исследований на небольших группах пациентов не позволяет считать данный вопрос достаточно проработанным и предполагает соблюдение осторожности при назначении БАБ [5].

Использование БАБ в испытаниях, проводимых после ИМ, улучшает прогноз на 30%, а метаанализ влияния средних доз БАБ на смертность у пациентов с сохраненной функцией ЛЖ, перенесших ИМ, показал снижение ОР смерти на 24% [48]. Применение БАБ является терапией первого ряда для улучшения как симптомов, так и кардиологических исходов, особенно у больных со сниженной функцией ЛЖ, перенесших ИМ [49]. Хотя БАБ могут уменьшить риск обострения и повысить выживаемость у пациентов с ХОБЛ, использование их связано с возможностью развития неблагоприятного исхода при применении БАБ у 1971 больного (СВ  $63,9 \pm 13,7$  лет) со сниженной функцией миокарда ЛЖ [50]. Существует высокий риск остановки сердца при приеме БАБ на фоне нередко встречающихся при ХЛС блокад и брадиаритмий [45].

Вместе с тем в ретроспективном исследовании с участием 825 пациентов, госпитализированных с основным диагнозом обострения ХОБЛ, среди получавших кардиоселективные и неселективные БАБ (СВ 65 лет), отмечено снижение смертности (ОР 0,39) и не получено доказательств ухудшения симптомов заболеваний органов дыхания или ограничения воздушного потока у пациентов с ХОБЛ [51].

Среди 1265 пациентов (СВ  $66 \pm 12$  лет) с ХОБЛ, перенесших основные сердечно-сосудистые хирургические вмешательства, у 462 пролеченных кардиоселективными БАБ достоверно отмечены более низкая 30-дневная смертность и смертность в долгосрочной перспективе по сравнению с теми, кто не получал этой терапии [52].

РКИ с участием 51 пациента (СВ  $66 \pm 12$  лет) подтвердило, что использование малых исходных доз БАБ и постепенный их подбор представляются в данном случае даже более важными, чем у больных с изолированной ХСН без ХОБЛ [42]. Вместе с тем кардиоселективные БАБ пожилым больным с АГ назначают по строгим показаниям (сопутствующие стенокардия, тахикардия, непереносимость или неэффективность других средств), лечение ими прекращают при первых признаках усиления дыхательной недостаточности за счет увеличения бронхоспазма, особенно в период обострения ХОБЛ [45]. Исчезновение кашля после отмены БАБ свидетельствует о роли этих препаратов как причины осложнения.

В результате длительного применения амиодарона возможно появление кашля, одышки, бронхоспазма, вплоть до апноэ и летального исхода; легочных кровотечений; при этом диагностируются облитерирующий бронхиолит, альвеолярный или интер-

стициальный пневмонит (альвеолит), фиброз легких или плеврит [53]. Смертность при остром «амиодароновом» легком достигает 40–50%, даже после отмены препарата и проведения лечения сГКС [53].

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)** являются основными и наиболее доступными средствами снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ХОБЛ, в том числе с антигипертензивной целью. В 2 наблюдательных исследованиях показана потенциальная эффективность применения ингибиторов АПФ — у пациентов с ХОБЛ соответственно в возрасте 65 лет и старше и у больных со СВ 74 лет [54].

Ингибиторы АПФ и близкие к ним **блокаторы рецепторов ангиотензина II типа (БРА)** в комбинации со статинами в observationalном исследовании в 2 различных когортах с ХОБЛ — 946 пациентов со СВ  $72 \pm 6$  лет и 4907 больных со СВ  $77 \pm 6$  лет — могли снизить риск госпитализации по поводу сочетающихся ХОБЛ и ИМ, а также смерти как от всех причин, так и от ИМ у больных ХОБЛ [54]. БРА и ингибиторы АПФ могут уменьшать обструкцию бронхов путем снижения уровня ангиотензина-II, улучшения альвеолярного мембранного газообмена, уменьшения воспалительного процесса в легких и сужения легочных сосудов [54]. Так, РКИ по оценке эффективности БРА у пациентов с ХОБЛ (СВ  $62,8 \pm 8,5$  года) без явных ССЗ показали рост общей емкости легких после лечения ирбесартаном [55].

Ингибиторы АПФ дают прокашливающий эффект, кашель доставляет пациенту беспокойство, но не представляет опасности, потому что ингибиторы АПФ не вызывают при этом клинически значимого изменения легочной перфузии и вентиляционной функции легких [56]. Однако некоторые авторы считают, что при применении ингибиторов АПФ возможно нарастание явлений обструкции бронхов за счет накопления в легочной ткани оксида азота и провоспалительных медиаторов, которые резко повышают кашлевой рефлекс и способны усилить обструкцию бронхов [57]. С учетом этого БРА в отличие от ингибиторов АПФ являются препаратами выбора для больных АГ в сочетании с ХОБЛ. При непереносимости ингибиторов АПФ или БРА больным с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ могут быть назначены БАБ в подобранной дозе и антагонисты альдостерона [38].

**Статины**, по данным ретроспективных фармакоэпидемиологических исследований, объединенных в систематический обзор, уменьшают смертность от всех причин и от ХОБЛ, частоту обострений, госпитализаций и интубаций, а также медленное снижение функции легких при ХОБЛ [58]. Реализация в клинических условиях понимания синтропии ХОБЛ и ИБС крайне важна не только для улучшения диагностики с целью выявления высоковероятного сопутствующего заболевания, но и, в первую очередь, для проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска фатальных состояний в дополнение к стандартным программам лечения. Среди них использование статинов при этой патологии для снижения сердечно-сосудистой смертности вне зависимости от уровня холестерина в крови [5, 59]. Это связано с тем, что в дополнение к их способности снижать уровень холестерина, статины дают плейотропные (нелипидные) противовоспалительные и иммунные модуляторные эффекты [60]. Экспериментальные исследования на мышцах и крысах показали, что статины подавляют развитие эмфиземы [61]. Результаты наблюдений за 418 пациентами со СВ  $66,8 \pm 9,3$  года и 2280 больными в СВ  $71,7 \pm 6,5$  года показали сокращение темпа снижения  $ОФВ_1$  ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,001$  соответственно) и форсированную жизненную емкость легких ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,001$  соответственно) и, таким образом, позволили предположить, что применение статинов непосредственно оказывает защитное действие на дыхательную систему и устраняет пагубное влияние курения на функцию легких, в том числе у лиц, прекративших курить [62, 63]. Несколько observationalных исследований показали при лечении статинами снижение частоты обострений ХОБЛ, госпитализаций и смерти от всех причин [64]. Вместе с тем установлено, что статины неэффективны при СН у пациентов (СВ 73 года) со сниженной ФВ ЛЖ [65]. Кроме того, подобно амиодарону статины способны вызывать фосфолипидоз легких [53].

**Антигипертензивные средства.** Производные резерпина (алкалоиды раувольфии) ухудшают проходимость бронхов, стимулируя активность парасимпатической части вегетативной нервной системы и повышая желудочную секрецию [66].

**Антагонисты кальция (АК)** считаются препаратами выбора при АГ. Их высокие дозы способны подавлять компенсаторную вазоконстрикцию мелких бронхиальных артериол и нарушать вентиляционно-перфузионное соотношение, усиливать гипоксемию. АК из группы верапамила повышают концентрацию теофиллина в крови, что следует учитывать при лечении АГ у пожилых пациентов с ХОБЛ, являющихся приверженцами этого бронходилататора [12]. Недостаточность кардии желудка (выявляется почти у 50% лиц старше 50 лет) с наличием рефлюкс-эзофагита или без него может усугублять нарушение проходимости бронхов за счет рецидивирующей микроаспирации желудочного содержимого и рефлекторного бронхоспазма. Ввиду расслабляющего действия нифедипина на нижний пищеводный сфинктер, препарат не показан больным ХОБЛ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеально-рефлюксной болезнью, так как он усиливает проявления рефлюкс-эзофагита и повышает риск развития бронхолегочной инфекции [67].

При использовании короткодействующих дигидропиридинов (в частности, нифедипина) может развиваться тахикардия вследствие рефлекторной активации симпатико-адреналовой системы в ответ на резкую вазодилатацию; их нежелательно назначать пациентам с ХОБЛ в сочетании с АГ и ИБС, со склонностью к тахикардиям, а также при ХСН. Верапамил и нитрендипин в большей степени, чем другие АК, повышают концентрацию дигоксина в плазме крови [68]. АК могут стимулировать бронхоспазм, если применяются парентерально или в больших дозировках [12].

**Диуретики** устраняют одышку и отеки при СН у больных с симптомами и признаками перегруженности, независимо от уровня ФВ [38]. Обострение ХОБЛ может сочетаться с задержкой воды и натрия, и на начальном этапе внутривенным введением петлевых диуретиков можно оказать благоприятное воздействие на напряжение стенки ЛЖ сердца при сокращении и, как следствие, привести к снижению повышенного уровня натрийуретического пептида, что показано у 79 обследованных пациентов со СВ  $67 \pm 10$  лет [69]. Спиринолактон, блокирующий некоторые эффекты ангиотензина II, по данным исследования больных со СВ  $60,3 \pm 9,4$  года, вероятно, улучшает диффузию газов в легких и переносимость физической нагрузки при СН [70].

Вместе с тем следует избегать форсированного диуреза, особенно при сочетании ХОБЛ с циррозом печени, мерцательной аритмией, сахарным диабетом в связи с возможностью развития гипокалиемии, ухудшения реологических свойств крови, перфузии почек, снижения минутного объема сердца [38]. Кроме того, по результатам обследования 2893 больных (СВ 81 год) установлено, что высокие дозы диуретиков могут привести у пациентов с ХОБЛ к метаболическому ацидозу [71] и к дегидратации.

В настоящее время дигоксин и другие **сердечные гликозиды** редко используются при ХСН, за исключением контроля ЧСС при ХСН с сохраненной ФВ у пациентов с ФП [38]. Сердечные гликозиды при ХОБЛ могут быть важной причиной возникновения эпизодов аритмии, а гликозиды наперстянки могут снизить функцию легких за счет легочной вазоконстрикции [72].

**Транквилизаторы** при ХОБЛ способствуют нарушению функции дыхательной мускулатуры, могут оказывать холинолитическое действие [73]. Длительный прием седативных (снотворных) препаратов способен угнетать активность реснитчатого аппарата эпителия дыхательных путей, вызвать сгущение мокроты за счет нарушения мукоцилиарного клиренса [39].

**Антибактериальные препараты.** Не рекомендуется применять для лечения пожилых пациентов с ХОБЛ антибактериальные

средства бактериостатического действия, так как при лечении этими препаратами пожилых больных нарастает вероятность селекции устойчивых штаммов микроорганизмов, развития суперинфекции, хронизации инфекционного процесса и рецидива инфекции [74]. У пожилых людей полусинтетические пенициллины и цефалоспорины гораздо медленнее выводятся из организма, что приводит к повышению их концентрации в крови. Имеется прямая зависимость между концентрацией в крови тобрамицина, доксакилина, ампициллина, их распределением и выведением и функцией почек у лиц пожилого и старческого возраста; дозы препаратов снижают при низкой клубочковой фильтрации [12]. Кроме того, антибиотики способны вызывать кандидоз и кишечный дисбиоз.

**Ферментные препараты** не рекомендуется использовать в качестве муколитиков при обострениях ХОБЛ с учетом возрастания собственной протеолитической и снижения антипротеазной активности бронхиального секрета [39].

**Антиаритмическая терапия.** Следует помнить о патогенетической роли связанного с обострением ХОБЛ нарастания гипоксии в развитии аритмий и малой эффективности антиаритмических препаратов наряду с риском побочных эффектов, в том числе об угнетающем действии на дыхательный центр лидокаина, нередко назначаемого по поводу ЖТ в остром периоде ИМ. Наряду с этим применение прокаинамида может вызывать лекарственно-индуцированную системную красную волчанку [53].

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).** У большинства людей пожилого и старческого возраста имеются болезни опорно-двигательного аппарата с наличием оссалгий и артралгий. Помимо этого в исследовании R. Sabit и соавт. [75] распространенность остеопороза составляла 24% у пациентов с ХОБЛ (СВ  $64,9 \pm 9,5$  года) против 5% в контрольной группе. Поскольку некоторые из факторов риска, такие как возраст, курение и низкая масса тела совпадают у пациентов с ХОБЛ, не удивительно, что остеопороз и патология легких тесно связаны между собой [75]. При болезнях опорно-двигательного аппарата ведущим средством лечения становятся НПВП (в пульмонологическом стационаре из 254 пациентов с ХОБЛ с незначительным преобладанием возрастной группы 60 лет и старше они применялись у 26,4% больных). При применении НПВП необходимо тщательное наблюдение для исключения их бронхоконстриктивного действия за счет блокады циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и активации «шунтирующего» липоксигеназного пути [76].

**Ацетилсалициловая кислота** в качестве средства антитромботической терапии может входить в состав схемы вторичной профилактики ИБС. Аспирин способен вызывать триаду симптомов в виде астмы, полипоза носа, реакции гиперчувствительности, а также НПВП-гастропатии [57].

Таким образом, в связи с высокой распространенностью у пациентов старших возрастных групп с ХОБЛ сочетанных (в первую очередь, ССЗ) заболеваний существует необходимость регулярного контроля их течения. Особое значение ему придается ввиду высокой вероятности декомпенсации этой патологии при обострении с прогрессированием процесса и в ходе проведения терапии основного заболевания. Вместе с тем желательным является применение у них минимального количества лекарств с оптимальными эффективностью и способами доставки по отношению к имеющимся заболеваниям и минимальной вероятностью возникновения осложнений терапии. Стартовое лечение у герiatricких больных рационально начинать с минимально действующих доз препаратов с постепенным их увеличением до достижения оптимума соотношения переносимости и эффективности терапии как ХОБЛ, так и сочетанной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.).*

Пер. с англ. Под ред. Белевского А.С. М.: Российское респираторное общество; 2012.

2. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3:15-54.
3. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2014.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1 The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272:1497-1505.
5. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *Русский медицинский журнал*. 2014;5:389-392.
6. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health*. 2008;8:221-233.
7. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory Biomarkers and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):982-988.  
doi:10.1164/rccm.201206-1113OC.
8. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CPJ, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128:2068-2075.
9. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005;128(4):2005-2011.
10. Hawkins NM, Wang D, Petrie MC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Yusuf S, Solomon SD, Ostergren J, Michelson EL, Pocock SJ, Maggioni AP, McMurray JJ; CHARM Investigators and Committees. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:557-565.  
doi:10.1093/eurjhf/hfq040.
11. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, Kramer B; INTENSITY study investigators. INTENSITY study investigators. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J*. 2011;38(4):797-803.  
doi:10.1183/09031936.00191810.
12. Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф. Особенности фармакотерапии сочетанной патологии у пожилых больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum. Пульмонология* 2005;7(12):996-1000.
13. Huerta C, Lanes SF, García Rodríguez LA. Respiratory Medications and the Risk of Cardiac Arrhythmias. *Epidemiology*. 2005;16(3):360-366.
14. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respiratory J*. 2011;37:273-279.  
doi:10.1183/09031936.00045810.
15. Au DH, Curtis JR, Every NR, McDonnell MB, Fihn SD. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest*. 2002;121(3):846-851.
16. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH Study results. *Thorax*. 2010;65:719-725.  
doi:10.1136/thx.2010.136077.
17. Nguyen LP, Omoluabi O, Parra S, Frieske JM, Clement C, Ammar-Aouchiche Z, Ho SB, Ehre C, Kesimer M, Knoll BJ, Tuwim MJ, Dickey BF, Bond RA. Chronic exposure to  $\beta$ -blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38:256-262.
18. Малыхин Ф.Т. Показатели  $\beta$ -адренорецепции у пожилых больных с обострением хронического обструктивного бронхита. *Вестник РУДН*. 2012;1:43-45.
19. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium — the FDA's conclusions. *N Engl J Med*. 2010;363:1097-1099.
20. Beier J, Kirsten AM, Mróz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD*. 2013;10(4):511-522.  
doi:10.3109/15412555.2013.814626.
21. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Cur Opin Pulmon Med*. 2010;16:97-105.
22. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:333-339.
23. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witek T Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium I chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19:217-224.
24. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD009157.
25. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:1439-1450.
26. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:948-955.  
doi:10.1164/rccm.200906-0876OC.
27. Oba Y, Zaza T, Thameem DM. Safety, tolerability, and risk benefit analysis of tiotropium in COPD. *Int J COPD*. 2008;3:575-584.
28. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011;342:d3215.
29. Lipworth BJ, Short PM. Explaining differential effects of tiotropium on mortality in COPD. *Thorax*. 2013;68(6):589-590.
30. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Dahl R, Devins T, Disse B, Dusser D, Joseph E, Kattenbeck S, Koenen-Bergmann M, Pledger G, Calverley P; TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med*. 2013;369:1491-1501.  
doi:10.1056/NEJMoa1303342.
31. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:503-513.
32. Малыхин Ф.Т. Сложившаяся практика бронхолитической терапии при хроническом обструктивном бронхите. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;6:130-132.
33. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:132-139.

34. White WB, Cook GE, Kowey PR, Calverley PM, Bredenbroeker D, Goehring UM, Zhu H, Lakkis H, Mosberg H, Rowe P, Rabe KF. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD. *Chest*. 2013;144(3):758-765. doi:10.1378/chest.12-2332.
35. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2011;163:53-67.
36. Gaude GS. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Med*. 2009;4(3):115-123.
37. *Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты*. Под ред. Кукеса В.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
38. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
39. Малыгин Ф.Т., Визель А.А., Визель И.Ю. Применение мукоактивных лекарственных средств в практике терапевта. *Архивъ внутренней медицины*. 2013;5:10-15.
40. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, Wedzicha JA; Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE) Investigators. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest*. 2011;139:505-512. doi:10.1378/chest.09-2992.
41. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbo J, Celli B. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest*. 2009;136:1456-1465. doi:10.1378/chest.08-3016.
42. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, Jhund PS, Fabbri LM, Wikstrand J, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. The quandary of  $\beta$ -blockers and  $\beta$ -agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2127-2138. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.020.
43. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения бета-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2005;3:18-23.
44. Mainguy V, Girard D, Maltais F, Saey D, Milot J, Sénéchal M, Poirier P, Provencher S. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 2012;110(2):258-263. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.019.
45. Rutten FH, Zuithoff NPA, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW.  $\beta$ -Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170:880-887. doi:10.1001/archinternmed.2010.112.
46. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of  $\beta$ -blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br Med J*. 2011;342:d2549. doi:10.1136/bmj.d2549.
47. Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM.  $\beta$ -Blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2012;12:48. doi:10.1186/1471-2466-12-48.
48. Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J, Hobbs FD. What is the place of  $\beta$ -blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis)interpretation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;44:243-250.
49. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-1381.
50. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Dyer A, Rosenberg Y, O'Rourke R, Shah PK, Smith SC Jr; PACE-MI Investigators.  $\beta$ -Blocker use following myocardial infarction: low prevalence of evidence-based dosing. *Am Heart J*. 2010;160:435-442. doi:10.1016/j.ahj.2010.06.023.
51. Dransfield M, Rowe S, Johnson J, Bailey WC, Gerald LB. Use of  $\beta$ -blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2008;63:301-305.
52. van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, Welten GM, Schouten O, Witteveen HJ, Simsek C, Stam H, Mertens FW, Bax JJ, van Domburg RT, Poldermans D. Impact of cardioselective  $\beta$ -blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:695-700. doi:10.1164/rccm.200803-3840C.
53. Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Лекарственно-индуцированные поражения легких. *Медицина неотложных состояний*. 2010;4(29):16-21.
54. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2554-2560.
55. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, Luthje L, Fabricius JA, Hruska N, Körber W, Büchner B, Crieé CP, Hasenfuss G, Calverley P. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2006;27:972-979.
56. Кузнецов О.О., Михайлова З.Ф. Хронический кашель у пожилых пациентов с нормальной рентгенограммой легких. *Consilium Medicum*. 2007;12:18-24.
57. Dart RA, Gollub S, Lazar J, Nair C, Schroeder D, Woolf SH. Treatment of Systemic Hypertension in Patients With Pulmonary Disease COPD and Asthma. *Chest*. 2003;123(1):222-243.
58. Dobler CC, Wong KK, Marks GB. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9:32.
59. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
60. Walsh GM. Defective apoptotic cell clearance in asthma and COPD: a new drug target for statins? *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29:6-11.

61. Lee JH, Lee DS, Kim EK, Choe KH, Oh YM, Shim TS, Kim SE, Lee YS, Lee SD. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:987-993.
62. Keddissi JI, Yuonis WG, Chbeir EA, Daher NN, Dernaika TA, Kinasewitz GT. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest.* 2007;132:1764-1771.
63. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Ageing Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:742-747.
64. Janda S, Park K, FitzGerald JM, Etminan M, Swiston J. Statins in COPD. A systematic review. *Chest.* 2009;136:734-743. doi:10.1378/chest.09-0194.
65. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1231-1239. doi:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
66. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Особенности лечения артериальной гипертензии при хронических обструктивных заболеваниях легких. *Русский медицинский журнал.* 2003;19:1048-1051.
67. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-2219. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
68. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Современный взгляд на клинические и фармакологические особенности антагонистов кальция. *Качественная клиническая практика.* 2005;1:97-104.
69. Zhang J, Zhao G, Yu X, Pan X. Intravenous diuretic and vasodilator therapy reduce plasma brain natriuretic peptide levels in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2012;17:715-720. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02162.x.
70. Agostoni P, Magini A, Andreini D, Contini M, Apostolo A, Bussotti M, Cattadori G, Palermo P. Spironolactone improves lung diffusion in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26:159-164.
71. Aronow W.S. Treatment of heart failure in older persons. Dilemmas with coexisting conditions: diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. *Congest Heart Fail.* 2003;9:142-147.
72. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. *Русский медицинский журнал.* 2008;2(16):58-65.
73. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, Seymour JM, Connolly BA, Puthuchery ZA, Walsh SL, Bloch SA, Sidhu PS, Hart N, Kemp PR, Moxham J, Polkey MI, Hopkinson NS. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2012;40:1115-1122. doi:10.1183/09031936.00170111.
74. Батурин В.А., Щетинин Е.В., Малыхин Ф.Т. Состав микроорганизмов, выделяемых из мокроты у больных с инфекциями нижних дыхательных путей, и их чувствительность к антибактериальным средствам в зависимости от возраста пациентов, диагноза и предшествующего лечения. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2012;2(43):48-51.
75. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEnery CM, Wilkinson IB, Cockcroft JR, Shale DJ. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1259-1265.
76. Малыхин Ф.Т., Батурин В.А., Хугаева А.Н. Анализ клинической практики фармакотерапии у пациентов с хронической обструктивной патологией с учетом коморбидных заболеваний. *Ученые записки Орловского гос. университета.* 2014;7(63):70-71.

Поступила 20.01.2015