

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

*На правах рукописи*

Козлова Екатерина Васильевна

**АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРАТЕГИИ И ВЫБОРА  
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Н.А. Козиолова

Пермь 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
1.1. Частота встречаемости хронической обструктивной болезни легких у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и влияние на прогноз.....	20
1.2. Ремоделирование органов-мишеней у кардиологических больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких .....	25
1.2.1. Структурно-функциональная перестройка сердца у кардиологических больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких .....	26
1.2.2. Структурно-функциональная перестройка артерий у кардиологических больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких .....	27
1.3. Взаимосвязь развития, формирования и тяжести хронической сердечной недостаточности с изменением течения хронической обструктивной болезнью легких и других коморбидных состояний.....	29
1.3.1. Взаимосвязь развития, формирования и тяжести хронической сердечной недостаточности с изменением течения хронической обструктивной болезнью легких .....	29
1.3.2. Взаимосвязь развития, формирования и тяжести хронической сердечной недостаточности с изменением течения других коморбидных состояний.....	30
1.4. Влияние антигипертензивных препаратов на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и других коморбидных состояний.....	32
1.4.1. Влияние ингибиторов ангиотензипревращающего фермента на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца,	

хронической обструктивной болезни легких и других коморбидных состояний.....	32
1.4.2. Влияние антагонистов рецепторов к ангиотензину II на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезнью легких и других коморбидных состояний.....	33
1.4.3. Влияние антагонистов кальция на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и других коморбидных состояний.....	35
1.4.4. Влияние бета-адреноблокаторов на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и другие коморбидные состояния.....	36
1.4.5. Влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и других коморбидных состояний.....	38
1.5. Влияние определенных групп препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких на течение сердечно-сосудистых заболеваний.....	39
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Клиническая характеристика больных.....	40
2.2 Методы исследования.....	44
2.2.1    Определение клинических симптомов и признаков хронической сердечной недостаточности и определения ее функционального класса .....	44
2.2.2    Методы эхокардиографической, лабораторной диагностики хронической сердечной недостаточности и оценки структурно-функционального состояния сердца.....	46
2.2.3. Методы верификации артериальной гипертензии ишемической болезни сердца.....	48

2.2.4	Определение диагностических критериев хронической обструктивной болезни легких, оценка стадий и течения.....	49
2.2.5.	Способ определения концентрации в плазме крови белка сурфактанта А.....	50
2.2.6.	Метод определения маркеров коллагенообразования в крови.....	50
2.2.7.	Неинвазивная оценка структурно-функционального состояния артерий .....	51
2.2.8.	Определение скорости клубочковой фильтрации почек.....	52
2.3.	Методы оценки антигипертензивного эффекта изучаемой терапии и ее переносимости у больных хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.....	53
2.4	Методики лечения.....	55
2.5	Дизайн исследования.....	56
2.6	Статистическая обработка данных.....	57
<b>ГЛАВА 3. ДИНАМИКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ИБС И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ .....</b>		
3.1	Сравнительная характеристика исходных показателей у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по группам в зависимости от выбора антигипертензивной терапии.....	60
3.2	Приверженность к лечению, побочные эффекты терапии и влияния ее на метаболический профиль больных по группам обследуемых в ходе исследования.....	64
3.3	Динамика АД на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни	

сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по данным измерения офисного АД и суточного мониторирования АД .....	65
3.4 Динамика течения стенокардии на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по клиническим данным и результатам суточного мониторирования ЭКГ .....	73
3.5 Динамика течения хронической сердечной недостаточности на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии у больных ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких .....	75
3.6 Динамика течения хронической обструктивной болезнью легких на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии .....	78
3.7 Динамика изменений фильтрационной функции почек на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких .....	79
ГЛАВА 4. КОРРЕКЦИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И УРОВНЯ БЕЛКА СУРФАКТАНТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ .....	82
4.1 Сравнительная характеристика исходных показателей у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни	

сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по группам в зависимости от выбора антигипертензивной терапии .....	82
4.2 Сравнение динамики показателей структурно-функционального ремоделирования сердца по данным эхокардиографии у больных ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, осложненной хронической сердечной недостаточностью, в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от выбора антигипертензивной терапии.....	86
4.3. Сравнение динамики показателей структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки по данным объемной сфигмоплетизмографии у больных ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, осложненной хронической сердечной недостаточностью, в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от выбора антигипертензивной терапии.....	89
4.4 Сравнение динамики показателей, отражающих процессы коллагенообразования в тканях, у больных ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, осложненной хронической сердечной недостаточностью, в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от выбора антигипертензивной терапии.....	91
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	93
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертония
- АД - артериальное давление
- АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина II
- БАБ - бета-адреноблокаторы
- ГБ - гипертоническая болезнь
- ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
- ДД ПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка
- ИАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИВ – индекс времени
- ИМ - инфаркт миокарда
- ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ - индекс массы тела
- КДИ ПЖ – конечный диастолический индекс правого желудочка
- КДО - конечный диастолический объем левого желудочка
- КДП ПЖ – конечная диастолическая площадь правого желудочка
- КДР - конечный диастолический размер левого желудочка
- КСР - конечный систолический размер левого желудочка
- КСО – конечный систолический объем левого желудочка
- КШ – коронарное шунтирование
- ЛП - левое предсердие
- МЖП - межжелудочковая перегородка
- ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
- ОССН – Общество специалистов по сердечной недостаточности
- ПЖ - правый желудочек
- ПП – правое предсердие

ППТ - площадь поверхности тела  
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
РКО – Российское кардиологическое общество  
РМНОТ – Российское медицинское научное общество терапевтов  
РМОАГ – Российское медицинское общество по АГ  
САД - систолическое артериальное давление  
СД - сахарный диабет  
СКФ - скорость клубочковой фильтрации  
СКФкре – СКФ, основанная на сывороточном креатинине  
СКФкре+цис – СКФ, основанная на креатинине и цистатине С  
СМАД – суточное мониторирование АД  
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
СПВ - скорость пульсовой волны  
срДЛА – среднее давление в легочной артерии  
ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТМДТ – трансмитральный диастолический ток  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ТС ПЖ – толщина стенки правого желудочка  
ТТДТ – транстрикуспидальный диастолический ток  
ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ФИППЖ – фракция изменения площади правого желудочка  
ФК – функциональный класс  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН - хроническая сердечная недостаточность  
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЧСС - частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

A – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ

At – максимальная скорость позднего наполнения ПЖ

ABI - ankle brachial index (лодыжечно-плечевой индекс)

AI - augmentation index (индекс аугментации)

CAVI1 - cardio-ankle vascular index (кардио-лодыжечный сосудистый индекс)

C-PWV - carotid pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны сонной артерии)

E – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ

Et – максимальная скорость раннего наполнения ПЖ

ESH/ESC - Европейское общество по артериальной гипертензии/ Европейское общество кардиологов

IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ

IVRT<sub>T</sub> – время изоволюмического расслабления ПЖ

Laterale e' – скорость движения митрального кольца в области боковой стенки

L-PWV - left pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны слева)

Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

PWV - pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны)

PWVa - pulse wave velocity in the aorta (скорость распространения пульсовой волны в аорте)

PWVcf - pulse wave velocity of the carotid artery to the femoral artery (скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте)

R-PWV - right pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны справа)

Septale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки

TASPE – амплитуда систолического смещения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана в сторону верхушки

TIMP-1 - Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа)

## ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ) часто ассоциируется с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [166, 199]. Согласно данным мировой статистики более десяти миллионов человек страдают ХСН в сочетании с ХОБЛ [176]. По результатам отечественных исследований каждый пятый больной ХСН страдает ХОБЛ [29, 39]. Закономерности ремоделирования, как левых, так и правых отделов сердца при такой сочетанной патологии хорошо изучены и представлены в многочисленных исследованиях [191, 241]. Поражение периферического артериального русла и поражение почек при ХСН ишемической этиологии, в том числе в сочетании с АГ, активно исследуется в настоящее время [109, 162]. Данных о состоянии артериальной стенки сосудов мышечного и эластического у больных ХСН и бронхиальной обструкцией недостаточно [20, 31, 235]. Еще менее изученным вопросом является изменение структуры коллагенового матрикса артерий и бронхиального дерева при данной патологии.

Выбор терапии для больных ХСН в сочетании с коморбидной патологией имеет определенные трудности [81, 155]. С одной стороны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются основой лечения АГ и систолической сердечной недостаточности, в том числе при наличии хронической болезни почек (ХБП), но их вклад в прогноз больных ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не доказан в больших рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [72]. С другой стороны, данная группа препаратов вызывает побочный эффект - кашель, который может маскировать или даже усугублять течение ХОБЛ [165, 182]. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда для больных АГ и легочной гипертензией на фоне ХОБЛ являются препаратами первого ряда, но многие из них противопоказаны при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ II-IV функционального класса (ФК), а их значение для ХСН с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДД ЛЖ) в плане улучшения прогноза не определено [87]. Известно, что только амлодипин и

фелодипин не имеют негативного влияния на течение систолической сердечной недостаточности [74, 183]. Возможности воздействия комбинированной фиксированной терапии ИАПФ и антагонистами кальция дигидропиридинового ряда на течение ХСН при наличии только диастолических расстройств, в сочетании с легочной гипертензией и без нее на фоне ХОБЛ изучены недостаточно. Неизвестны данные о влиянии сочетанной терапии ИАПФ и антагонистами кальция дигидропиридинового ряда на динамику функционального состояния ремоделированных артерий мышечного и эластического типа, структуру их коллагенового матрикса, динамику функции внешнего дыхания с оценкой изменения сурфактанта при данной патологии.

Все выше перечисленные нерешенные проблемы стали предпосылками к проведению данного исследования и сформировали ряд вопросов в тактике ведения больных АГ и ИБС, осложненной ХСН на фоне ХОБЛ в условиях множественной коморбидной патологии, на которые предстоит ответить:

1. Следует ли менять антигипертензивную терапию, в структуру которой входит амлодипин, влияние которого на течение ХСН со сниженной ФВ ЛЖ отсутствует, с сохраненной ФВ ЛЖ неизвестно, а при наличии ХОБЛ обеспечивает снижение давления в легочной артерии?

2. Следует ли менять антигипертензивную терапию, в структуру которой входит ИАПФ, влияние которого на течение ХСН со сниженной ФВ ЛЖ доказано и не вызывает сомнений, с сохраненной ФВ ЛЖ неизвестно, а при наличии ХОБЛ может привести к накоплению ирритантов и способствовать появлению кашля?

3. Следует ли при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ на фоне АГ отменять фиксированную комбинацию ИАПФ и амлодипина и переходить на свободную комбинацию с целью титрации дозы ИАПФ?

4. При одинаковой приверженности к лечению имеет ли преимущества фиксированная комбинация ИАПФ и амлодипина над свободной у больных ХСН при высоком индексе коморбидности?

Следовательно, оценка взаимного влияния ИАПФ и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда в фиксированной комбинации, как на течение ХСН,

состояние сердечно-сосудистой системы, почек, так и на динамику бронхиальной обструкции является актуальной клинической задачей кардиологии.

**Цель исследования:** изучить динамику течения ХСН, коморбидной патологии и возможности обратного ремоделирования структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных АГ и ИБС на фоне ХОБЛ в зависимости от выбора и тактики назначения антигипертензивной терапии.

Для реализации цели работы поставлены следующие **задачи:**

1. Показать особенности течения ХСН у больных АГ, ИБС и ХОБЛ при использовании фиксированной комбинации ИАПФ – периндоприла и антагониста кальция дигидропиридинового ряда – амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении с применением свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ в комплексной терапии с учетом уровня приверженности к лечению.

2. Оценить антигипертензивный и антиишемический эффекты, динамику функции внешнего дыхания и фильтрационной функции почек у больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении с применением свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ в комплексной терапии с учетом уровня приверженности к лечению и риска развития побочных реакций.

3. Изучить динамику изменений структурно-функционального состояния правых и левых отделов сердца у больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении со свободной комбинацией эналаприлом и амлодипином с титрацией дозы ИАПФ в комплексном лечении с учетом уровня приверженности к лечению.

4. Определить возможности влияния комбинированной фиксированной терапии периндоприлом и амлодипином без титрации дозы ИАПФ на процессы обратного ремоделирования артериальной стенки у больных АГ, ИБС, ХСН и

ХОБЛ в сравнении со свободной комбинацией эналаприлом и амлодипином в комплексном лечении с учетом уровня приверженности к лечению.

5. Дать оценку изменений маркеров деформации коллагенового матрикса органов и тканей у больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ фоне комбинированной фиксированной терапии периндоприлом и амлодипином в сравнении со свободной комбинацией эналаприлом и амлодипином в комплексном лечении с учетом уровня приверженности к лечению.

**Гипотеза исследования:** у больных АГ, ИБС, ХОБЛ выбор, структура и тактика антигипертензивной терапии может оказывать, как негативное, так и позитивное влияние на течение не только ХСН, но и коморбидной патологии, и на состояние органов-мишеней.

**Новизна исследования.**

В работе продемонстрировано, что при наличии АГ, ИБС и ХОБЛ у 90% формируется ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, динамика течения которой зависит от выбора и тактики применения антигипертензивной терапии.

Инновационным направлением работы стало представление доказательств того, что при высокой приверженности к лечению использование метода титрации дозы ИАПФ в свободной комбинации с другими препаратами при ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у больных АГ и ИБС на фоне ХОБЛ не обеспечивает профилактики ухудшения течения недостаточности кровообращения, а способствует как замедлению достижения целевого уровня АД, так и торможению благоприятной динамики течения ХСН.

Применение ИАПФ эналаприла в свободной комбинации с амлодипином в сравнении с периндоприлом в фиксированной комбинации с амлодипином в данной клинической ситуации проявляет негативные гемодинамические эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами препарата, проявляющиеся чрезмерным снижением АД в ночные часы, эпизодами гипотонии, увеличением вариабельности АД и компенсаторной тахикардией, что дополнительно тормозит благоприятную динамику течения ХСН.

Важным аспектом работы явились аргументы того, что торможение благоприятной динамики ХСН за счет замедления достижения целевого уровня АД и негативных гемодинамических эффектов эналаприла в свободной комбинации с амлодипином отрицательно влияет и на течение коморбидных заболеваний, и состояние сердечно-сосудистой системы в целом в сравнении с использованием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина. У больных АГ, ИБС, ХОБЛ при более медленном снижении концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) в крови, как маркера тяжести ХСН, происходит торможение улучшения бронхиальной проходимости, фильтрационной функции почек, регресса структурно-функциональных изменений как левых, так и правых отделов сердца, артериальной стенки, что патогенетически проявляется снижением процессов коллагенолиза в тканях и сохранением риска фиброза.

**Практическая значимость.** На основании полученных результатов работы для больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ предпочтительной стратегией антигипертензивной терапии следует избрать фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ, которая реализует более быстрый и полный антигипертензивный эффект без негативных гемодинамических реакций в сравнении с использованием свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ при равнозначной высокой приверженности к лечению, что взаимосвязано с улучшением течения ХСН.

Фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ, как самостоятельно за счет более быстрого наступления антигипертензивного действия, так и вследствие улучшения течения ХСН, обеспечивает в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ более выраженные кардио-, вазо- и нефропротективный эффекты, более значимое улучшение бронхиальной проходимости без увеличения частоты побочных реакций.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Течение ХСН в условиях АГ, ИБС и ХОБЛ зависит от тактики, структуры и выбора антигипертензивной терапии. При равнозначной высокой приверженности к лечению использование фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ обеспечивает более выраженное улучшение течения недостаточности кровообращения у больных АГ, ИБС и ХОБЛ с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, как по клиническим данным, так и по динамике коррекции ДД ЛЖ и концентрации в крови Nt-proBNP, в сравнении с применением свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ.

2. Применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ у больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ взаимосвязано с более значимым улучшением течения коморбидных состояний и более выраженным благоприятным обратным ремоделированием сердечно-сосудистой системы, как за счет собственного антигипертензивного эффекта, так и вследствие большего позитивного влияния на течение ХСН в сравнении с применением свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ.

3. Более выраженное благоприятное влияние на течение ХСН и коморбидных состояний, более значимые кардио- и вазопротективный эффекты фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении с применением свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ реализуются за счет исключения чрезмерного избыточного снижения систолического артериального давления (САД) в ночное время, увеличения индекса гипотонии и вариабельности АД ночью в сочетании с компенсаторным увеличением частоты сердечных сокращения (ЧСС), что было зафиксировано при использовании эналаприла в свободной комбинации, и наступления более быстрого и полного антигипертензивного эффекта вследствие отмены титрации дозы периндоприла в фиксированной комбинации.

**Внедрение в практику.** Предложенный в работе алгоритм стратегии и выбора антигипертензивной терапии у больных ХСН ишемической этиологии на фоне АГ и ХОБЛ применяется в лечении больных первичного сосудистого отделения, терапевтического отделения, дневного стационара Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Медико-санитарной части №9 им. М.А. Тверье». С учетом возрастных особенностей применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ зарекомендовало себя, как эффективный и безопасный метод лечения пожилых больных с ХСН, ИБС, АГ на фоне ХОБЛ в терапевтических отделениях и отделении реабилитации Государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн». Алгоритм стратегии и выбора антигипертензивной терапии у больных ХСН в сочетании с коморбидной патологией используется в программе преподавания ординаторам кардиологам и терапевтам 1 и 2 года обучения, как фрагмент разделов, посвященных лечению недостаточности кровообращения и артериальной гипертензии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России).

**Связь работы с научными программами.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации 115030310059 .

**Соответствие работы паспорту специальности.**

В диссертационной работе был определен оптимальный выбор комбинированной антигипертензивной терапии у больных ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в условиях множественной коморбидной патологии (АГ, ИБС, ХОБЛ), показаны особенности течения ХСН и коморбидной патологии в зависимости от выбора, структуры и стратегии антигипертензивной терапии, что соответствует

паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (п. 3 – заболевания коронарных артерий сердца, п. 5 – заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертензия, п. 13 – современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных сердечно-сосудистой патологией, п. 14 – медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний).

**Апробация работы.** В 2012 году основные положения диссертации были представлены на Российском конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности в г. Москве (Россия). В 2014 году 2 фрагмента диссертационного исследования были доложены на Европейской конференции по ХСН и Европейской конференции по АГ в г. Афины (Греция). Часть, полученных в ходе работы данных, была продемонстрирована в виде постерного доклада и публикации в г. Милан (Италия).

**Публикации.** Результаты диссертационной работы опубликованы в 8 научных трудах, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в список Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, и 2 из них – в базу данных Scopus, 4 научные работы представлены в международных изданиях.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.** Диссертант совместно с научным руководителем выбрала тему исследовательской работы, разработала гипотезу и дизайн исследования.

Автор самостоятельно выполнила и представила обзор литературы по проблематике исследования, выбрала соответствующие цели и задачам работы критерии включения и не включения больных в исследование, составила скрининговые карты для каждого больного.

Автор лично осуществляла отбор пациентов в исследование, анализирована данные амбулаторных карт и других медицинских документов, представленных больными, проводила сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, проводила объективное обследование и оценку клинического состояния больного, при необходимости подтверждала наличие стенокардии, ХОБЛ, ХБП, назначая

необходимые дополнительные обследования, проводила анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Диссертант самостоятельно проводила такие исследования, как электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование (СМАД), холтеровское мониторирование ЭКГ, объемная сфигмоплетизмография, и анализировала полученные данные.

Автором самостоятельно проведен сбор и систематизация всего клинического материала, составлены таблицы для статистической обработки данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, представлен список отечественных и зарубежных научных публикаций, изученных в ходе работы над диссертацией.

Автор лично написала научные публикации, диссертацию и автореферат.

**Структура и объем работы.** Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из титульного листа, оглавления, списка сокращений, введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам, используемым в ходе исследования, двух глав собственных результатов работы, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Объем диссертации составляет 132 страницы текста, набранного компьютерным способом. В список литературы входит 244 научных источника, из них 203 работы иностранных авторов. Основополагающие результаты работы представлены в виде 20 таблиц и 10 рисунков.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Частота встречаемости хронической обструктивной болезнью легких у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и влияние на прогноз

Как показывает клиническая практика, пациент с сердечно-сосудистыми заболеваниями обычно в анамнезе имеет, как минимум одно, или несколько сопутствующих заболеваний, такие как ХОБЛ, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП) и другие, которые могут обуславливать тяжесть состояния больного и усугублять прогноз [17,24].

С другой стороны, кардиологическая патология, особенно хроническая сердечная недостаточность, значительно утяжеляет клиническую симптоматику, например, у больных с бронхообструктивным синдромом, и приводит к развитию тяжелых осложнений.

Так по данным ряда авторов характеристика больного с ХОБЛ может быть представлена наличием множественных полиморбидных заболеваний и состояний, таких как АГ, ИБС, ХСН, инсульт, а также сахарный диабет 2 типа, ХБП, дефицит витамина Д, миодистрофии, депрессивные расстройства, когнитивная дисфункция, анемия, онкологическая патология [176]. По данным U.M. Weinreich и соавт. при наличии у больного ХОБЛ более 1 любого коморбидного состояния значительно увеличивается тяжесть основного заболевания, снижается объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), увеличивается риск развития эмфиземы или ее прогрессирования [237].

Распространенность полиморбидной и сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ зависит от ее фенотипа [65]. У больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ чаще встречается АГ, у пациентов с эмфизематозным - остеопороз. ИБС и атеросклеротические заболевания периферических артерий регистрируются в равной степени при обоих фенотипах, но чаще на ранней стадии

болезни. В целом у больных ХОБЛ у 84% встречалось хотя бы одно коморбидное заболевание, у 75% пациентов – хотя бы одно заболевания сердца и сосудов.

В другой работе было показано, что бронхитический фенотип ХОБЛ взаимосвязан с кардиометаболическими заболеваниями, а эмфизематозный – с саркопенией и остеопорозом, особенно среди мужчин [64]. Такие коморбидные состояния, как гастроэзофагеальный рефлюкс, когнитивная дисфункция, повышенная тревожность и депрессия значительно ухудшали прогноз больных ХОБЛ.

Неблагоприятный континуум от АГ к развитию ХСН хорошо известен клиницистам и представлен в различных научных материалах и статьях [95, 171, 220, 229].

Ряд работ последних лет указывают на то, что у больных с сердечно-сосудистой патологией и ХОБЛ может формироваться и кардиопульмональный континуум, конечной фазой которого могут быть как сердечная, так и дыхательная недостаточность [59].

При этом имеются данные о том, что у половины больных ХОБЛ в амбулаторной практике определяется АГ [41, 124].

По результатам некоторых эпидемиологических исследований распространенность ХОБЛ среди больных АГ нарастает и достигает в настоящее время 73,7% при оценке только клинических симптомов [193]. Исследователи утверждают, что если для оценки наличия ХОБЛ использовать спирометрию, то частота встречаемости бронхиальной обструкции у больных АГ будет значительно большей [36].

Кроме этого, есть данные о том, что ухудшение функции внешнего дыхания взаимосвязано с увеличением уровня ночного систолического и диастолического артериального давления (АД), пульсового АД, возрастанием числа пациентов категории «non-dipper» [140]. Соответственно, такая корреляция демонстрирует наличие неблагоприятного бронхокардиального континуума, который от бронхиальной обструкции через АГ может привести к развитию недостаточности

кровообращения, особенно часто с сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

В противовес этому, в последние годы появились работы, результаты которых, указывают на то, что уровень систолического АД ниже 100 мм рт.ст. у больных с обострением ХОБЛ наряду с уровнем кислотно-щелочного равновесия, парциального давления углекислого газа и сатурации кислорода в крови, следует рассматривать как факторы риска удлинения сроков госпитализации и частоты осложнений у данной категории больных [212].

В некоторых исследованиях, например, выявлено, что формирование бронхообструктивного синдрома как на фоне стабильного повышенного АД, так и при нормотензии приводит к развитию ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ [175]. Однако лечебные мероприятия, направленные на устранении бронхиальной обструкции, не влияют на риск развития ХСН, в отличии от антигипертензивной и антиишемической терапии, профилактических мер в отношении фибрилляции предсердий.

Поэтому влияние бронхиальной обструкции и ее терапии, как неуправляемой, так и контролируемой АГ на развитие и прогрессирование ХСН является практически не изученным вопросом в рамках проблемы «полиморбидности».

В многочисленных исследованиях в последние годы представлена взаимосвязь ХОБЛ и ИБС, которых объединяют общие факторы риска возникновения, некоторые патогенетические механизмы, что ставит их в ряд коморбидных по отношению к друг другу заболеваний. [15, 66, 100]. Действительно, единые патогенетические механизмы ИБС и ХОБЛ, такие как снижение оксигенации органов и тканей, асептические низкоинтенсивные воспалительные явления, нарушение эндотелиальной функции, сдвиг в сторону гиперагрегации тромбоцитов, увеличение скоростных характеристик крови в артериальном русле обуславливают риск развития острого коронарного синдрома или снижения функции внешнего дыхания в большей степени при сочетании этих двух коморбидных заболеваний, чем при наличии одного из них [18].

Если рассмотреть пациента с позиции уже сформировавшейся у него ХСН на фоне ИБС и/или АГ, то у такого больного практически всегда регистрируются полиморбидные заболевания, негативно влияющие на прогноз [166, 167].

Так по данным мета-анализа 68 эпидемиологических исследований у стабильных больных ХСН было выявлено 9 наиболее часто встречающихся полиморбидных заболеваний [199]. Среди них сахарный диабет 2 типа, ХОБЛ и ХБП являлись наиболее значимыми заболеваниями, увеличивающими риск смерти и госпитализаций на протяжении 4 лет. Авторы мета-анализа отмечают наличие зависимости: чем выше тяжесть полиморбидной патологии, тем хуже прогноз больных ХСН. Похожие результаты представлены в исследовании P.Pirina и соавт. [188].

У пожилых больных ХСН частота коморбидной патологии значительно выше, что, безусловно, в большей степени может ухудшать прогноз [113]. Так по данным J.S. Saczynski и соавт. среди 23435 больных с недостаточностью кровообращения старше 65 лет более чем у 75% пациентов регистрируется 3 и более полиморбидных состояний, а у 50% больных – более 5 сопутствующих заболеваний [200]. Причем у больных с сохраненной ФВ ЛЖ полиморбидные заболевания встречаются чаще, чем при сниженной ФВ ЛЖ.

По результатам Шведского регистра диагноз ХСН регистрировался у 18,8% с ХОБЛ и лишь у 1,8% без бронхиальной обструкции [139]. Соответственно, как рассчитали исследователи, при наличии ХОБЛ относительный риск (ОР) возникновения ХСН возрастал в 6,6 раза. При этом частота другой коморбидной патологии была значительно выше при сочетании этих двух заболеваний, нежели при наличии только ХСН или ХОБЛ. Имеются данные о том, что в амбулаторной практике лишь у 36,2% больных с симптомами ХСН была диагностирована данная патология, при сочетании ХСН и ХОБЛ лишь у 20,7% были определены критерии, подтверждающие наличие недостаточности кровообращения. Эти данные указывают, с одной стороны, на трудности диагностики ХСН у больных ХОБЛ, особенно, когда генез одышки не удается клинически определить. С другой

стороны, поздняя диагностика ХСН у больных ХОБЛ лишает больного своевременной эффективной терапии ХСН, обеспечивающей улучшение прогноза.

По данным регистра, выполненного в Италии в течение 5 месяцев, распространенность ХСН среди 378 больных ХОБЛ составила 11,9%, а ХОБЛ среди 375 больных с ХСН – 31,5% [110]. При сочетании ХСН и ХОБЛ чаще регистрировались АГ, гиперхолестеринемия, низкая физическая активность, более выраженная бронхиальная обструкция и более высокий функциональный класс недостаточности кровообращения на фоне более высокой частоты коморбидной патологии в целом.

Во многих исследованиях подтверждено, что прогноз больных при сочетании ХСН и ХОБЛ крайне неблагоприятный [9,26]. По данным L. Staszewsky и соавт. было найдено, что относительный риск неблагоприятных исходов в течение 4 лет после госпитализации по поводу ХСН у больных ХОБЛ был выше на 20% в сравнении с пациентами без бронхиальной обструкции [215]. При наличии ХОБЛ и ХСН риск повторных госпитализаций по поводу декомпенсации недостаточности кровообращения возрастал на 14%.

В другой работе было найдено, что у больных ХОБЛ и ХСН возрастает риск кардиоваскулярных осложнений на 23%, госпитализаций, связанных с недостаточностью кровообращения – на 56% [179].

По данным испанского регистра у 19,55% больных ХСН выявлялась ХОБЛ, частота которой нарастала с возрастом [82]. Сочетание этих двух заболеваний значительно увеличивало госпитальную летальность при декомпенсации ХСН.

Значительный риск повторных госпитализаций и смертельных исходов был продемонстрирован у курящих больных ХСН на фоне эмфизематозного фенотипа ХОБЛ [143].

Есть данные о том, что распространенность некардиальной патологии и прогноз у амбулаторных больных с ХСН зависит от ФВ ЛЖ [130]. Так АГ и ожирение чаще встречались у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Частота ХОБЛ и другой некардиальной патологии была высокой при ХСН независимо от дисфункции ЛЖ. Относительный риск развития общей смертности также не был

связан с ФВ ЛЖ. Тем не менее наличие некардиальной патологии у больных ХСН ассоциировалось с увеличением смертельных исходов на 25%, всех госпитализаций - на 17%, госпитализаций связанных с ХСН - на 28%, госпитализаций, не связанных с сердечно-сосудистым и заболеваниями – на 16%. Наибольший вклад в неблагоприятный прогноз вносили такие сопутствующие заболевания, как анемия, ХББ, ХОБЛ, сахарный диабет 2 типа, атеросклеротические заболевания периферических артерий, как при ХСН с диастолической, так и с систолической дисфункцией ЛЖ.

Анализ большой базы данных 29 эпидемиологических исследований продемонстрировал, что среди больных ХОБЛ в сравнении с больными без бронхообструктивного синдрома, риск заболеваний сердца и сосудов выше в 2,46 раза, включая стабильные и нестабильные формы ИБС, нарушения ритма сердца, ХСН, поражение периферических артерий [68]. Риск развития АГ выше на 33%.

Таким образом, распространенность полиморбидной патологии, как при сердечно-сосудистых заболеваниях, так и при ХОБЛ высокая, что приводит к ухудшению течения взаимосвязанных болезней и ухудшению прогноза. ХСН, ИБС, АГ и ХОБЛ объединяют не только общие факторы риска, такие как курение, низкая физическая активность, но и единство патогенетических механизмов, ведущим из которых является низкоинтенсивное хроническое воспаление. Сочетание у больного сердечно-сосудистых заболеваний и некардиальной патологии, например, ХОБЛ, меняет известные закономерности перестройки органов-мишеней, что требует от врача дифференцированного и индивидуализированного подхода, как к выбору терапии, так и профилактики их поражения .

## **1.2. Ремоделирование органов-мишеней у кардиологических больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких**

Наиболее уязвимыми органами-мишенями при сочетании сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ являются сердце, сосуды, бронхоальвеолярные аппарат и почки [10, 33, 34].

### **1.2.1. Структурно-функциональная перестройка сердца у кардиологических больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких**

ХОБЛ, прежде всего, ассоциируется с развитием дисфункции и, в последующем, с ремоделированием правого желудочка в сочетании с легочной гипертензией [13].

Но имеются данные о том, что у больных ХОБЛ перестройка правых отделов сердца взаимосвязана параллельно и с изменениями ЛЖ, и зависит от выраженности бронхиальной обструкции: при I стадии ХОБЛ регистрируются начальные проявления ДД, как ПЖ, так и ЛЖ, иногда с незначительным увеличением объема ЛП; при II стадии ХОБЛ наряду с нарастанием выраженности ДД ПЖ и ЛЖ развивается гипертрофия ПЖ и ЛЖ, иногда даже с уменьшением объема их полостей; при III стадии ХОБЛ присоединяется к имеющимся структурно-функциональным изменениям ПЖ его дилатация, повышается значительно давление в нем, что приводит к развитию хронического легочного сердца.

К. Portilo и соавт. подтверждают, что у больных ХОБЛ, особенно в сочетании с кардиальной патологией, происходит перестройка всех отделов сердца, связанная с нарушением функции внешнего дыхания [191].

По данным G. Pela и соавт. у больных ХОБЛ перестройка левого желудочка характеризуется уменьшением его объема за счет увеличения толщины стенок без значительного увеличения массы миокарда [186]. А относительная толщина стенки ЛЖ, взаимосвязанная с ОФВ за 1 секунду, равная 0,42 и больше является предиктором более тяжелого течения ХОБЛ.

Есть данные о том, что у больных ХОБЛ не только уменьшается КДО ЛЖ, но и нарастает ДД ЛЖ, оцененная методом тканевой доплерометрии [241]. На каждый 1% увеличения ОФВ за первую секунду при спирометрии на 0,1 единицу увеличивается соотношение  $E/e'$ . А при сочетании АГ и ХОБЛ риск развития тяжелой ДД ЛЖ и ГЛЖ будет только увеличиваться, даже у больных, перенесших ИМ.

Но проблемой ранней диагностики ремоделирования сердца, не только при ХОБЛ, но и другой коморбидной патологии, является не определение гипертрофии и/или дилатации ЛЖ, а, прежде всего, выявление дисфункции и гипертрофии ПЖ. До сих пор идет активный поиск высокочувствительных критериев дилатации и гипертрофии ПЖ [2].

Закономерности перестройки сердца при ХОБЛ, как показывает ряд авторов, характеризуются не только изменениями структуры и функций ПЖ и ЛЖ, но и вовлечением в патологический процесс ЛП [14].

Так в предсердиях может определяться изменение дедифференцировки миоцитов, их увеличение, нарушение равновесия саркомеров, исчезновение контрактильных элементов (миолиз), аккумуляция гликогена, редуцирование экспрессии Сх40 и Сх43 [129]. Эти изменения могут приводить к неомогенности проведения и электрическому разобщению, что в свою очередь может способствовать возникновению суправентрикулярных аритмий.

Помимо гемодинамических механизмов поражения как ПЖ, так и ЛЖ при ХОБЛ ряд авторов выделяют и механизм хронического воспаления, доказанный для бронхообструктивного синдрома, который, в свою очередь, может инициировать процесс локального воспаления даже в неповрежденной сердечной мышце [16].

Одним из инновационных направлений в изучении процессов перестройки сердца при ХОБЛ является вклад трансформации системы образования и разрушения коллагена в тканях в сторону увеличения развития фиброза, не только в сердце, но и других органах [56, 63, 84, 85, 97, 126,136].

### **1.2.2. Структурно-функциональная перестройка артерий у кардиологических больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких**

Как известно, хроническое персистирующее неспецифическое системное воспаление, типичное для больных ХОБЛ, вносит негативный вклад не только в ремоделирование сердца, но и способствует изменению состояния артериальной

стенки, прежде всего, проявляющемуся ранним развитием атеросклеротического процесса, как было изучено в многочисленных исследованиях [8, 11, 28, 37, 38, 122]. В последние годы стали изучать перестройку сосудов и с позиций изменения их эластичности, податливости, жесткости, в том числе у больных ХОБЛ [20, 31, 52, 54, 98]. В исследовании J.D. MacLay и соавт. было доказано, что бронхиальная обструкция является самостоятельным патогенетическим механизмом увеличения артериальной ригидности независимо от стажа курения и выраженности эндотелиальной дисфункции [53, 132]. Вопрос о ведущих патогенетических процессах, которые запускают каскад реакций в сосудистой стенке, обеспечивающий увеличение жесткости артериальной стенки у больных ХОБЛ является дискуссионным. Ряд авторов традиционно считают, что дисфункция эндотелия – это основной триггерный механизм изменения ригидности артерий, а снижение парциального давления кислорода в крови, неспецифическое воспаление, окислительный стресс лишь поддерживают и усиливают этот процесс [3, 86]. Другие исследователи отводят ведущую роль в формировании «жесткой» сосудистой стенки у больных ХОБЛ гипоксии, которая нарушает баланс вазодилатирующих и вазоконстрикторных свойств артериальной стенки, способствуя гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов и увеличению ригидности [7].

Одними из чувствительных и специфичных показателей, отражающих жесткость артериальной стенки, являются СПВ в каротидно-фemorальном, плече-лодыжечном бассейне, индекс САVI1, которые определяются при проведении объемной сфигмоплетизмографии.

Повышение СПВ в различных бассейнах артериального русла у больных АГ и ИБС доказано и не вызывает сомнений [107,116]. Как изменяется структура и функции артериальной стенки при ХОБЛ является недостаточно изученным вопросом. Есть данные о том, что ОФВ1, определяемый для оценки функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ, коррелирует с артериальной жесткостью: при снижении данного показателя увеличивается СПВ в плече-лодыжечном сегменте [49, 56]. В других исследованиях было найдено, что индекс САVI1,

отражающий истинную жесткость артерий независимо от уровня АД, был статистически значимо взаимосвязан не только с ОФВ1, но и индексом Тиффно, стадией ХОБЛ, статусом курения [57, 83, 222].

Изменения в бассейне легочной артерии, представленные развитием легочной гипертензии у больных ХОБЛ, можно рассмотреть, как один из этапов формирования хронического легочного сердца [47, 118].

Но имеются данные о том, при наличии ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ без бронхиальной обструкции риск развития легочной гипертензии увеличен [204]. По данным V. F. Segers и соавт. нарушение диастолической функции ЛЖ может способствовать увеличению давления в легочной артерии вследствие пассивного повышения конечного диастолического давления, реактивного спазма легочных артериол с последующей перестройкой самой артериальной стенки [192].

Одним из новых показателей, отражающих ремоделирование легочной артерии, независимо от наличия ХОБЛ, стало соотношение диаметра легочной артерии к диаметру аорты [79]. Увеличение этого показателя было выявлено у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ без легочной гипертензии независимо от наличия ДД ЛЖ. И другие авторы также считают, что ремоделирование сосудистой стенки легочной артерии предшествует развитию легочной гипертензии [117].

### **1.3. Взаимосвязь развития, формирования и тяжести хронической сердечной недостаточностью с изменением течения хронической обструктивной болезнью легких и других коморбидных состояний**

#### **1.3.1. Взаимосвязь развития, формирования и тяжести хронической сердечной недостаточностью с изменением течения хронической обструктивной болезнью легких**

Сочетание ХСН и ХОБЛ для клинической практики представляет большие трудности, как в плане диагностики, так и с позиций выбора терапии, которая может быть необходимой для лечения одного заболевания, и оказывать

негативный эффект на течение другого заболевания [90, 127]. Оба заболевания объединены не только общностью факторов риска, высокой распространенностью в популяции, но едиными патогенетическими механизмами, такими как эндотелиальная дисфункция, хроническое неспецифическое воспаление, оксидативный стресс, гипоксия [21].

В последние годы появляется все больше и больше данных о том, что тяжесть ХСН связана не только с наличием ХОБЛ, но и с выраженностью бронхиальной обструкции, и наоборот [19].

Одними из главных маркеров ХСН, особенно с сохраненной ФВ ЛЖ, являются предсердный и мозговой натрийуретические пептиды [62, 96, 114, 115]. Однако изучение данных маркеров, особенно в сочетании с ЭхоКГ, у больных с коморбидной патологией, в том числе с ХОБЛ, представлено в небольшом количестве исследований. Есть данные о том, что у больных после ИМ в сочетании с ХОБЛ риск развития ХСН нарастал по мере увеличения концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида ( $p=0,002$ ) [99]. В исследовании W.W. Labaki и соавт. было найдено, что Nt-proBNP может быть предиктором обострений ХОБЛ даже у больных без сердечно-сосудистой патологии [147]. Большой мета-анализ 9 наблюдательных исследований показал, что повышение концентрации At-proBNP в крови у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, ХСН является предиктором общей смертности, демонстрируя почти трехкратное ее увеличение [185]. Не все авторы соглашались с мнением, что натрийуретические пептиды могут оказывать влияние на возникновение обострений ХОБЛ или ухудшение прогноза без дисфункции ЛЖ или сердечно-сосудистого заболевания [48].

### **1.3.2. Взаимосвязь развития, формирования и тяжести хронической сердечной недостаточности с изменением течения других коморбидных состояний**

ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ согласно современной концепции ее развития напрямую взаимосвязана с возникновением и прогрессированием коморбидной

патологии, такой как ХБП, сахарный диабет 2 типа, ожирение, анемия и другие заболевания.

Одним из дискуссионных моментов в этом континууме остается вопрос о том, насколько сама ХСН может изменять течение коморбидных заболеваний.

Так в недавно опубликованном исследовании было показано, что Nt-proBNP, как маркер тяжести ХСН, у больных ХБП 3-5 стадии является предиктором смерти или потребности в пересадки почки [111]. А в сочетании с такими эхокардиографическими параметрами, как ИММЛЖ, объем ЛП, ДД ЛЖ предсказывает риск любых сердечно-сосудистых событий у больных ХБП 2-4 стадии [228]. Ряд авторов подтверждают наличие статистически значимой отрицательной взаимосвязи между СКФ и концентрацией Nt-proBNP в крови у больных ХБП [203, 213].

У больных СД 2 типа концентрация NT-proBNP в крови, как предиктор развития кардиальных событий, был более чувствительный показатель, чем альбуминурия [73]. Многие исследователи предлагают включить NT-proBNP, наряду с другими показателями, в шкалу стратификации риска сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа [195, ] ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) показал, что увеличение NT-proBNP у больных СД 2 типа увеличивает риск развития ХСН в 3 раза [178].

В ряде исследований найдена взаимосвязь концентрации гемоглобина в крови и натрийуретических пептидов у больных без симптомов ХСН [151]. По мере снижения гемоглобина нарастала концентрация в крови NT-proBNP.

Имеются противоречивые данные о взаимосвязи NT-proBNP с параметрами, отражающими абдоминальное ожирение и ожирение в целом. С одной стороны, при ожирении уровень натрийуретических пептидов снижен, с другой стороны, при увеличении ИМТ в сочетании с ДД ЛЖ их концентрация в крови нарастает [157, 158, 219].

#### **1.4. Влияние антигипертензивных препаратов на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и других коморбидных состояний**

Общность клинических симптомов и признаков, наличие дисфункции ПЖ и ЛЖ, повышение маркеров тяжести недостаточности кровообращения в системе неприлизина при ХСН и ХОБЛ могут маскировать декомпенсацию сердечной деятельности под нарастание бронхообструктивного синдрома и наоборот, что может привести к серьезным ошибкам в тактике ведения больных при сочетанной патологии [1, 5, 81,155].

##### **1.4.1. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и других коморбидных состояний**

ИАПФ являются препаратами выбора у больных АГ, ИБС, ХСН с низкой ФВ ЛЖ, ХБП [76, 89, 105, 150, 221]. Наиболее изученным ИАПФ при АГ, ХСН с низкой ФВ ЛЖ остается эналаприл.

Но на сегодняшний день нет доказательств о том, что ИАПФ могут оказывать влияние на выживаемость больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Имеется единственное РКИ PEP-SHF, в котором периндоприл изучался у больных с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ >40% в возрасте старше 70 лет [72]. По результатам исследования с уверенностью можно судить только о положительном влиянии периндоприла на частоту госпитализаций, связанных с ХСН [71].

Одним из спорных вопросов является проблема выбора блокаторов РААС у больных АГ или ХСН в сочетании с ХОБЛ. Ряд исследований показывают, что у больных ХОБЛ в сочетании с кардиальной патологией частота назначения ИАПФ ниже, чем у пациентов без бронхиальной обструкции [156, 182].

Как показывает клиническая практика, в ряде ситуаций очень трудно определить причину кашля: связано ли это с приемом ИАПФ, который вызывая деградацию брадикинина, может дать побочный эффект - кашель, или это симптом обострения ХОБЛ? [78]. В настоящее время активно изучается генетическая детерминированность побочного эффекта кашля на ИАПФ, связанная с генетическим полиморфизмом АПФ и рецепторов брадикинина [159, 163]. Но имеются сведения и о том, что не только деградация брадикинина при приеме ИАПФ вызывает кашель. В ряде работ описан механизм кашля на фоне приема ИАПФ, который связан с избыточным накоплением в легких субстанции Р, деградация которой изменяется на фоне ингибирования АПФ, что может привести к нарастанию выработки оксида азота в бронхиолах и альвеолах. [85]. С другой стороны, как показывают многие исследователи, ИАПФ проявляют дополнительные плеiotропные эффекты, необходимые для больных ХОБЛ, такие как подавление формирования фиброза в легких, профилактика развития легочной гипертензии [135]. Поэтому блокада РААС ИАПФ бронхолегочной системы некоторыми авторами представляется как новая терапевтическая мишень в терапии больных ХОБЛ [207].

Сторонники применения ИАПФ, а не АРА, в терапии сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ аргументируют свое мнение следующими фактами: деградации брадикинина, как класс-эффект ИАПФ, вызывает не только кашель, но и демонстрирует вазодилатирующее действие [156, 197]; ИАПФ в лечение ХСН уже применяются длительное время и зарекомендовали себя, как препараты, улучшающие и клинику, и прогноз [27, 217].

#### **1.4.2. Влияние антагонистов рецепторов в ангиотензину II на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и других коморбидных состояний**

У больных ИБС блокада РААС является обязательной стратегией для снижения риска сердечно-сосудистых событий без ограничений использования

АРА в сравнении с ИАПФ, согласно современным международным рекомендациям [223, 102, 103].

По данным РКИ только 3 АРА (лозартан, валсартан, кандесартан) предъявили способность снижать риск общей смерти и госпитализаций ХСН с низкой ФВ ЛЖ [144,145, 153,187].

Один из АРА (валсартан) зарекомендовал себя, как препарат выбора при непереносимости ИАПФ у больных ИМ, обеспечивающий снижение риска смерти и других сердечно-сосудистых событий [22, 164, 170, 236].

У больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ только кандесартан среди АРА обеспечивал снижение риска госпитализаций, связанных с ХСН, без статистически значимого влияния на смертельные исходы [44, 242].

В литературе имеются единичные сведения о влиянии АРА на течение и прогноз больных ХОБЛ на фоне кардиальной патологии. Известно, что риск кашлю при приеме АРА практически отсутствует. По данным С.С. Lai и соавт. при использовании АРА у больных ХОБЛ частота развития пневмонии была ниже на 22%, обострений ХОБЛ - на 19%, тяжелых обострений ХОБЛ, требующих госпитализации, - на 24%, смертельных исходов - на 33% [148]. Одним из механизмов такого благоприятного влияния АРА на течение ХОБЛ некоторые авторы считают связано со способностью данного класса подавлять повреждение легких, связанное курением, сохраняя их архитектуру, как представлено в экспериментальном исследовании М. Podowski и соавт.[190]. Другие авторы предполагают, что органопротективный эффект АРА в отношении легких, в меньшей степени ИАПФ, связан с их способностью в тканях подавлять системное воспаление и предупреждать развитие фиброза [135]. Эти данные подтверждаются исследованиями реальной клинической практики [214].

### **1.4.3. Влияние антагонистов кальция на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких ХОБЛ и других коморбидных состояний**

Эволюция изучения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ в РКИ, начиная от нифедипина короткого действия и до амлодипина, показала, что все препараты этой группы могут негативно влиять на прогноз, за исключением амлодипина и фелодипина, применение которых не приводит к увеличению риска смертельных исходов и госпитализаций [23,74,106, 183]. Негативный эффект дигидропиридиновых антагонистов кальция связывают с побочным эффектом препаратов – рефлекторной тахикардией [108].

Если антагонисты кальция дигидропиридинового ряда противопоказаны у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ, то для больных стенокардией они являются препаратами первого выбора у больных с целевой ЧСС или при непереносимости бета-адреноблокаторов, а также при наличии противопоказаний к ним. [223].

Поэтому у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ антагонисты кальция дигидропиридинового ряда могут применяться не с целью лечения недостаточности кровообращения, а для коррекции коморбидных состояний, таких как АГ, легочная гипертензия, стенокардия, клапанная регургитация [202, 206, 225].

У больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в ряде исследований амлодипин статистически значимо более выражено обеспечивает коррекцию ДД ЛЖ, чем антагонист недигидропиридинового ряда – верапамил [134]. А у пожилых госпитализированных больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ применение антагонистов кальция не увеличивало риск ни общей смертности, ни госпитализаций, связанных с ХСН, комбинированной конечной точки [106, 184].

Согласно доказательной базе РКИ по блокаторам медленных кальциевых каналов недигидропиридинового ряда, данные препараты (верапамил и дилтиазем) не рекомендованы для лечения больных ХСН с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ из-за высокого риска развития острой сердечной недостаточности [87].

У пациентов без ХСН, но с симптомами стенокардии и высокой ЧСС, антагонисты кальция недигидропиридинового ряда могут быть препаратами первой линии при непереносимости бета-адреноблокаторов или противопоказаний к ним, которые обладают доказанным антиангинальным и антиишемическим эффектом [223].

Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда рекомендуются для лечения легочной гипертензии, как у больных ХОБЛ, особенно с формированием хронического легочного сердца, так и больных без бронхолегочных заболеваний [43].

Одним из важных механизмов антагонистов кальция дигидропиридинового ряда является их способность ингибировать продукцию коллагена, предотвращая развитие фиброза легких, а при его развитии предупреждать респираторную дисфункцию [221].

#### **1.4.4. Влияние бета-адреноблокаторов (БАБ) на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и других коморбидных состояний**

Согласно данным Европейского регистра по ХСН и других исследований больных с ХОБЛ реже получают БАБ, которые при сниженной ФВ ЛЖ снижают риск смертельных исходов и госпитализаций, связанных с ХСН [152, 218]

Данные реальной клинической практики показывают, что в амбулаторной практике врачи больным ХСН в сочетании с бронхиальной обструкцией в 2,5 раза реже выписывают БАБ [84].

Снижение назначения врачами БАБ больным ХСН и ХОБЛ связано с тем, что в некоторых исследованиях было обнаружено снижение ОФВ<sub>1</sub> при их назначении [121]. Некоторые авторы представляют данные о том, что снижение ОФВ<sub>1</sub> зависит от выбора БАБ: селективные бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол) в меньшей степени влияют на функцию внешнего дыхания в отличие от неселективных (карведилол) [131].

Тем не менее, имеются аргументированные данные о том, что БАБ у больных ХСН и ХОБЛ способны не только снижать риск смерти и инфаркта миокарда, но даже снижать выраженность и предупреждать бронхиальную обструкцию [4, 149, 210, 216].

Интересны результаты большого наблюдательного исследования, в которое были отобраны пациенты с ХОБЛ 2-4 стадии с длительным стажем курения. Назначение БАБ данной группе больных было связано со статистически значимым уменьшением риска развития всех (0,73, 95% ДИ 0,60 - 0,90;  $p=0,003$ ) и тяжелых обострений ХОБЛ (ОР 0,67, 95% ДИ 0,48 - 0,93;  $p=0,016$ ). Сочетание оксигенотерапии с использованием БАБ у больных с высокой стадией ХОБЛ в амбулаторных условиях приводило к снижению риска нарастания бронхообструктивного синдрома без ухудшения прогноза в целом [60].

В одном из ретроспективных наблюдательных исследований были продемонстрированы данные, которые показали протективные эффекты бисопролола в сравнении с карведилолом у больных ХОБЛ и декомпенсацией ХСН, характеризующиеся снижением риска смерти и ухудшения течения недостаточности кровообращения и обострений ХОБЛ [146].

Одним из благоприятных эффектов селективных БАБ у больных ХСН и ХОБЛ является их способность подавлять негативные гемодинамические реакции бета2 – агонистов, которые могут ухудшать прогноз [196].

Согласно единодушному мнению экспертов ХОБЛ не является противопоказанием для назначения БАБ, особенно у больных ХСН, но при их применении следует выбирать только селективные препараты, использовать более медленную титрацию дозы и, при необходимости, контролировать функцию внешнего дыхания [84, 168, 169].

#### **1.4.5. Влияние тиазидных и тиазидоподобных диуретиков на течение хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и других коморбидных состояний**

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в больших РКИ среди больных АГ продемонстрировали значительное снижение риска развития ХСН и сердечно-сосудистых событий, сопоставимое с ИАПФ [30, 80, 123, 180].

Однако у больных с уже состоявшейся ХСН прием тиазидных диуретиков, за исключением металазона, который не зарегистрирован в России, не рекомендуется [23].

Это обусловлено тем, что малых дозах тиазидные диуретики практически не оказывают мочегонный эффект и не устраняют синдром задержки жидкости, а в больших дозах проявляют нежелательные явления, связанные с гипокалиемией и риском сахарного диабета 2 типа, негативным влиянием на липидный обмен, повреждением канальцевого аппарата почек, развитие гиперурикемии [50].

У больных ХОБЛ тиазидные диуретики не вызывают бронхообструкции, но совместный их прием с ингаляционными бета2-агонистами, а при обострении и пероральными глюкокортикоидами, которые участвуют в процессах накопления калия внутри клетки и повышенного его выведения, может вызвать гипокалиемию [68]. У больных ХОБЛ с хронической гиперкапнией тиазидные диуретики способствуют развитию метаболического алкалоз, который ухудшает степень гипоксемии и гиперкапнии.

Поэтому в новых Европейских рекомендациях по АГ препаратами выбора для снижения АД у больных ХОБЛ предлагаются блокаторы РАСС при свободном выборе ИАПФ или АРА в комбинации с антагонистами кальция. Тиазидные диуретики не рекомендуются

### **1.5. Влияние определенных групп препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких на течение сердечно-сосудистых заболеваний**

Данные больших наблюдательных исследований указывают на то, что каждый третий больной с сердечно-сосудистым заболеванием и ХОБЛ получает различные препараты – бронходилататоры, которые могут вызывать рефлекторную

тахикардию, что усугубляет течение ХСН, или возникают аритмии [46, 51]. Есть данные о том, что комбинация длительнодействующих бета-2-агонистов с ингаляционными глюкокортикоидами также проявляет негативные эффекты у больных ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [25, 201].

Тем не менее, большинство исследователей считают, что для ограничения использования бета-2-агонистов у больных ХОБЛ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями аргументов не достаточно [77, 88]

Важным моментом при назначении бета-2-агонистов больным с одышкой является определение ее генеза: обострение ХОБЛ или прогрессирование ХСН, что позволит исключить назначение данных препаратов не по показаниям, и, соответственно, исключить негативные последствия при их приеме [12, 120, 154].

Для решения проблемы использования бета-2-агонистов у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время проводятся РКИ [137].

Таким образом, больные ХСН с высокой частотой имеют множественную коморбидную патологию, в структуре которой у 30-40% регистрируется ХОБЛ, до 50-60% - ИБС, у 80-90% - АГ. Этот «квартет» коморбидных заболеваний и состояний не только характеризуется ухудшением течения каждого, способствует поражению органов-мишеней, но и значительно ухудшает прогноз. При сочетании всех трех коморбидных состояний у больных в 70-90% случаев развивается ХСН с сохраненной или промежуточной ФВ ЛЖ, тактика лечения которой в настоящее время не определена. Поэтому имеет принципиальное значение для профилактики развития ХСН или торможения ее прогрессирования выбор терапии коморбидных состояний и, прежде всего, АГ.

У больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при выборе антигипертензивных препаратов до сих пор не решены вопросы о возможности назначения фиксированную комбинацию блокаторов РААС и антагонистов кальция или следует использовать их свободную комбинацию, не ясна необходимость принципа титрации, если имеет место АГ, какой следует выбрать блокатор РААС - ИАПФ

или АРА, есть различия по эффективности и безопасности внутри класса препаратов?

Кроме этого, не менее важным аспектом в тактике ведения таких больных является индивидуализированный подход к выбору лекарственной терапии с учетом негативных эффектов в отношении сердца препаратов для лечения ХОБЛ, других коморбидных состояния, например, сахарного диабета 2 типа.

## ГЛАВА 2

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Клиническая характеристика больных

Объем наблюдений составил 181 больной ХСН II-III ФК в сочетании ИБС и гипертонической болезнью (ГБ) III стадии. Среди больных ХСН, ИБС и АГ была выбрана группа пациентов (60 человек), имеющих ХОБЛ средней и тяжелой степени.

Больные соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст от 30 до 65 лет;
2. Верифицированная ИБС при наличии приступов стенокардии, анамнеза перенесенного и инфаркта миокарда (ИМ) и/или коронарного шунтирования (КШ), чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), записей в амбулаторных картах, тредмил- или велоэргометрических тестов и/или холтеровского мониторирования ЭКГ;
3. Верифицированная ГБ III стадии, с любым уровнем офисного АД в соответствии с Рекомендациями Европейского общества по АГ (2018) [240];
4. Верифицированная стабильная ХСН II-III ФК по уровню баллов ШОКС, наличие систолической и/или диастолической дисфункции сердца с учетом структурных изменений левых отделов сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, превышающей уровень 125 пг/мл [23];
5. Верифицированная ХОБЛ средней и тяжелой степени на основании наличия диагностических критериев в соответствии с Докладом рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2013) [232, 234].
6. Наличие подписанного больным информированного согласия на участие в исследовании.

При наличии следующих критериев больной не включался исследование:

1. Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия давностью менее 3 месяцев;
2. КШ и/или ЧКВ давностью менее 3 месяцев;
3. Стенокардия, не связанная с ИБС;
4. Вторичные формы артериальной гипертензии;
5. ХСН, не связанная с ИБС и ГБ;
6. ХСН выше IIБ стадии и III ФК;
7. Бронхиальная астма и другие заболевания, протекающие с бронхообструктивным синдромом (кроме ХОБЛ);
8. Гипертрофия и дилатация ПЖ с формированием хронического легочного сердца;
9. Фибрилляция предсердий;
10. Жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма высоких градаций;
11. Наличие онкологических заболеваний, подлежащих лечению и диспансерному наблюдению;
12. Наличие клинических симптомов инфекционного или островоспалительного процесса;
13. Противопоказания или наличие побочных эффектов при приеме ИАПФ, дигидропиридиновых антагонистов;
14. Установленные психические расстройства, наличие когнитивного дефицита, которые затрудняют понимание клинического исследования и участия в нем;
15. Другие причины (невозможность посещения врача в установленные сроки в соответствии с дизайном исследования, известная низкая приверженность больного к назначенной терапии и т.п.).

Средний возраст всех больных, включенных в исследование, составил  $53,3 \pm 9,1$  лет. В исследование участвовали 63 (34,8 %) мужчины, 118 (65,2%) женщин. II ФК ХСН был выявлен у 77 (42,5%), III ФК – у 104 (57,5%) пациентов.

Средний ФК ХСН составил  $2,54 \pm 0,53$ . Средний балл по шкале ШОКС составил  $6,31 \pm 1,87$ . Средний уровень NT-proBNP у больных был равен  $688,4 [305,4; 1328,6]$  пг/дл. Средний ФК стенокардии -  $2,27 \pm 0,54$ . Средняя продолжительность ИБС составила  $9,45 \pm 3,42$  лет. Первая степень АГ была определена у 31 (17,1%) больного, вторая степень повышения АД была зарегистрирована у 127 (70,2%) пациентов, третья степень – у 23 (12,7%) больных. Средний исходный уровень офисного систолического АД (САД) составил  $166,5 \pm 7,1$  мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) –  $97,6 \pm 5,4$  мм рт.ст. острый коронарный синдром был зарегистрирован в анамнезе у 36 (19,9%) больных. КШ подверглись 10 (5,6%) пациентов, ЧКВ – у 12 (6,6%) больных. В структуре коморбидной патологии у 43 (23,8%) пациентов по данным анамнеза и записям в амбулаторных картах был диагностирован сахарный диабет 2 типа, по выпискам стационарного больного было обнаружено, что 21 (11,6%) больной перенес инсульт или транзиторную ишемическую атаку, в структуре факторов сердечно-сосудистого риска факт курения был зарегистрирован у 83 (45,9%) пациентов.

До включения в исследование и до рандомизации в структуре лекарственной терапии больных были представлены следующие препараты: у 73 человек (40,3%) ИАПФ или АРА, у 30 (16,6%) - БАБ, у 48 больных (26,5%) – тиазидовые, тиазидоподобные или петлевые диуретики, у 34 (18,8%) – антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон или эплеренон), у 148 (81,8%) – антиагреганты, у 102 (56,4%) – статины, у 47 (26,0%) антагонисты кальция, у 60 (33,1%) – нитраты, у 40 (22,1%) – сахароснижающие препараты, у 17 (15,6%) – ингаляционные глюкокортикоиды, у 22 (24,7%) и у 36 (19,9%) ипратропия бромид и тиотропия бромид соответственно.

В группе больных ХСН на фоне ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ были следующие характеристики: больные были преимущественно трудоспособного возраста  $-55,3 \pm 7,8$  лет, тяжесть стенокардии и ХСН были представлена преимущественно III ФК -  $2,69 \pm 0,59$  и  $2,64 \pm 0,48$  соответственно. Средняя продолжительность ИБС составила  $5,8 \pm 3,5$  лет, ХСН -  $4,8 \pm 2,2$  лет. Клиническая симптоматика ХСН выразилась в баллах по шкале ШОКС не более  $8,5 (6,7 \pm 1,9)$ .

У большинства больных была сохраненная ФВ ЛЖ ( $63,8 \pm 16,4\%$ ), определяемая с помощью ЭхоКГ. Средний уровень NT-pro BNP равнялся  $789,1$  [ $301,5; 1467,9$ ] пг/дл. Среднее соотношение объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЭЛ) было определено  $0,61 \pm 0,11$ . Средний постбронходилатационный ОФВ1 был равен  $68,7 \pm 17,5\%$ . Средняя степень тяжести ХОБЛ составила  $2,38 \pm 0,49$ . Средней степени тяжести ХОБЛ была зарегистрирована у 42 (70,0%), тяжелая – у 18 (30%) больных. «Стаж» ХОБЛ составил  $6,0 \pm 2,3$  лет. В данной группе было 28 (46,6%) мужчины и 32 (53,3%) женщины. Среди них 35 (58,3%) человек были курильщиками, у 7 (11,7%) выявлены нарушения углеводного обмена, у 2 пациентов (3,3%) имелись доказательства перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения или ТИА, у 7 (11,7%) - ИМ, у 3 (5,0%) было проведено КШ.

Структура терапии, которую принимали больные ХСН на фоне ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ до включения в исследование и до рандомизации была следующей: 36 (60,0%) больных постоянно принимали ИАПФ, 3 (5,0%) пациентов – АРА, 16 (26,7%) – селективные БАБ; 24 (40,0%) – тиазидные, тиазидоподобные или петлевые диуретики, 14 (23,3%) – антагонисты минералкортикоидных рецепторов (верошпирон или эплеренон), 31 (51,6%) – аспирин или комбинированная антитромботическая терапия, 18 (30,0%) - статины, 41 (68,3%) – антиангинальные препараты (нитраты, триметазидин), 20 (33,3%) – антагонисты кальция, 2 (3,3%) – сахароснижающие препараты, 17 (28,3%) – глюкокортикоиды в ингаляционной форме, тиотропия бромид – 36 (60,0%), ипратропия бромид – 22 (36,7%) больных.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Определение клинических симптомов и признаков хронической сердечной недостаточности и определения ее функционального класса**

Для клинической диагностики ХСН и определения ее ФК проводились оценка клинической симптоматики и уровень толерантности к физической

нагрузке в соответствии с Рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) четвертого пересмотра (2010) [28].

Оценка тяжести ХСН и ФК ХСН по клиническим симптомам и признакам была проведена с использованием ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) по 10 основным позициям, в зависимости от выраженности клинических симптомов и признаков по каждой позиции были определены баллы [28]. Количественное определение баллов Шкала Оценки Клинического Состояния представлено ниже [28]:

1. Одышка: 0 – нет; 1 – при нагрузке; 2 – в покое;
2. Изменение веса в течение недели: 0 – нет; 1 – да;
3. Ощущение перебоев в работе сердца: 0 – нет; 1 – да;
4. Положение в постели: 0 – горизонтальное; 1 – приподнятый головной конец; 2 – просыпается от удушья; 3 – сидя;
5. набухание шейных вен: 0 – нет; 1 – лежа; 2 – стоя;
6. Хрипы в легких: 0 – нет; 1 – нижние отделы; 2 – до лопаток; 3 – над всей поверхностью легких;
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет; 1 – да;
8. Печень: 0 – не увеличена; 1 – до 5 см; 2 – более 5 см;
9. Отеки: 0 – нет; 1 – пастозность; 2 – отеки; 3 – анасарка;
10. Уровень САД: 0 ->120 мм рт. ст.; 1 -100-120 мм рт. ст.; 2 -<100 мм рт. ст.

После подсчета баллов по ШОКС проводилось ранжирование тяжести ХСН: наличия 0 баллов, характеризовалось, как отсутствие ХСН; при наличии 3 баллов и менее устанавливали I ФК ХСН; если больной набирал 4-6 баллов определяли II ФК; при наличии 7-9 баллов - III ФК; при наличии 10 баллов и более ФК ХСН расценивался, как IV.

Для оценки толерантности к физической нагрузке, а также для определения ФК ХСН проводился тест 6-минутной ходьбы: больной с максимальной для него скоростью двигался в помещении в течение 6 минут, где по периметру был указан

метраж. Время движения пациента контролировал исследователь с помощью секундомера. Вынужденные остановки больного для отдыха также включались в общий временной зачет. Результаты 6-минутного теста оценивали следующим образом: (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Дистанция теста 6-минутной ходьбы в зависимости от ФК ХСН [28]

ФК ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
Отсутствие ХСН	>551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	<150

### **2.2.2 Методы эхокардиографической, лабораторной диагностики хронической сердечной недостаточности и оценки структурно-функционального состояния сердца**

Наличие и тяжесть ХСН определялись по данным функционального состояния левого желудочка при выполнении эхокардиоскопии и уровню NT-proBNP в крови. Эхокардиоскопическая оценка структурно-функционального состояния левых и правых отделов сердца проводилась на приборе VIVID 7 (GE Healthcare, США) согласно действующим международным и российским рекомендациям по эхокардиографии [6, 115, 174]. При проведении эхокардиоскопии определяли ФВ ЛЖ (%) по методу Simpson, а при наличии нарушений локальной сократимости ЛЖ показатель ФВ ЛЖ подтверждался по методике Тейхольца. Также при проведении ЭхоКГ определяли конечный систолический (КСР ЛЖ, см) и диастолический размеры (КДР ЛЖ, см) ЛЖ, конечный систолический и диастолический объемы (КСО ЛЖ и КДО ЛЖ, мл) ЛЖ, а также соотношение КСО и КДО ЛЖ к площади поверхности тела (ППТ, мл/м<sup>2</sup>), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см), объем левого предсердия (ЛП, мл), а также

соотношение объема ЛП к ППТ (ЛП/ППТ, мл/м<sup>2</sup>), малый размер правого предсердия (ПП, см) и соотношение малого размера ПП к ППТ (ПП/ППТ см/ м<sup>2</sup>), толщину свободной стенки правого желудочка (ТС ПЖ, см), конечную диастолическую площадь правого желудочка (КДП ПЖ, м<sup>2</sup>), конечный диастолический индекс правого желудочка (КДИ ПЖ, мл/м<sup>2</sup>), фракцию изменения площади правого желудочка (ФИППЖ, %), амплитуду систолического смещения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана в сторону верхушки (TASPE, мм), среднее давление в легочной артерии (срДЛА, мм рт.ст.), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>). ММЛЖ рассчитывали по формуле R. В. Devereux, N. Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к ППТ.

ППТ определяли по формуле D. Dubois (1975).

При определении ФВ ЛЖ 50% и более недостаточность кровообращения при наличии симптомов и признаков расценивалась как ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, при 40-49%, как ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, если ФВ ЛЖ была менее 40%, то ХСН оценивалась с низкой ФВ ЛЖ согласно Рекомендациям РКО, Российского медицинского научного общества терапевтов (РМНОТ), ОССН (2018) [23].

Структурное ремоделирование ЛЖ, характеризующееся ИММЛЖ > 110 г/м<sup>2</sup> для мужчин и > 95 г/м<sup>2</sup> для женщин расценивали как гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) согласно Рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии (2013) [160].

При значении TAPSE в диапазоне 24±3,5 мм считали данный показатель нормальным [6].

При проведении ЭхоКГ оценивали показатели трансмитрального и транстрикуспидального диастолического тока (ТМДТ, ТТДТ), а именно: максимальная скорость раннего (Е и Ет, м/сек) наполнения ЛЖ и ПЖ, максимальная скорость позднего (А и Ат, м/сек) наполнения ЛЖ и ПЖ, их отношения Е/А и Ет/Ат, время изоволюмического расслабления (IVRT и IVRTт, мс) ЛЖ и ПЖ [40].

Дополнительно для более точной и информативной оценки диастолической функции ЛЖ и ПЖ проводили тканевую доплерографию, и оценивали показатели, такие как  $septale e'$  (см/сек), который отражает скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки,  $laterale e'$  (см/сек), характеризующий скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области боковой стенки ЛЖ, их среднее значение (среднее  $e'$ ), а также соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E) к среднему  $e'$  ( $E/e'$ ),  $e't$  (см/сек) показывает скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, соотношение максимальной скорости раннего наполнения ПЖ ( $E_t$ ) к  $e't$  представлено в виде  $E_t/e't$ .

За нарушение диастолической функции ЛЖ по ТМДТ принимали  $E/A$  меньше 1,0 и (или)  $IVRT$  более 80 мс и менее 30 мс. Для подтверждения «псевдонормального» типа диастолической дисфункции применяли пробу Вальсальвы. Наличие ДД ЛЖ по данным тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана определяли при  $septale e' < 7$  см/с,  $laterale e' < 10$  см/с, или при их среднем значении  $e' < 9$  см/с, или  $E/e' > 14$ , или при комбинация этих показателей.

За нарушение диастолической функции ПЖ по ТТДТ принимали соотношение  $E_t/A_t < 0,8$ , удлинение  $IVRT_t > 229$  мс, при псевдонормальном типе диастолической дисфункции ПЖ -  $E/A - 0,8-2,1$ , при рестриктивном типе -  $E/A > 2,1$  и  $IVRT_t < 120$  мс. При тканевой доплерографии ДД ПЖ определяли при  $e't > 14$  см/с,  $E_t/e't > 6$  [94].

Для диагностики ХСН, особенно у больных с сохраненной ФВ ЛЖ, и определении выраженности недостаточности кровообращения у больных определяли концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови с использованием реактивов «Biomedica Group» (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными значениями концентрации NT-proBNP в сыворотке крови с использованием указанных реактивов считали 1-76 пгмоль/л. Концентрация Nt-proBNP, полученная в пгмоль/л, переводилась в пг/мл с помощью общепринятого конвектора [244].

### **2.2.3 Методы верификации артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца**

Диагноз АГ был подтвержден на основании данных анамнеза, амбулаторных карт, офисного АД, дневникам больных при самоконтроле АД и/или среднесуточному, среднедневному и средненочному АД в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ (2013) [160].

Диагноз стенокардии подтверждался наличием типичной клинической картины ангинозных приступов, тяжесть которых классифицировалась согласно рекомендациям Канадского общества кардиологов [104]. При атипичной клинической картине болевого синдрома в грудной клетке проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ и/или тредмил-тест или велоэргометрия. Наличие в анамнезе ОКС, выполненных хирургических вмешательств, таких, как КШ или ЧКВ, подтверждало наличие у больного ИБС.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилась по общепринятой методике с помощью аппарата «Card(X)plore» («Meditect», Венгрия) по трем каналам. В ходе исследования пациент вел дневник физической активности, и нажатием красной кнопки указывал на развитие болевого синдрома в грудной клетке. Во время проведения мониторирования ЭКГ в течение суток регистрировались безболевые и болевые эпизоды депрессии сегмента ST на 0,1 мВ и более, длительностью не менее 1 мин, а также общая продолжительность эпизодов ишемии миокарда в течение суток в минутах и суммарная величина депрессии сегмента ST в мВ при их развитии.

### **2.2.4 Определение диагностических критериев хронической обструктивной болезни легких, оценка стадий и течения**

Диагноз ХОБЛ подтверждался, как по данным клинических симптомов во время визита больного, так и на основании представленных доказательств наличия бронхообструктивного синдрома на фоне ХОБЛ в анамнезе (данные амбулаторных

карт и выписных эпикризов при госпитализации) с учетом наличия у пациента типичных для ХОБЛ факторов риска в настоящее время или в анамнезе (курение табака, профессиональные пылевые поллютанты и химикаты, семейный анамнез).

Степень тяжести ХОБЛ определялась с помощью спирометрии с использованием спирометра MicroLab (MICRO MEDICAL LTD, Великобритания) в соответствии с принятыми стандартами [172].

При проведении спирометрии измерялся объем воздуха, выдыхаемый при форсированном выдохе от точки максимального вдоха, - форсированная жизненная емкость легких (ФЖЭЛ), и объем воздуха, выдыхаемый в первую секунду при форсированном выдохе, - объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), а также соотношение ОФВ1/ФЖЭЛ – индекс Тиффно в соответствии с Рекомендациями GOLD [232, 233]. Величины ФЖЭЛ и ОФВ1 определяли как максимальные значения, полученные на любой из трех технически удовлетворительных кривых, параметры которых различались не более, чем на 5% или 100 мл. Отношение ОФВ1/ФЖЭЛ определяли по технически удовлетворительной кривой с наибольшей суммой ФЖЭЛ и ОФВ1. Далее проводили бронходилатационный тест с использованием 400 мкг короткодействующего  $\beta_2$ -агониста – сальбутамола. ОФВ1 после бронходилатации измеряли через 15 мин. Постбронходилатационный показатель ОФВ1/ФЖЭЛ  $<0,70$  подтверждал наличие персистирующего ограничения скорости воздушного потока и, следовательно, ХОБЛ. В зависимости от уровня постбронходилатационного ОФВ1 определялась степень тяжести ХОБЛ в соответствии с Рекомендациями GOLD (2011): GOLD 1: легкая степень - ОФВ1  $\geq 80\%$  от должного; GOLD 2: средней тяжести -  $50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$  от должного; GOLD 3: тяжелая -  $30\% \leq \text{ОФВ1} < 50\%$  от должного; GOLD 4: крайне тяжелая - ОФВ1  $< 30\%$  от должного [232].

### **2.2.5. Способ определения концентрации в плазме белка сурфактанта А**

Определение концентрации в плазме крови белка сурфактанта А (SP-A) осуществлялось у всех больных методом иммуноферментного анализа с помощью

наборов фирм «BioVendor» (Чехия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Нормальными значениями концентрации белка сурфактанта А в плазме крови считали 0,16– 50,0 нг/мл.

### **2.2.6 Метод определения маркеров коллагенообразования в крови**

Для оценки состояния коллагенового матрикса всем пациентам определялся уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Bio Source EUROPE S.A.» (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Референсные значения TIMP-1 составляли 111-138 нг/мл.

### **2.2.7 Неинвазивная оценка структурно-функционального состояния артерий**

Для определения скоростных и индексированных характеристик в артериальном русле выполнялась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). При проведении объемной сфигмоплетизмографии определялись следующие показатели: скорость распространения пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV, L-PWV), СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1); лодыжечно-плечевой индекс давления справа и слева (R-ABI, L-ABI); СПВ аорты (PWVa) и СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс усиления систолического АД – индекс аугментации (R-AI – показатель плечевой плетизмограммы, C-AI – показатель сфигмограммы на сонной артерии).

Графическое отображение распространение пульсовой волны в каротидном и фemorальном сегменте в соотношении с ЭКГ и ФКГ представлено на рис.2.1.

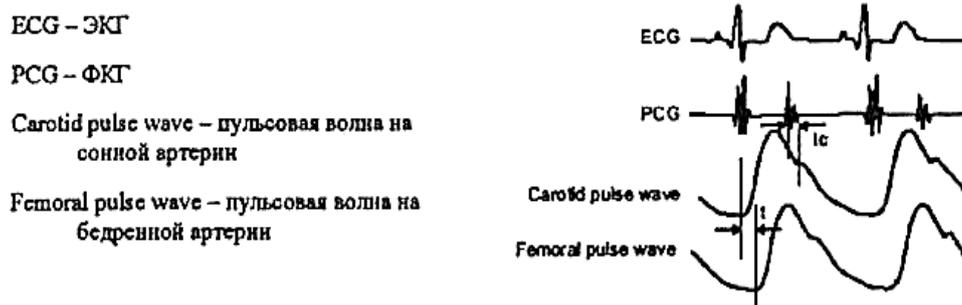


Рис. 2.1. Схема синхронной записи ЭКГ, ФКГ, пульсовых волн на сонной и бедренной артериях [32].

В систолу желудочков определялись индексы аугментации (R-AI и C-AI), которые рассчитывались, как отношение амплитуды волны, возникающей при сложении первичной и отраженной волн, к амплитуде первичной волны, возникающих при систоле левого желудочка (рис. 2.2):

P – давление на пике первичной волны (percussion wave).

T – давление на пике, сложенной с отраженной волной (tidal wave).

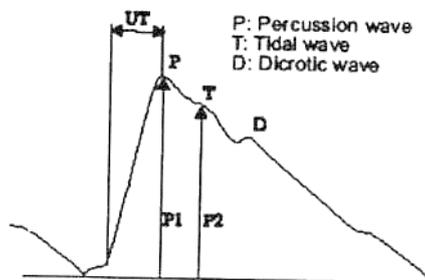


Рис.2.2 Схема регистрации сфигмограммы сонной артерии [32].

Нормальными значениями считали для R-PWV, L-PWV, PWVcf < 10 м/с, для САVI1 с учетом возраста – от  $7,4 \pm 0,63$  до  $8,0 \pm 0,67$ , для R-ABI и L-ABI > 0,9, для PWVa с учетом возраста – от  $7,2 \pm 1,63$  до  $7,8 \pm 1,87$  м/с, для R-AI и C-AI с учетом возраста – от  $0,82 \pm 0,18$  до  $0,98 \pm 0,20$  [231].

### 2.2.8 Определение скорости клубочковой фильтрации почек

СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [55], основанной на сывороточном креатинине

(СКФкре). В крови также определялась концентрация цистатина С и рассчитывалась СКФ, основанной на цистатине С и креатинине (СКФкре+цис). При расчете СКФкре+цис использовались формулы LM-Rev и CAPA [61, 112, 177].

При наличии СКФкре менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в течение не менее 3 мес до включения в исследование данное состояние расценивалась, как хроническая болезнь почек (ХБП) и, соответственно, как клиническое поражение почек у больных артериальной гипертензией, согласно Национальному почечному фонду Великобритании [128].

Для определения концентрации цистатина С в сыворотке крови использовался метод иммуноферментного анализа с применением реактива «BioVendor» (Чехия). Нормальными значениями концентрации цистатина С в сыворотке крови считали  $1043,1 \pm 107,5$  нг/мл. С помощью специального конвектора [243] величины, полученные в нг/мл, пересчитывали в мг/л [138]. Нормальными значениями концентрации цистатина С в крови для лиц старше 19 лет считали 0,5-1,2 мг/л.

### **2.3 Методы оценки антигипертензивного эффекта изучаемой терапии и ее переносимости у больных хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких**

Динамика антигипертензивного эффекта изучаемой терапии оценивалась по изменению офисного АД на каждом визите, а также по данным динамики показателей суточного мониторирования АД (СМАД) на аппарате АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) через месяц лечения и 6 месяцев терапии. Оценивались среднее суточное систолическое (САД<sub>ср.</sub>), диастолическое (ДАД<sub>ср.</sub>) АД; среднее САД и ДАД в дневное и ночное время (САД<sub>д.</sub>, ДАД<sub>д.</sub> и САД<sub>н.</sub>, ДАД<sub>н.</sub>); максимальный подъем АД в утренние часы, индекс времени (ИВ) САД и ДАД – процент измерений АД, превышающих 135/85 мм рт. ст. в период бодрствования и 120/70 мм рт. ст. в период сна; вариабельность АД; суточный индекс (СИ) – степень ночного снижения АД:

$$\text{САД}_{\text{си}} = \frac{((\text{Среднедневное САД} - \text{Средноночное САД}) * 100\%) / \text{Среднедневное САД}}$$

$$\text{ДАД}_{\text{си}} = \frac{((\text{Среднедневное ДАД} - \text{Средноночное ДАД}) * 100\%) / \text{Среднедневное ДАД}}$$

А также определяли среднесуточное пульсовое АД, индекс времени гипотонии - процент измерений АД ниже 90/60 мм рт.ст. в дневные часы и менее 80/50 мм рт.ст. в ночные часы.

На основании данных СИ при проведении СМАД определяли основные типы суточных кривых: «дипперы» при величине СИ 10 - 20%; «нон – дипперы», если СИ был диапазоне от 0 до 10%; «найт – пикеры», если СИ был менее 0%; «овер - дипперы» при СИ более 20%.

Оценка приверженности пациентов к лечению проводилась по данным индивидуальных дневников ежедневного самоконтроля АД. Для количественной оценки приверженности пациентов к лечению всем больным через 4 недели и в конце лечения было проведено анонимное анкетирование по опроснику Мориски-Грина [173] (рис.2.3.):

Номер анкеты □□□ □□

Дата заполнения □□/□□/□□□□

### *Анкета пациента*

***Благодарим Вас за то, что Вы согласились принять участие в опросе. Опросники заполняются анонимно, без указания Ваших фамилии, имени и отчества. Однако просим Вас сообщить некоторые сведения о себе, которые нужны для последующего анализа.***

\* *Ваш возраст* □□

\* *Пол*

Мужской

Женский

\* *Образование*

Начальное Среднее специальное Высшее \* *Работаете ли Вы?*Да Нет 

Ответьте, пожалуйста, на следующие вопросы:

1. Забывали ли вы когда-либо принять лекарственные препараты?

Да  Нет 

2. Не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?

Да  Нет 

3. Не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?

Да  Нет 

4. Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Да  Нет 

Рис.2.3. Опросник Мориски-Грина

За каждый положительный ответ больному начислялся 1 балл. Максимальное количество баллов, которое мог набрать больной – 4. Приверженными к лечению или комплаентными согласно данному опроснику являлись больные, набирающие более 3 баллов, некомплаентными – 3 и менее баллов.

Для оценки безопасности антигипертензивной терапии оценивали метаболический профиль (глюкоза плазмы натощак, липидный спектр, калий) до и после лечения, регистрировали побочные эффекты на каждом визите.

Для оценки эффективности терапии ХСН определяли динамику ФК ХСН, среднего количества баллов по шкале ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (2000г.), дистанции 6-минутного теста ходьбы, ФВ ЛЖ и показателей трансмитрального кровотока в диастолу по данным эхокардиоскопии, концентрации NT-proBNP в крови.

Для оценки динамики функции легких проводилось спирометрии с оценкой динамики исходных и постбронходилатационных значений ОФВ1, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ.

## 2.4 Методики лечения

При включение в исследование всем больным была проведена коррекция терапии всех коморбидных заболеваний в соответствие с медико-экономическими стандартами. Статистически значимых различий между группами по структуре лечения, дозам препаратов после коррекции не было выявлено.

Методом простой рандомизации было выделено 2 группы больных ХСН, ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ по 30 человек в зависимости от выбора антигипертензивной терапии, включенной в комплексное лечение пациентов. После отмены ИАПФ или АРА, антагонистов кальция, получаемых до включения в исследование, без отмывочного периода больным первой группы были назначены периндоприл и амлодипин в фиксированной комбинации без титрации дозы ИАПФ с учетом уровня АД, пациентам второй группы назначался эналаприл в свободной комбинации с амлодипином с титрацией дозы ИАПФ каждые 10-14 дней под контролем симптомов переносимости, начиная с 5 мг 2 раза в день и до 10 мг 2 раза в день. Длительность терапии составила 6 месяцев. При недостижении целевого уровня АД через 4-6 недель увеличивали дозу изучаемых препаратов, а при использовании максимальных доз в обеих группах добавляли тиазидоподобный диуретик – индапамид в дозе 1,5 мг в сутки в 1 прием. За 6 месяцев было проведено 7 визитов больных. Средняя доза периндоприла составила в фиксированной комбинации составила  $7,33 \pm 2,53$  мг в сутки в 1 прием, эналаприла в свободной комбинации -  $12,74 \pm 6,30$  мг в сутки в 2 приема, средняя доза амлодипина в первой группе составила  $7,50 \pm 2,54$ , во второй группе –  $7,50 \pm 2,61$  мг в сутки в 1 прием.

## 2.5 Дизайн исследования

Проведено клиническое сравнительное рандомизированное проспективное исследование. На рис.2.4 представлен дизайн исследования.



Рис.2.4 Дизайн исследования.

## 2.6 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0.

Качественная представительность (репрезентативность) объекта исследования определялась критериями включения и исключения. Количественная репрезентативность выборки для каждой группы обеспечивалась следующими расчетами. Был проведен фрагмент запланированного исследования (пилотное исследование), когда численность каждой группы составила 10 человек. При сравнении групп индикатором эффективности лечения в каждой группе было выбрано среднее значение концентрации Nt-proBNP в крови, отражающее тяжесть ХСН. Различие между показателями Nt-proBNP в группах после лечения считали клинически значимым при  $d$  (дельта эффекта) равной 40,8 пг/дл.

Среднеквадратичное отклонение Nt-proBNP в первой группе после пилотного исследования составило 49,6 пг/дл, во второй группе – 44,8 пг/дл. Уровень значимости различий эффектов двух методик лечения в группах установили на 5%, мощность критерия – на 80%.

Далее расчет объема выборки для каждой группы производился по формуле Г.П. Тиховой [224]:

$$N = 2 * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2$$

где N – рассчитываемый объем выборки,

$Z_{\alpha/2}$  и  $Z_{\beta}$  – значения нормального распределения при вероятности  $\alpha/2$  и  $\beta$  соответственно,

d – клинически значимая разность групповых средних значений,

SD – среднеквадратическое отклонение.

Таким образом, расчетный объем выборки для первой группы, необходимый для проверки значимости различий динамики Nt-proBNP между группами, составил 24,8 человек, для второй группы – 23,7 человек.

При расчете выборки для каждой группы при заданных нами условиях можно также воспользоваться табл. 2.2 [224].

Для первой группы отношение d/SD равно 0,82. Как видно из табл.2 достаточный объем выборки для первой группы составляет 24,5 человек. Для второй группы отношение d/SD равно 0,91, соответственно, достаточный объем выборки для второй группы составил 19,4 больных. Следовательно, выборка из 30 человек для каждой группы, как представлено в исследовании, достаточна для проверки значимости различий показателей между группами, даже с учетом возможного 10-процентного выбывания больных из исследования.

Количественные признаки в исследовании были представлены в виде среднеарифметического значения (M) и среднеквадратичного отклонения среднего (SD) при нормальном распределении показателя; медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me[LQ;UQ]) при ненормальном распределении.

Расчетные объемы выборки, необходимых для проверки статистической достоверности различия двух средних на уровне значимости 0,05 и при мощности критерия 0,80 для различных значений d/SD

d/SD	Расчетный объем выборки для одной группы	Реальный объем выборки для одной группы (N)	Суммарный объем выборки для 2 групп исследования (без учета выбывания)	Суммарный расчетный объема выборки для 2 групп исследования (с учетом 10% выбывания)	Реальный суммарный объем выборки для 2 групп исследования (с учетом 10% выбывания)
0,1	1568	1568	3136	3449,6	3450
0,2	392	392	784	862,4	864
0,3	174,2	174	348	382,8	384
0,4	98	98	196	215,6	216
0,5	62,72	63	126	138,6	140
0,6	43,6	44	88	96,8	98
0,7	32	32	64	70,4	72
0,8	24,5	25	50	55	56
0,9	19,4	20	40	44	44
1	15,68	16	32	35,2	36
1,1	13,0	13	26	28,6	30
1,2	10,9	11	22	24,2	26
1,3	9,3	10	20	22	22
1,4	8	8	16	17,6	18
1,5	7,0	7	14	15,4	16

Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в

процентах. Анализ вида распределения был осуществлен с использованием двух критериев: Шапиро – Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для статистического анализа данных при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – критерий Стьюдента, для качественных показателей – критерий  $\chi^2$ . При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей – критерий Манна-Уитни; для качественных показателей – критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующей об отсутствии значимых различий, принимали равным  $p < 0,05$ . Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3**

## **ДИНАМИКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ИБС И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

### **3.1 Сравнительная характеристика исходных показателей у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по группам в зависимости от выбора антигипертензивной терапии**

В табл.3.1 представлена сравнительная характеристика исходных клинико-анамнестических показателей по группам обследуемых.

Сравнительная характеристика клинико-anamнестических показателей по группам обследуемых (n=60)

Показатель	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
Пол, абс.%, ж/м	17/56,7; 13/43,3	15/50,0; 15/50,0	0,947/0,934
Возраст, лет	55,50±7,97	54,24±8,02	0,547
Курение, абс./%	16/53,3	19/63,3	0,849
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,27±4,10	26,96±4,71	0,152
ИМ в анамнезе, абс./%	2/6,7	5/16,7	0,500
ЧКВ/КШ в анамнезе, абс./%	1/3,3	2/6,7	0,978
СД 2 типа, абс./%	0/0	2/6,7	0,501
Инсульт/ТИА в анамнезе, абс./%	3/9,8	4/13,3	0,967
Длительность АГ, лет	10,52±4,86	11,23±5,14	0,916
Длительность ХСН, лет	6,58±3,23	6,67±3,3	0,915
Длительность ИБС, лет	6,20±3,21	7,32±4,92	0,301
Длительность ХОБЛ, лет	6,87±2,75	5,93±2,32	0,894
Офисное САД, мм рт.ст.	162,3±18,4	168,1±14,6	0,993
Офисное ДАД, мм рт.ст.	100,5±12,8	98,6±9,7	0,635
САД среднесуточное, мм рт.ст.	139,1±7,64	135,8±13,6	0,330
ДАД среднесуточное, мм рт.ст.	89,9±8,0	86,2±8,5	0,139
ЧСС офисное, уд/мин	82,11±12,65	86,32±11,40	0,135

Сравнение исходных лабораторно-инструментальных показателей по группам больных, отражающих течение ХСН и коморбидной патологии, метаболический профиль, представлено в табл.3.2.

Сравнительная характеристика лабораторно-инструментальных показателей по группам обследуемых (n=60)

Показатель	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ФВ ЛЖ, %	63,02±5,29	64,21±7,64	0,474
E, м/с	68,21 [54,12-83,01]	66,58 [58,63-87,81]	0,489
A, м/с	71,34 [56,08-81,92]	69,18[55,83-86,60]	0,501
E/A	0,93[0,41;1,13]	0,94[0,51;1,62]	0,525
IVRT, мс	102,28±21,48	94,92±18,78	0,163
Septale e', см/с	6,71[3,12;10,78]	6,98[4,71;10,03]	0,672
Laterale e', см/с	8,78[4,12;14,49]	8,23[4,28;15,08]	0,892
Среднее e', см/с	6,98[4,01;12,67]	7,39[4,56;13,02]	0,651
E/e'среднее	9,77[5,72;18,89]	9,42[6,34;19,08]	0,784
NT-proBNP, пг/дл	693,1 [438,5;1600,2]	922,5 [513,0;1708,4]	0,840
Бронходилатационный ОФВ1, %	63,41±11,53	64,54±9,82	0,684
Бронходилатационное соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ	58,6±8,40	54,23±9,66	0,067
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	88,65±15,21	94,07±19,16	0,230
СКФкре, мл/мин/1,73м2	68,72±12,63	74,03±14,35	0,086
СКФкре<60 мл/мин/1,73м2, абс./%	9(30,0)	7(23,3)	0,157
Цистатин С, мг/л	1,04[0,54;3,24]	0,98[0,51;2,89]	0,346
СКФкре+цис, мл/мин/1,73м2	65,18±11,02	69,19±13,38	0,228
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,24±1,20	4,82±0,63	0,890
ОХС натощак, ммоль/л	5,72±1,22	5,45±0,97	0,276
ХС ЛПНП натощак, ммоль/л	3,85±1,12	3,45±0,97	0,141
Калий, ммоль/л	4,76±0,45	4,57±0,34	0,071

В табл.3.3 представлена сравнительная характеристика структуры терапии при включении больных в исследование по группам.

Таблица 3.3

Сравнительная характеристика структуры терапии при включении в исследование групп обследуемых больных (n=60)

Показатель, абс./%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация и амлодипина, n=30)	p
ИАПФ	20/66,6	16/53,3	0,752
АРА	1/3,3	2/6,67	0,978
β-адреноблокаторы	8/26,6	8/26,6	0,778
Диуретики	10/33,3	14/46,7	0,653
Спиронолактон	8/26,6	6/20,0	0,854
Антиагреганты	17/56,6	14/46,6	0,829
Статины	8/26,6	10/33,3	0,885
Антагонисты кальция	8/26,6	12/40,0	0,605
Антиангинальные средства (нитраты, триметазидин)	20/66,7	21/70,0	0,934
Сахароснижающие препараты	2/6,7	2/6,7	0,606
Ингаляционные глюкокортикоиды	7/23,3	10/33,3	0,713
Ипратропиум бромид	12/40,0	10/33,3	0,908
Тиотропиум бромид	19/63,3	17/56,7	0,958

При сравнительном анализе исходно группы были сопоставимы по клинико-анамнестическим показателям, тяжести течения стенокардии, ХСН, ХОБЛ, степени повышения АД и уровню АД, ЧСС, функциональному состоянию левого желудочка, структуре медикаментозного лечения. В обеих группах была проведена аналогичная коррекция лечения, не связанная с исследуемой терапией: рекомендован прием или коррекция дозы статинов, антиагрегантов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, сахароснижающих препаратов.

### **3.2 Приверженность к лечению, побочные эффекты терапии и влиянии ее на метаболический профиль больных по группам обследуемых в ходе исследования**

В ходе исследования анализ приверженности пациентов к лечению по опроснику Мориски-Грина в исследуемых группах показал, что большинство больных - 90,0% (54) были комплаентны ( $p < 0,001$ ) и набрали при проведении анкетирования по опроснику Мориски-Грина 4 балла без достоверных различий между группами: 93,3% (28 пациентов в первой группе и 86,7% (26) - во второй группе л ( $p = 0,992$ ).

В течение 6 месяцев терапии отмены изучаемых препаратов из-за побочных эффектов в первой группе не потребовалось. Во второй группе у 1 больного на 7 день лечения развился кашель, что потребовало отмены эналаприла и исключения его из исследования. У 16,7% (5) больных при назначении нефиксированной комбинации эналаприла и амлодипина со старта были отмечены эпизоды головокружения, связанные с избыточным снижением САД, что потребовало уменьшения дозы эналаприла ( $p = 0,029$ ).

В назначении индапамида в первой группе пациентов нуждались 13,3% (4) человек, во второй - 6,7% (2) пациентов ( $p = 0,726$ ).

При оценке изменений метаболического профиля на фоне лечения в обеих группах отмечена равнозначная положительная динамика некоторых показателей липидного спектра без статистически значимых различий между группами, связанная с рекомендациями приема или коррекции дозы статинов (табл.3.4).

Динамика показателей липидного спектра, глюкозы и калия на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ОХС	-33,34[-41,95;-9,02]	-37,18[-46,39;-10,74]	0,289
ТГ	-15,02[-27,38;-4,15]	-18,13[-30,45;-1,59]	0,385
ХС ЛПВП	3,27[-0,08;5,22]	2,98[-0,26;7,13]	0,362
ХС ЛПНП	-22,31[-38,62;-5,61]	-26,72[-41,56;-8,82]	0,571
Глюкоза плазмы крови натощак	-8,22[-14,05;-2,61]	-6,75[-12,49;1,49]	0,382
Калий	5,18[-0,14;7,30]	7,98[-0,63;10,01]	0,126

Динамика глюкозы плазмы крови натощак и калия на фоне антигипертензивной терапии не имела статистически значимых различий, как внутри групп, так и при межгрупповом сравнении (табл.3.4).

### **3.3 Динамика АД на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по данным измерения офисного АД и суточного мониторинга АД**

Промежуточный анализ показал, что через месяц лечения в первой группе частота достижения целевого уровня САД и ДАД составила 53,3% (у 16 больных),

во второй группе – 43,3% (у 13 пациентов) без статистически значимых различий между группами ( $p=0,606$ ).

При этом среднее офисное САД, среднесуточное ДАД через месяц лечения было статистически значимо выше на фоне приема свободной комбинации эналаприла и амлодипина в сравнении с фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина (табл.3.5).

Таблица 3.5

Уровни офисного АД и по данным СМАД через месяц лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	p
Офисное САД, мм рт.ст.	135,6±12,5	148,2±13,8	0,0002
Офисное ДАД, мм рт.ст.	83,6±8,7	87,8±8,2	0,058
САД среднесуточное, мм рт.ст.	129,8±10,7	134,2±11,5	0,071
ДАД среднесуточное, мм рт.ст.	79,2±7,5	84,0±7,9	<0,001
ЧСС офисное, уд/мин	76,3±10,5	78,4±11,7	0,464
ЧСС среднесуточное, уд/мин	68,8±11,8	72,7±10,1	0,146

Частота достижения целевого уровня офисного АД на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии через 6 месяцев лечения представлена на рис.3.1.

В процессе шестимесячной антигипертензивной терапии целевого уровня САД в первой группе достигли 83,3% (25) больных, ДАД – 76,7% (23) пациентов; во второй группе САД – 86,7% (26), ДАД – 83,3% (25) больных ( $p$  для САД=0,930;  $p$  для ДАД=0,983).

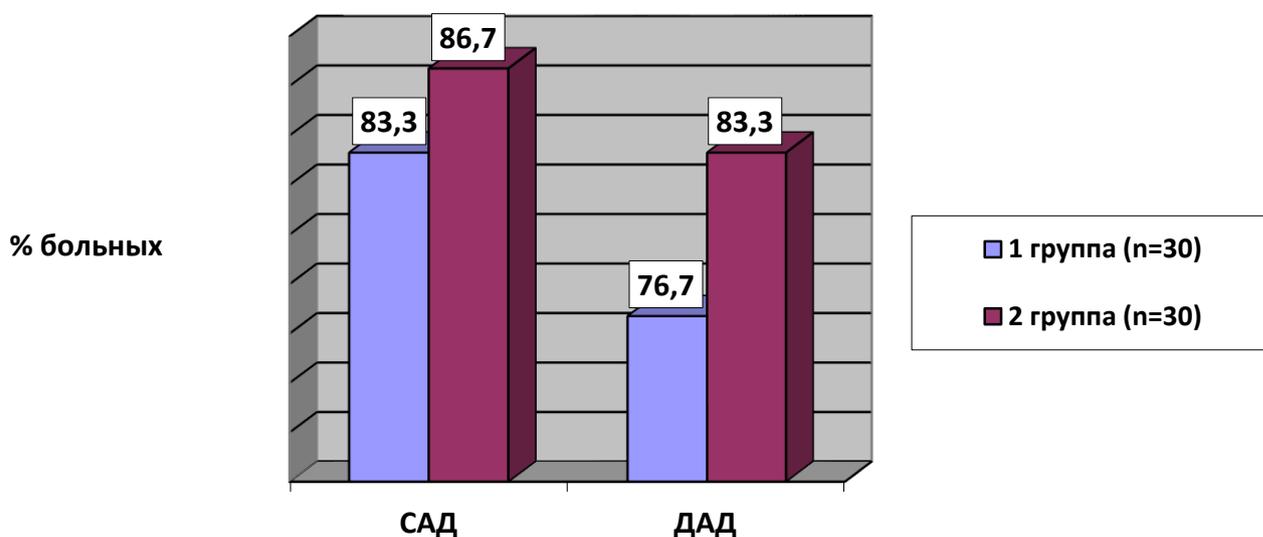


Рис.3.1. Частота достижения АД на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии по группам обследуемых (n=60)

Динамика АД на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии по данным СМАД представлена в табл.3.6.

Динамика АД по данным СМАД на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	p
САД среднесуточное	-7,5[-11,0;-3,9;]	-8,8[-15,5;5,7]	0,347
САД max в утренние часы	-6,3[-10,8;2,8]	-5,7[-9,0;-3,05]	0,197
САД среднедневное	-4,5[-14,2;0,3]	-5,6[-15,3; 0,9]	0,572
<b>САД средненочное</b>	<b>-7,9[-10,9;3,3]</b>	<b>-12,3[-19,0;-5,4]</b>	<b>0,003</b>
ДАД среднесуточное	-6,6[-11,4;-2,7]	-7,4[-8,4;-2,5]	0,487
ДАД max в утренние часы	-10,0[-14,6;3,2]	-7,3[-13,8;0,5]	0,142
ДАД среднедневное	-6,3[-13,1;2,3]	-8,9[-9,7;-5,4]	0,124
ДАД средненочное	-7,9[-11,3;-4,6]	-8,7[-10,5;-4,5]	0,374
Пульсовое АД среднесуточное	-4,4[-13,1;0,1]	-2,5[-5,1;1,8]	0,116
<b>Индекс времени гипотонии</b>	<b>0</b>	<b>8,5±2,7</b>	<b>&lt;0,001</b>

Из табл.3.6 видно, что на фоне комбинированной терапии эналаприлом и амлодипином зарегистрировано более выраженное снижение средненочного САД и увеличение индекса времени гипотонии по сравнению с динамикой аналогичных показателей при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

На рис. 3.2 показана динамика частоты эпизодов САД<110 мм рт.ст. в течение суток на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения по группам обследуемых.

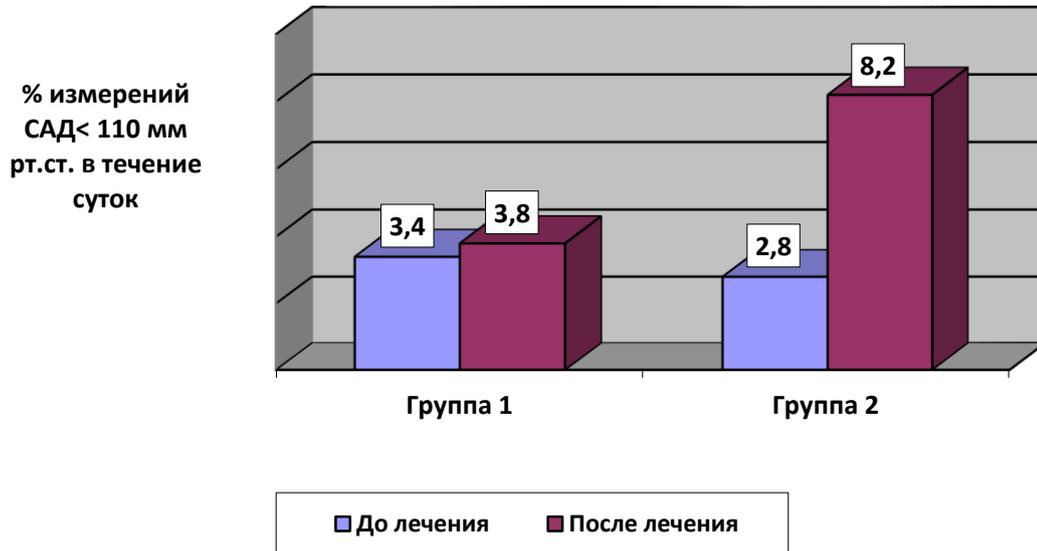


Рис.3.2 Динамика частоты эпизодов САД<110 мм рт.ст. в течение суток на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения по группам обследуемых (n=60).

Выявлено, что на фоне нефиксированной комбинации эналаприла и амлодипина в ходе лечения статистически значимо увеличивалась частота эпизодов снижения САД ниже 110 мм рт.ст. в течение суток с  $2,8 \pm 1,1\%$  до  $8,4 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,001$ ), в то время как в группе больных, получающих периндоприл и амлодипин, данный показатель практически не изменялся: с  $3,4 \pm 1,5\%$  до  $3,8 \pm 1,6\%$  ( $p = 0,322$ ). Динамика данного показателя имела статистически значимые различия между группами ( $p < 0,001$ ).

На рис. 3.3 представлена динамика % больных с эпизодами снижения САД<110 мм рт.ст. в течение суток на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения по группам обследуемых.



Рис.3.3 Динамика количества больных с эпизодами САД<110 мм рт.ст. в течение суток на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения по группам обследуемых (n=60).

Было найдено также, что на фоне нефиксированной комбинации эналаприла и амлодипина в ходе лечения статистически значимо увеличивалась число больных с эпизодами снижения САД ниже 110 мм рт.ст. в течение суток с 3,3% (1 больной) до 30,0% (9 больных) ( $p=0,044$ ), в группе больных, получающих периндоприл и амлодипин, число больных с эпизодами снижения САД менее 110 мм рт.ст статистически значимо не изменилось: до лечения - 6,7% (2 больных), после лечения - 10,0% (3 больных) ( $p=0,971$ ). Динамика данного показателя не имела статистически значимых различий между группами ( $p=0,067$ ), но тенденция увеличения числа больных с эпизодами снижения САД менее 110 мм рт.ст во второй группе была отмечена.

Динамика вариабельности АД по группам обследуемых представлена в табл.3.7.

Динамика вариабельности АД по данным СМАД на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
Вариабельность САД среднедневная	-10,71[-14,43;-2,54]	-8,50[-13,39;-5,22]	0,239
<b>Вариабельность САД средненочная</b>	<b>-8,23[-10,22;-2,75]</b>	<b>2,21[-3,24;6,78]</b>	<b>&lt;0,001</b>
Вариабельность ДАД среднедневная	-8,51[-10,45;-3,69]	-6,47[-10,32;2,61]	0,189
<b>Вариабельность ДАД средненочная</b>	<b>-6,82[-7,55;-4,88]</b>	<b>-1,93[-3,29;2,38]</b>	<b>0,002</b>

Из табл.3.7 видно, что у больных второй группы на фоне лечения эналаприлом и амлодипином статистически значимо увеличилась вариабельность САД с недостаточным ее снижением по ДАД в ночное время в сравнении с группой больных, леченных периндоприлом и амлодипином.

На рис. 3.4 представлена динамика суточного индекса АД на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения по группам обследуемых.

Анализ динамики суточного индекса на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения показал, что применение комбинации эналаприла и

амлодипина привело к статистически значимому увеличению суточного индекса САД в диапазоне нормальных значений: с  $11,9 \pm 2,4\%$  до  $18,7 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,001$ ).

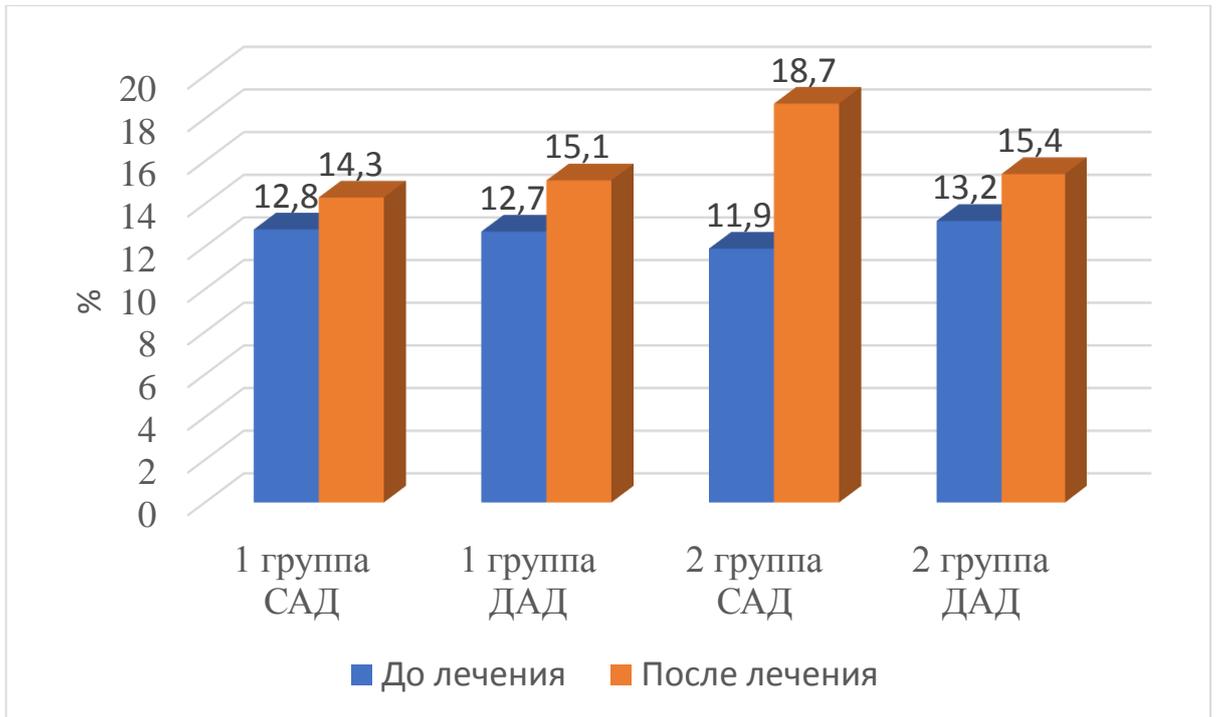


Рис.3.4 Динамика суточного индекса АД на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения по группам обследуемых (n=60).

В первой группе динамика данного показателя была статистически не значимой: с  $12,8 \pm 3,4\%$  до  $14,3 \pm 4,8\%$  ( $p = 0,168$ ). Между группами различие динамика СИ САД на фоне лечения было статистически значимым:  $7,1 [3,4; 8,8]\%$  во второй группе против  $1,9 [-2,3; 2,2]\%$  ( $p = 0,002$ ). Динамика СИ ДАД как в первой, так и во второй группе на фоне лечения была статистически не значимой. Также различий динамики СИ ДАД между группами не было выявлено.

Динамика процентного состава больных с различными типами суточных кривых на фоне лечения по группам обследуемых была статистически не значимой, но отмечалась тенденция увеличения числа больных во второй группе категории «over-dipper» (табл.3.8).

Динамика числа больных с различными типами суточных кривых АД по данным СМАД на фоне антигипертензивной терапии по группам обследуемых (n=60)

Показатель, абс./%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)		<i>p</i>	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)		<i>p</i>	<i>p</i> <sub>Δ1-2</sub>
	До	После		До	После		
«Dipper»	18/60,0	26/86,7	0,472	20/66,7	22/73,3	0,972	0,156
«Non-dipper»	9/30,0	4/13,3	0,340	7/23,3	2/10,0	0,230	0,733
«Night-peaker»	2/6,7	0/0	0,501	2/6,7	0/0	0,501	0,606
«Over-dipper»	1/3,3	0/0	0,987	1/3,3	6/16,7	0,163	0,258

#### **3.4 Динамика течения стенокардии на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по клиническим данным и результатам суточного мониторирования ЭКГ**

В первой группе приступы стенокардии и/или безболевые эпизоды депрессии сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ регистрировались у 90,0% (27 больных), во второй группе - у 76,7% (23 пациентов) ( $p=0,821$ ).

При оценке изменения ФК стенокардии по окончании периода 6-месячной терапии при различных вариантах антигипертензивного лечения наблюдалось его снижение в обеих группах обследуемых без статистически значимых различий между группами его динамики:  $\Delta\%$  ФК стенокардии в первой группе составила - 9,4[2,3;21,7]; во второй группе - 8,7[2,0;14,5] ( $p=0,269$ ).

Среднее количество приступов стенокардии и частота потребности больных в короткодействующих нитратах в неделю статистически значимо уменьшились в обеих группах на фоне лечения ( $p < 0,001$  для обеих групп). Также по данным суточного мониторирования ЭКГ в обеих группах отмечена статистически значимая динамика всех показателей, характеризующих наличие и выраженность ишемии миокарда ( $p < 0,001$  для обеих групп).

Динамика приступов стенокардии и частоты потребляемых короткодействующих нитратов, а также показателей, отражающих изменения ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ, представлена в табл. 3.9.

Таблица 3.9

Динамика приступов стенокардии и частоты потребляемых короткодействующих нитратов, а также показателей, отражающих изменения ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ, на фоне антигипертензивной терапии по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
Среднее количество приступов стенокардии в неделю	-30,7±12,6	-28,5±9,1	0,441
Частоты потребности в короткодействующих нитратах в неделю	-37,8±13,4	-36,2±12,5	0,634
Среднее количество ишемических эпизодов в сутки	-20,2±8,3	-18,5±7,9	0,420
Общая продолжительность ишемических эпизодов в сутки	-29,3±12,4	-27,8±6,1	0,555
Суммарная величина смещения сегмента ST в сутки	-18,0±6,2	-16,5±4,7	0,296

Как видно из табл.3.9, на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения статистически значимых различий между группами по снижению частоты приступов стенокардии и потребляемых короткодействующих нитратов в неделю, а также среднего количества ишемических эпизодов в сутки, их общей продолжительности в сутки и суммарной величины смещения сегмента ST в сутки, оцененных по данным суточного мониторирования ЭКГ, не было выявлено.

### **3.5 Динамика течения хронической сердечной недостаточности на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких**

Исходно у 80,0% больных (24) первой группы и 86,7% пациентов (26) второй группы регистрировалась ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ >50%, у 3 (10,0%) первой и 3 (10,0%) второй групп – с промежуточной ФВ ЛЖ, у остальных – с низкой ФВ ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ, оцененная по тканевой доплерометрии, была выявлена у 86,7% больных (26) первой группы, и 90,0% пациентов (27) второй группы. Диагностический уровень NT-proBNP для ХСН был превышен у 83,3% больных (25) в каждой группе.

Динамика показателей, отражающих течение ХСН, у больных ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии по группам обследуемых, представлена в табл.3.10.

Динамика показателей, отражающих течение ХСН, у больных ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ФК ХСН	-6,4[-12,6;2,2]	-5,5[-2,1;16,7]	0,121
<b>ШОКС</b>	<b>-7,3[-16,1;0,7]</b>	<b>1,7[-6,1;19,0]</b>	<b>0,016</b>
Тест 6-минутной ходьбы	26,9[12,5;52,0]	18,2[-2,6;33,5]	0,098
<b>ЧСС среднесуточная</b>	<b>-7,1±2,3</b>	<b>1,6±0,04</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ЧСС средненочная</b>	<b>-7,4±2,1</b>	<b>4,8±2,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
ЧСС среднедневная	-6,8±2,9	-4,9±2,8	0,062
<b>ЧСС max в утренние часы</b>	<b>-6,5±2,8</b>	<b>-3,2±1,7</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>NT-proBNP</b>	<b>-6,8[-14,2;5,4]</b>	<b>2,3[-0,9;15,8]</b>	<b>0,005</b>
ФВ ЛЖ	2,32[0,25; 6,31]	0,02[-4,23; 3,81]	0,138
<b>E</b>	<b>10,04[1,92;21,22]</b>	<b>2,18[-0,14;8,02]</b>	<b>0,002</b>
A	-5,13[-13,12;3,45]	-2,56[-9,16;5,72]	0,098
<b>E/A</b>	<b>6,71[-4,87; 13,06]</b>	<b>2,12[-9,06;13,42]</b>	<b>0,016</b>
IVRT	-16,02[-32,35;-2,14]	-12,15[-19,43;6,39]	0,124
<b>Septale e', см/с</b>	<b>8,06[-6,32; 15,01]</b>	<b>3,19[-12,83;14,04]</b>	<b>0,006</b>
Laterale e', см/с	6,98[-5,75; 12,49]	4,53[-8,54;13,03]	0,078
<b>Среднее e', см/с</b>	<b>7,67[-6,12; 14,63]</b>	<b>4,01[-10,34;14,05]</b>	<b>0,009</b>
<b>E/e' среднее</b>	<b>-7,34[-12,11; 5,08]</b>	<b>-4,85[-6,82;8,94]</b>	<b>0,036</b>

Отмечена положительная статистически незначимая динамика ФК ХСН в обеих группах обследуемых при отсутствии статистически значимых различий между группами: -6,4[-12,6;2,2]% и -5,5[-2,1;16,7]% в первой и второй группах соответственно ( $p=0,121$ ). В обеих группах статистически не значимо увеличилась

дистанция при выполнении теста 6-минутной ходьбы: в первой группе динамика составила 26,9[12,5;52,0]%, во второй - 18,2[-2,6;33,5]%. Статистически значимых различий между группами по данному показателю не было найдено ( $p=0,098$ ). Динамика ФВ ЛЖ на фоне лечения была статистически не значимой в обеих группах в сравнении с исходными данными и также не имела статистически значимых различий при межгрупповом сравнении.

Однако динамика ряда других показателей, характеризующих динамику течения ХСН, в группах была разнонаправленной и отличалась статистически значимо. При оценке динамики клинического состояния больных по ШОКС было выявлено, что в сравнении с исходом этот показатель в группах статистически значимо не изменился, но между группами его динамика была статистически значимой: в первой группе количество баллов снизилось на 7,3[-16,1;0,7]%, во второй группе увеличилось на 1,7[-6,1;19,0]% ( $p=0,016$ ).

На фоне лечения в обеих группах динамика ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ в сравнении с исходными данными была статистически не значимой, но межгрупповые различия по динамике трех показателей были статистически значимы. Так динамика среднесуточной ЧСС в первой группе снизилась на  $-7,1 \pm 2,3\%$ , а во второй группе – увеличилась на  $1,6 \pm 0,04\%$  ( $p < 0,001$ ), средненочной ЧСС в первой группе снизилась на  $-7,4 \pm 2,1\%$ , во второй - увеличилась на  $4,8 \pm 2,0\%$  ( $p < 0,001$ ), максимальная ЧСС в утренние часы в первой группе снизилась на  $6,5 \pm 2,8\%$ , а во второй группе - лишь на  $3,2 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,001$ ).

На фоне терапии внутригрупповая динамика уровня NT-proBNP в крови оказалась статистически не значимой в сравнении с исходными значениями, но отличалась между группами статистически значимо и была разнонаправленной. На фоне приема фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина уровень NT-proBNP снизился на 6,8[-14,2;5,4]%, при использовании эналаприла и амлодипина в свободной комбинации данный показатель увеличился на 2,3[-0,9;15,8]% ( $p=0,005$ ).

Внутригрупповая динамика ряда показателей трансмитрального диастолического потока, отражающего диастолическую функцию ЛЖ, на фоне

лечения была благоприятной и статистически значимой, при этом выявлены статистически значимые различия между группами по динамике увеличения максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ ( $p=0,002$ ), и ее отношения к максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ ( $p=0,016$ ),  $e'$  septale и  $e'$  среднее, уменьшения соотношения  $E/e'$ . Внутригрупповая и межгрупповая динамика IVRT статистически значимо не изменялась на фоне лечения.

### 3.6 Динамика течения хронической обструктивной болезни легких на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии

В табл.3.11 представлена динамика показателей спирометрии у больных ИБС и АГ, осложненной ХСН, в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения по группам обследуемых.

Таблица 3.11

Динамика показателей спирометрии у больных ИБС и АГ, осложненной ХСН, в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
<b>ОФВ1</b>	<b>9,72[-5,53;15,78]</b>	<b>1,35[-0,12;5,63]</b>	<b>0,047</b>
<b>ФЖЭЛ</b>	<b>8,54[0;24,12,73]</b>	<b>1,95[-2,71;10,78]</b>	<b>0,019</b>
Индекс Тиффно	2,50[-11,61;8,13]	3,73[-8,79;11,24]	0,894
<b>Постбронходилатационный ОФВ1</b>	<b>10,24[-0,56;18,72]</b>	<b>2,41[-3,11;6,74]</b>	<b>0,005</b>
<b>Постбронходилатационный ФЖЭЛ</b>	<b>7,12[0;11,11,48]</b>	<b>2,76[-2,77;10,74]</b>	<b>0,002</b>
Постбронходилатационный индекс Тиффно	2,85[-12,92;10,15]	4,54[-8,13;14,03]	0,624

На фоне антигипертензивной терапии внутригрупповая динамика, как исходных, так и постбронходилатационных показателей спирометрии, достоверно не изменялась в обеих группах лечения. Но сравнение динамики показателей спирометрии между группами показало, что ОФВ1 и ФЖЕЛ, как исходные, так и после бронходилатационного теста, в первой группе увеличились статистически значимо больше, чем во второй группе (для исходного ОФВ1  $p=0,047$ ; для постбронходилатационного ОФВ1  $p=0,005$ ; для исходного ФЖЕЛ  $p=0,019$ ; для постбронходилатационного ФЖЕЛ  $p=0,002$ ). На фоне приема фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина и свободной комбинации эналаприла и амлодипина динамика индекса Тиффно статистически значимо не отличалась, как исходно, так и после бронходилатационного теста.

### **3.7 Динамика изменений фильтрационной функции почек на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких**

На фоне различных режимов антигипертензивной терапии в обеих группах выявлена статистически значимая положительная динамика фильтрационной функции почек по некоторым показателям, более выраженная в первой группе, чем во второй (табл. 3.12).

Динамика показателей фильтрационной у больных ИБС и АГ, осложненной ХСН, в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	-13,1[-18,6;-1,2]	-8,1[-17,3;2,6]	0,271
СКФкре, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	6,7[1,1;12,8]	4,5[-1,5;15,4]	0,174
Цистатин С, мг/л	<b>-8,9[-15,7;-2,5]</b>	<b>-6,3[-11,8;2,7]</b>	<b>0,011</b>
<b>СКФкре+цис,</b> мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	<b>5,6[0,9;9,4]</b>	<b>2,3[-4,2;5,8]</b>	<b>0,009</b>

Динамика сывороточного креатинина, СКФкре в обеих группах была статистически не значимой, и при межгрупповом сравнении не было выявлено статистически значимых различий. Динамика цистатина С была статистически значимой только в первой группе. При межгрупповом сравнении динамики цистатина С было найдено, что в первой группе динамика снижения данного показателя была статистически значимо более выраженной, чем во второй группе ( $p=0,011$ ). Также динамика увеличения СКФкре+цис была статистически значимо более выражена в первой группе, чем во второй ( $p=0,009$ ).

Таким образом, стратегия выбора антигипертензивной терапии в виде фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина при высокой приверженности к лечению более предпочтительна у больных ХСН на фоне АГ и ИБС в сочетании с ХОБЛ независимо от использования метода титрации ИАПФ. Такой подход при

равнозначном высоком антигипертензивном эффекте исключает чрезмерное избыточное снижение САД в ночное время, увеличение индекса гипотонии и частоты эпизодов снижения САД ниже 110 мм рт.ст., а также вариабельности САД и ДАД ночью, и, как следствие, предупреждает компенсаторное увеличение среднесуточной, средненочной ЧСС и в утренние часы, что, в сравнении с использованием свободной комбинацией эналаприла и амлодипина, обеспечивает в большей степени благоприятное влияние на течение ХСН, характеризующееся более выраженным улучшением диастолических свойств ЛЖ и снижением миокардиального стресса. Замедление позитивной динамики течения ХСН на фоне приема эналаприла и амлодипина ассоциировано с менее выраженной динамикой улучшения бронхиальной проходимости и фильтрационной функции почек у больных ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ. При отсутствии негативного влияния обеих стратегий антигипертензивной терапии на метаболический профиль, увеличения частоты кашля или ангионевротического отека, прием эналаприла и амлодипина в свободной комбинации продемонстрировал достоверно более высокий процент побочных эффектов, преимущественно связанных с избыточным снижением САД. Наличие амлодипина в комбинированной антигипертензивной терапии в обеих группах реализовало дополнительный равнозначный антиишемический эффект.

## ГЛАВА 4

# КОРРЕКЦИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И УРОВНЯ БЕЛКА СУРФАКТАНТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ИБС И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

### 4.1 Сравнительная характеристика исходных показателей у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по группам в зависимости от выбора антигипертензивной терапии

Сравнение исходных лабораторно-инструментальных показателей по группам больных, отражающих течение ХСН и коморбидной патологии, поражение органов-мишеней, метаболический профиль, представлено в главе 3.

У 70,0% (21) больных первой и 76,7% (23) второй групп отмечено повышение TIMP1 без статистически значимых различий между группами ( $p=0,771$ ).

У 56,7% (17) пациентов первой и 50,0% (15) групп выявлено увеличение белка сурфактанта А без статистически значимых различий между группами ( $p=0,796$ ).

На рис.4.1 показано отсутствие различий между группами исходных показателей концентрации в крови TIMP-1 ( $p=0,942$ ) и белка сурфактанта А ( $p=0,732$ ).

При сравнении групп исходные показатели объемной сфигмоплетизмографии также статистически значимо не отличались (табл. 4.1).

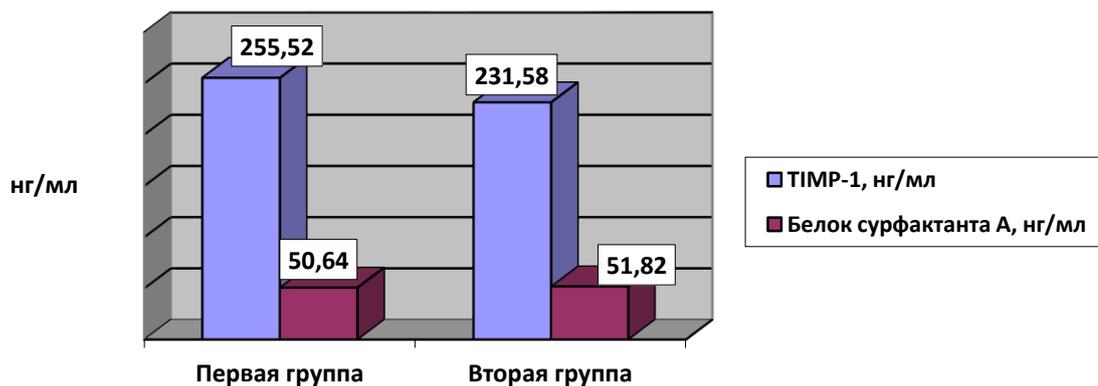


Рис.4.1. Сравнение исходных показателей концентрации TIMP-1 и белка сурфактанта А между группами (n=60)

Таблица 4.1

Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых на момент включения в исследование (n=60)

Показатель	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
PWVcf, м/с,	11,75[4,21;14,23]	10,92[6,33;15,28]	0,754
R-PWV, м/с	14,22±4,94	13,44±4,02	0,505
L-PWV, м/с	14,43±3,99	13,47±4,40	0,380
C-PWV, м/с	5,82[2,7;5,6]	3,85[2,3;6,8]	0,609
PWVa, м/с	7,22±1,56	7,03±1,83	0,891
R-ABI	1,07±0,13	1,08±0,10	0,740
L-ABI	1,09±0,1	1,08±0,14	0,751
CAVII	8,54±1,15	8,21±1,12	0,251
R-AI	1,23±0,32	1,15±0,17	0,231
C-AI	1,36±0,66	1,57±0,73	0,247

Перестройка артериальной стенки у больных ХСН на фоне ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ характеризовалась увеличением истинной жесткости при оценке индекса САVI1 у 73,3% (22) больных первой группы и 80,0% (24) второй группы ( $p=0,979$ ), увеличением скоростных характеристик пульсовой волны не только в каротидно-феморальном, но и плече-лодыжечным сегментах, аорте, сонной артерии с одной или обеих сторон у 86,7% (26) больных первой группы и 96,7% (29) второй группы ( $p=0,916$ ).

Группы статистически значимо не отличались по исходным показателям структурно-функционального состояния сердца, оцененным с помощью ЭхоКГ (табл.4.2, 4.3).

Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца по данным эхокардиографии по группам обследуемых на момент включения в исследование (n=60)

Показатель	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ФВ ЛЖ, %	63,02±5,29	64,21±7,64	0,474
E, м/с	68,21 [54,12-83,01]	66,58 [58,63-87,81]	0,489
A, м/с	71,34 [56,08-81,92]	69,18[55,83-86,60]	0,501
E/A	0,93[0,41;1,13]	0,94[0,51;1,62]	0,525
IVRT ЛЖ, мс	102,28±21,48	94,92±18,78	0,163
Septale e', см/с	6,71[3,12;10,78]	6,98[4,71;10,03]	0,672
Laterale e', см/с	8,78[4,12;14,49]	8,23[4,28;15,08]	0,892
Среднее e', см/с	6,98[4,01;12,67]	7,39[4,56;13,02]	0,651
E/e' среднее	9,77[5,72;18,89]	9,42[6,34;19,08]	0,784
КДР ЛЖ, см	5,04±0,95	4,98±0,60	0,771
КСР ЛЖ, см	3,48±0,88	3,84±0,67	0,080
КДО ЛЖ, мл	122,26±60,59	120,03±39,29	0,865
КСО ЛЖ, мл,	51,12[28,34;78,21]	46,75[35,76;88,22]	0,542
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	74,92[58,21; 98,45]	72,41[55,33; 99,03]	0,672
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	25,93[20,58;45,12]	23,21[19,92;43,03]	0,521
ЗСЛЖ, см	1,16[0,99;1,32]	1,21[0,94;1,54]	0,145
ТМЖП, см	1,12 [1,01;1,34]	1,18[0,99;1,58]	0,161
ММЛЖ, г,	196,92[124,94;238,22]	179,70[139,75;227,67]	0,144
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	102,32±24,81	108,76±30,56	0,374
Объем ЛП, мл	49,98±17,81	45,41±10,86	0,236
Объем ЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	27,18 [21,08;35,29]	25,18[20,35;32,48]	0,645

Сценарий изменений структуры и функций сердца в обеих группах был идентичен и характеризовался преобладанием у большинства пациентов диастолической дисфункции ЛЖ (86,7% против 90,0%, *p*=0,930) и ПЖ (63,3%

против 53,3,0%,  $p=0,363$ ), гипертрофии левого желудочка (50,0% против 56,7%,  $p=0,947$ ), умеренной легочной гипертензии (73,3% против 80,0%,  $p=0,979$ ) без увеличения объемов ЛЖ и ЛП, диаметра ПП, КДП ПЖ, КДИ ПЖ и его систолической функции в среднем по группам обследуемых.

Таблица 4.3

Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального ремоделирования правых отделов сердца по данным эхокардиографии по группам обследуемых на момент включения в исследование (n=60)

Показатель	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ПП, см	3,78[2,98;4,12]	3,31[2,97;3,97]	0,139
ПП/ППТ, см/м <sup>2</sup>	2,24[1,79;2,93]	2,09[1,87;2,56]	0,267
КДП ПЖ, см <sup>2</sup>	22,45 [13,61;25,93]	18,36[12,87;21,76]	0,453
КДИ ПЖ, мл/м <sup>2</sup>	73,2±12,1	74,7±13,8	0,770
ФИППЖ, %	54,81[34,65;68,43]	48,24[32,63;65,20]	0,251
ТС ПЖ, см	0,42[0,28;0,53]	0,39[0,25;0,57]	0,189
TASPE, мм	14,89[12,34;15,89]	14,12[12,67;15,31]	0,632
Ет, м/с	55,12 [46,87;64,09]	61,08 [41,34;69,02]	0,367
Ат, м/с	46,38 [37,39;56,81]	48,87 [35,41;53,28]	0,659
Ет/Ат	1,16 [0,87;1,64]	1,23 [0,81;1,84]	0,483
IVRT <sub>т</sub> , мс	165,14 [120,03;212,55]	156,22 [114,56;206,53]	0,453
е' <sub>т</sub> , см/сек	11,36 [8,54;16,01]	12,98 [7,33;17,79]	0,690
Е/е' <sub>т</sub>	4,85 [3,38;7,04]	4,71 [2,70;7,56]	0,428
срДЛА, мм рт.ст.	29,87[21,21;34,61]	26,19[19,64;31,39]	0,288

**4.2 Сравнение динамики показателей структурно-функционального ремоделирования сердца по данным эхокардиографии у больных ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, осложненной хронической сердечной недостаточностью, в сочетании с хронической**

**обструктивной болезнью легких в зависимости от выбора  
антигипертензивной терапии**

Применение различных ИАПФ в комбинации с амлодипином в обеих группах у больных ИБС и АГ, осложненных ХСН в сочетании с ХОБЛ, привело к статистически значимому улучшению диастолической функции ЛЖ по показателям  $e'_{septale}$ , соотношению  $E/e'$ , регрессу ГЛЖ, как по динамике ИММЛЖ, так и ММЛЖ. Однако применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в сравнении с использованием свободной комбинацией эналаприла и амлодипина у больных ИБС и АГ, осложненных ХСН в сочетании с ХОБЛ, обеспечило статистически более выраженную коррекцию диастолической дисфункции ЛЖ, оцененную по динамике показателей  $e'_{septale}$  и  $E/e'$ , и ГЛЖ, характеризующуюся более значимым уменьшением ИММЛЖ и ТМЖП (табл. 4.4).

Динамика показателей структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ФВ ЛЖ	2,32[0,25; 6,31]	0,02[-4,23; 3,81]	0,138
<b>E</b>	<b>10,04[1,92;21,22]</b>	<b>2,18[-0,14;8,02]</b>	<b>0,002</b>
A	-5,13[-13,12;3,45]	-2,56[-9,16;5,72]	0,098
<b>E/A</b>	<b>6,71[-4,87; 13,06]</b>	<b>2,12[-9,06;13,42]</b>	<b>0,016</b>
IVRT	-16,02[-32,35;-2,14]	-12,15[-19,43;6,39]	0,124
<b>Septale e', см/с</b>	<b>8,06[-6,32; 15,01]</b>	<b>3,19[-12,83;14,04]</b>	<b>0,006</b>
Laterale e', см/с	6,98[-5,75; 12,49]	4,53[-8,54;13,03]	0,078
<b>Среднее e', см/с</b>	<b>7,67[-6,12; 14,63]</b>	<b>4,01[-10,34;14,05]</b>	<b>0,009</b>
<b>E/e' среднее</b>	<b>-7,34[-12,11; 5,08]</b>	<b>-4,85[-6,82;8,94]</b>	<b>0,036</b>
ММЛЖ	-14,22[-49,82;9,20]	-8,73[--37,29;21,02]	0,082
<b>ИММЛЖ</b>	<b>-9,51[-27,87;3,36]</b>	<b>-2,05[-24,65;17,15]</b>	<b>0,021</b>
КДР ЛЖ	4,62[-0,75;55,42]	1,57[-6,05;22,35]	0,230
КСР ЛЖ	-3,27[-15,22;2,85]	0,69[-20,55;24,55]	0,810
КДО ЛЖ	10,72[-7,95;25,85]	-1,64[-12,62;15,18]	0,259
КСО ЛЖ	2,75[-9,21;29,5]	-2,3[-32,5;19,17]	0,361
КДО ЛЖ/ППТ	8,71[-6,22;18,34]	1,33[-10,40;13,29]	0,381
КСО ЛЖ/ППТ	1,51[-10,19;19,5]	-1,32[-12,52;13,03]	0,287
ЗСЛЖ	-5,22[-24,57;8,15]	-1,27[-10,22;13,73]	0,128
<b>ТМЖП</b>	<b>-8,76[-21,39;5,31]</b>	<b>-2,75[-20,18;12,49]</b>	<b>0,045</b>
Объем ЛП	-2,12[-11,39;9,37]	3,28[-5,39;18,20]	0,428
Объем ЛП/ППТ	-1,58[-7,39;2,30]	0,29[-14,37;16,32]	0,125

Динамика таких показателей, как ФВ ЛЖ, КСР, КСО, КСО/ППТ, КДР, КДО, КДО/ППТ ЛЖ, объем ЛП, объем ЛП/ППТ была статистически не значимой, как

при оценке внутри групп до и после лечения, так и при ее межгрупповом сравнении.

Ремоделирование правых отделов сердца в ходе различных вариантов антигипертензивного лечения больных ХСН на фоне ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ характеризовалось в обеих группах достоверным улучшением диастолической функции ПЖ, снижением срДЛА (табл.4.5).

Таблица 4.5

Динамика показателей структурно-функционального ремоделирования правых отделов сердца фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ПП, см	- 2,32[0,25; 6,31]	-1,92[-4,23; 3,81]	0,138
ПП/ППТ, см/м <sup>2</sup>	-4,04[-9,21;-1,22]	-3,18[-8,14;6,02]	0,102
КДП ПЖ, см <sup>2</sup>	-5,13[-13,12;1,45]	-3,56[-8,12;5,72]	0,098
КДИ ПЖ, мл/м <sup>2</sup>	-6,39[-12,56;6,94]	-4,87[-9,56;3,83]	0,156
ФИППЖ, %	-6,71[-14,87; 0,06]	-4,12[-9,06;3,42]	0,116
<b>TASPE, мм</b>	11,06[2,56; 18,05]	6,28[-0,67;8,45]	<b>0,009</b>
ТС ПЖ, см	-16,02[-32,35;-2,14]	-12,15[-19,43;6,39]	0,124
Ат, м/с	15,32[2,71; 22,90]	13,47[5,12;17,12]	0,097
Ет, м/с	16,32[4,06; 23,74]	12,89[1,12;17,56]	0,067
Ет/Ат	8,76[-3,39; 18,87]	6,02[-6,67;11,25]	0,120
IVRT <sub>т</sub> , мс	-22,71[-41,29;-8,15]	-18,23[-29,73;8,11]	0,067
<b>e'т</b>	<b>11, 23[2,56;16,67]</b>	<b>8,12[-0,67;13,09]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ет/e'т</b>	<b>14,22[3,81; 22,18]</b>	<b>7,56[-1,28;13,52]</b>	<b>0,003</b>
<b>срДЛА, мм рт.ст.</b>	<b>-12, 01[-24,63;8,90]</b>	<b>-6,78[-10,42;21,26]</b>	<b>0,002</b>

При сравнении динамики эхокардиографических показателей, отражающих состояние правых отделов сердца, между группами было выявлено, что использование периндоприла и амлодипина обеспечивало более выраженную

коррекцию диастолической дисфункции ПЖ по значению изменений TASPЕ, e't, Et/e't в сравнении с применением в свободной комбинации эналаприла и амлодипина. Динамика снижения срДЛА также была более выражена в первой группе по сравнению со второй.

**4.3. Сравнение динамики показателей структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки по данным объемной сфигмоплетизмографии у больных ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, осложненной хронической сердечной недостаточностью, в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от выбора антигипертензивной терапии**

В обеих группах до и после лечения статистически значимо снизились такие показатели, как R-PWV, L-PWV, PWVcf, CAVI1, PWVa, R-AI и C-AI.

Сравнение динамики скоростных и индексированных показателей объемной сфигмоплетизмографии между группами представлено в табл.4.6

Сравнение динамики показателей структуры и функции артериальной стенки по данным объемной сфигмоплетизмографии у больных ИБС и АГ, осложненной ХСН, в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
PWVcf, м/с,	-11,22[-16,78;4,78]	-10,56[-13,89;6,78]	0,138
<b>R-PWV, м/с</b>	<b>-12,71[-18,52;3,75]</b>	<b>-9,23[-16,68;8,95]</b>	<b>0,009</b>
L-PWV, м/с	-14,95[-21,03;2,25]	-12,24[-16,32;15,91]	0,098
C-PWV, м/с	-6,41[-12,32;1,67]	-4,76[-8,63;6,53]	0,124
PWVa, м/с	-3,64[-7,62;6,25]	-3,03[-7,16;8,63]	0,610
R-ABI	-2,12[-4,91;5,62]	-2,01[-3,50;6,93]	0,691
L-ABI	-0,89[-3,52;1,87]	-0,92[-5,25;6,92]	0,509
<b>CAVI1</b>	<b>-8,65[-14,95;0,81]</b>	<b>-5,49[-10,75;3,65]</b>	<b>0,023</b>
<b>R-AI</b>	<b>-4,85[-5,42;-1,12]</b>	<b>-2,37[-4,87;3,13]</b>	<b>0,045</b>
C-AI	-3,67[-6,15;1,02]	-2,98[-5,43;3,43]	0,086

При оценке динамики показателей объемной сфигмоплетизмографии на фоне проводимой терапии между группами не выявлено статистически значимых различий по PWVcf, L-PWV, R-ABI, L-ABI, C-PWV, C-AI.

На фоне приема фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина было отмечено статистически значимое более выраженное снижение таких показателей, как R-PWV, CAVI1, R-AI в сравнении с группой больных, принимающих эналаприл и амлодипин в свободной комбинации.

#### 4.4 Сравнение динамики показателей, отражающих процессы коллагенообразования в тканях, у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензии, осложненной хронической сердечной недостаточностью, в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от выбора антигипертензивной терапии

На фоне комплексной терапии в обеих группах больных ИБС и АГ, осложненной ХСН в сочетании с ХОБЛ выявлена положительная динамика показателей, отражающих коллагенообразование ( $p < 0,001$  для TIMP для обеих групп;  $p = 0,005$  для белка сурфактанта А для первой группы,  $p = 0,032$  для белка сурфактанта А для второй группы).

Динамика показателей TIMP1 и белка сурфактанта А в крови по группам обследуемых представлена на рис. 4.2.

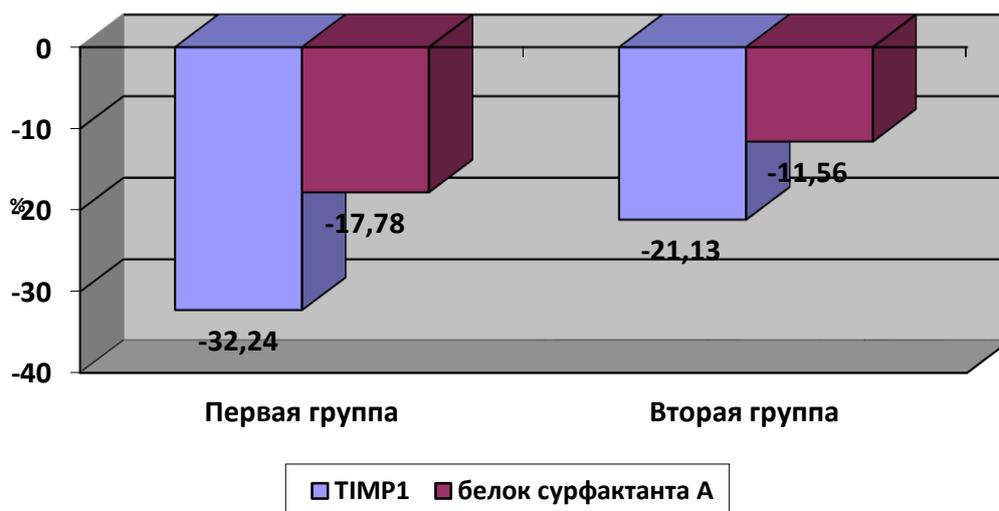


Рис.4.2. Динамика показателей TIMP1 и белка сурфактанта А в крови по группам обследуемых (n=60)

Анализ показателей, характеризующих процессы коллагенообразования, продемонстрировал, что динамика снижения TIMP-1 и белка сурфактанта А была статистически значимо более выражена при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина:  $-32,24 [-76,21; -9,38]\%$  против  $-21,13[-53,67; 1,23]\%$  ( $p < 0,001$ ) для TIMP-1 и  $-17,76[-38,45; -11,39]$  против  $-11,56[-26,03; 2,59]$  ( $p = 0,006$ ) для белка сурфактанта А.

Таким образом, при равнозначной приверженности к лечению и одинаковом антигипертензивном эффекте через 6 месяцев терапии регресс структурно-функциональных показателей, как левых, так и правых отделов сердца, а также артериальной стенки, статистически значимо более выражен при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации ИАПФ в сравнении с применением эналаприла и амлодипина в свободной комбинации с титрацией ИАПФ. Динамика изменений левых отделов сердца на фоне приема фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина характеризовалась более выраженным улучшением диастолических свойств ЛЖ, уменьшением ГЛЖ, правых отделов сердца – более выраженной коррекцией ДД ПЖ и снижением срДЛА, артериальной стенки – более выраженным уменьшением ее истинной жесткости, восстановлением эластичности и податливости, что сопровождалось более выраженным подавлением коллагенообразования в тканях. Менее выраженные кардио- и вазопротективные эффекты свободной комбинации эналаприла и амлодипина при высокой приверженности к лечению взаимосвязаны с более медленным антигипертензивным эффектом, обусловленным титрацией ИАПФ, а также чрезмерным избыточным снижением САД в ночное время, увеличением индекса гипотонии и частоты эпизодов снижения САД ниже 110 мм рт.ст. в течение суток и вариабельности САД и ДАД ночью, а также компенсаторным увеличением среднесуточной, средненочной ЧСС и в утренние часы.

## ГЛАВА 5

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диссертационное исследование отличается тем, что в работе была предпринята попытка определить выбор предпочтительной комбинированной антигипертензивной терапии у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в условиях множественной коморбидной патологии: АГ, ИБС, ХОБЛ.

Сочетании такой коморбидной патологии в значительной мере увеличивает риск смертельных исходов, причем чем больше у больного количество сопутствующих заболеваний, тем выше риск смерти, достигающий при наличии 3 и более заболеваний – 65% [93]. Известны также данные о том, что сердечно-сосудистые заболевания, в частности АГ, могут увеличивать риск ухудшения функции внешнего дыхания от 14% до 24% [226].

Актуальность такой задачи аргументировалась еще и тем, что на сегодняшний день нет доказательной базы для каких-либо методов лечения в плане улучшения прогноза и убедительных данных в плане улучшения клинического течения при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [44, 67, 72, 194, 242]. Современные рекомендации предлагают выбирать адекватные методы лечения коморбидной патологии, в частности АГ, которые способны предупреждать развитие недостаточности кровообращения и прогрессирование процесса [238].

Согласно Европейским рекомендациям по АГ у большинства больных терапия должна быть комбинированная со старта, за исключением пожилых пациентов старше 80 лет, больных низкого риска и со старческой астенией [239]. При сочетании АГ и ИБС препаратами выбора для снижения АД рекомендуется избрать блокаторы РААС (свободный выбор ИАПФ или АРА при отсутствии ИМ) в сочетании с бета-адреноблокатором или антагонистом кальция. Но бета-адреноблокаторы у больных ХОБЛ могут усугублять бронхообструкцию. При наличии ХСН с низкой ФВ ЛЖ и АГ рекомендуется использовать ИАПФ, при их непереносимости АРА, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, при наличии застоя - петлевые диуретики.

При планировании нашего исследования были сразу исключены не только бета-адреноблокаторы при наличии ХОБЛ, но и тиазидные диуретики для комбинированной антигипертензивной терапии, использование которых в малых дозах будет неэффективно для лечения ХСН, а большие дозы приводят к серьезным нежелательным явлениям [50]. Кроме того, у больных ХОБЛ тиазидные диуретики в сочетании с бета-2-агонистами и ингаляционными глюкокортикоидами могут вызывать гипокалиемию, метаболический алкалоз, усугубляющий гипоксемию и гиперкапнию [68]. Наши аргументы такого отказа от тиазидных диуретиков у больных ХОБЛ были позже подтверждены в рекомендациях Европейского общества кардиологов, в которых для больных АГ и ХОБЛ рекомендуется использовать комбинацию блокаторов РААС (свободный выбор ИАПФ или АРА) и антагонистов кальция [239]. Поэтому для комбинированной терапии у больных АГ, ИБС, ХОБЛ был выбран антагонист кальция – амлодипин, который не влияет негативно на течение ХСН [184].

При выборе блокаторов РААС при наличии ХСН с низкой ФВ ЛЖ следует избрать ИАПФ, а при их непереносимости АРА [23]. Но в нашем исследовании, как мы и предполагали ранее, у 90% больных ХСН регистрировалась с промежуточной или сохраненной ФВ ЛЖ, при которой не определен выбор блокатора РААС. Хотя в рекомендациях Американской ассоциации сердца при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ нет ограничений для использования ни ИАПФ, ни АРА [238].

На основании двух больших мета-анализов РКИ, в которых сравнивалась эффективность ИАПФ и АРА в плане влияния на прогноз у больных ИБС без ХСН и пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, мы сделали выбор в пользу ИАПФ [125, 181]. Именно ИАПФ обеспечивали снижение риска общей и сердечно-сосудистой смертности у данных категорий больных в отличие от АРА, при использовании которых снижался только риска инсульта.

Внутри класса ИАПФ мы решили сравнить в комбинации с амлодипином два препарата (эналаприл, периндоприл) в отсутствие доказательной базы вообще по данному классу в лечении ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в плане снижения риска смертельных исходов. Но эналаприл один из самых исследованных препаратов при

ХСН с низкой ФВ ЛЖ, обеспечивающий улучшение прогноза, а периндоприл у больных пожилого возраста при ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ обеспечивал снижение риска госпитализаций [72, 76].

Одним из важных вопросов, который решался в диссертационном исследовании, была проблема возможности использования фиксированной комбинации ИАПФ и антагониста кальция без титрации дозы ИАПФ у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в условиях множественной коморбидной патологии.

Хорошо известно, что фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов при АГ без ХСН обеспечивают более выраженный эффект снижения АД, удержания на терапии за счет увеличения приверженности к лечению, и, как следствие, улучшение прогноза [69, 227, 240].

В нашем исследовании мы специально оценивали и контролировали приверженность к лечению обеих стратегий, чтобы исключить ее влияние на выбор антигипертензивной терапии.

У больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при наличии АГ в доступной литературе нами не было найдено исследований, в которых бы фиксированная антигипертензивная терапия не отменялась или назначалась со старта.

Мы предположили, что у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и АГ с исходно повышенным АД применение комбинации ИАПФ и амлодипина, как в фиксированной, так и свободной комбинации, в подобранных дозировках с учетом уровня АД, не приведет к неблагоприятным гемодинамическим реакциям, а быстрое достижение целевого уровня АД может обеспечить улучшение прогноза уже через месяц лечения, как это было показано в большом РКИ VALUE [133].

В ходе проведенного исследования было обнаружено, что при высокой приверженности к лечению стратегия выбора антигипертензивной терапии в виде фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ более предпочтительна у 90% больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ и ИБС в сочетании с ХОБЛ.

Преимущества фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ были связаны с тем, по нашим данным, что метод титрации стал причиной замедления достижения целевого уровня АД, что привело к торможению положительной динамики и течения ХСН и других коморбидных состояний: ХОБЛ, ХБП.

Наглядным примером корректности нашего вывода может быть ситуация с развитием неконтролируемой АГ, при которой назначение 2 антигипертензивных препаратов не обеспечивает достижение целевых диапазонов АД, что может привести либо к развитию ХСН, либо к ее прогрессированию, как показано в наблюдательном исследовании N. Conrad и соавт. [75].

Кроме того, у больных с неконтролируемой АГ или, можно предположить, как в нашем исследовании, при замедлении достижения целевого АД, увеличивается риск развития терминальной ХБП на 25%, риск сердечно-сосудистых событий на 24% в сравнении с больными с контролем АД, что было продемонстрировано в ретроспективном наблюдательном исследовании J.J. Sim и соавт. [208].

Вторым важным фактором, обеспечивающим преимущество фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ, стало выявление при использовании эналаприла по СМАД негативных гемодинамических эффектов, связанных преимущественно с его фармакологическими свойствами, таких как, чрезмерное избыточное снижение САД в ночное время, увеличение индекса гипотонии и вариабельности САД и ДАД ночью и компенсаторное увеличение среднесуточной, средненочной ЧСС и ЧСС в утренние часы.

В большом обзоре R.D. Feldman и соавт. было подтверждено, что и внутри класса могут быть значительные различия действия препаратов, например, при сравнении нифедипина и амлодипина, или при сравнении ацебутолола с наличием

симпатомиметической активности и метопролола сукцината, гидрохлоротиазида и хлорталидона, и другие [101].

Обсуждая негативные гемодинамические эффекты эналаприла, еще в 1985 году у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ были описаны эпизоды тяжелой гипотензии, как эффект первой дозы [70]. В настоящее время в экспериментальных исследованиях при определенных условиях (этаноловый тест) эналаприл также проявляет выраженные гипотензивные реакции даже с острым ухудшением фильтрационной функции почек, влияя на модуляцию синтеза оксида азота [92, 161].

Возможно из-за «маскированных» негативных гемодинамических реакций эналаприла в РКИ у пожилых больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ данный препарат в течение 12 месяцев приема в сравнении с плацебо не улучшал клиническое состояние больных, не влиял на толерантность к физическим нагрузкам, не обеспечил регресс ГЛЖ и не проявлял вазопротективный эффект [142].

Более того, даже короткие эпизоды тяжелой гипотензии АД, особенно с брадикардией, у части больных ХСН могут привести к острому повреждению миокарда и почек [91].

В большом корейском регистре была выявлена J-образная зависимость риска общей и сердечно-сосудистой смерти от уровня ДАД [141]. У женщин, у больных с СД 2 типа, ДАД даже в диапазоне 60-69 мм рт.ст. может негативно влиять на прогноз.

Аналогичные данные были получены и в отношении риска развития терминальной ХБП в зависимости от уровня АД [209].

В нашем исследовании мы продемонстрировали закономерный порочный круг: замедление достижения целевого уровня АД и негативные гемодинамические эффекты эналаприла привели к торможению улучшения течения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, что, в свою очередь, привело к более медленному регрессу поражений, как правых, так и левых отделов сердца, замедлению улучшения

бронхиальной проходимости и фильтрационной функции почек, снижению выраженности вазопротективного эффекта.

Такой континуум, как в нашем исследовании, так и по литературным данным, объясняется статистически значимыми взаимосвязями Nt-proBNP, как маркера тяжести ХСН, с ДД ЛЖ и ПЖ, ОФВ1, СКФ, индексом САVI1 [58, 228, 235].

Можем ли мы предложить фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ, как предпочтительную, для всех больных ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ и АГ? Скорее всего нет. В зависимости от коморбидной патологии многие исследователи выделяют определенные фенотипы ХСН, механизмы развития которых в этих условиях еще предстоит изучить: например, при ожирении, когда концентрация Nt-proBNP в норме, а симптомы недостаточности кровообращения нарастают, при анемии, остеопорозе, саркопении и других состояниях [205, 230].

## ВЫВОДЫ

1. При высокой приверженности к лечению стратегия выбора антигипертензивной терапии в виде фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ более предпочтительна у 90% больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ и ИБС в сочетании с ХОБЛ, и характеризуется более выраженной динамикой улучшения течения недостаточности кровообращения, диастолических свойств ЛЖ и снижения концентрации Nt-proBNP.

2. Отмена титрации дозы ИАПФ при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных ХСН на фоне АГ, ИБС и бронхообструктивного синдрома в отличие от применения свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ исключает замедление наступления антигипертензивного эффекта, а выбор ИАПФ периндоприла в сравнении с эналаприлом предупреждает чрезмерное избыточное снижение САД в ночное время, увеличение индекса гипотонии и вариабельности САД и ДАД ночью и компенсаторное увеличение среднесуточной, средненочной ЧСС и ЧСС в утренние часы.

3. Замедление позитивной динамики течения ХСН на фоне приема эналаприла и амлодипина ассоциировано с менее выраженной динамикой улучшения бронхиальной проходимости и фильтрационной функции почек у больных ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ.

4. Применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина обеспечило более выраженный регресс структурно-функциональной перестройки, как левых, так и правых отделов сердца: динамика изменений левых отделов сердца характеризовалась более выраженным улучшением диастолических свойств ЛЖ, уменьшением ГЛЖ, правых отделов – более выраженной коррекцией ДД ПЖ и снижением срДЛА.

5. Вазопротективный эффект фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина характеризовался более выраженным уменьшением истинной жесткости артерий, восстановлением их эластичности и податливости, что сопровождалось более выраженным подавлением коллагенообразования в тканях, в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обеспечения благоприятной динамики течения недостаточности кровообращения и коморбидной патологии больным ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ, ИБС и ХОБЛ не следует менять антигипертензивную терапию, в структуру которой входит ИАПФ - периндоприл и антагонист кальция дигидропиридинового ряда - амлодипин.

2. При ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ, ИБС и ХОБЛ больным не следует отменять фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина и переходить на свободную комбинацию с целью титрации дозы ИАПФ, поскольку метод титрации замедляет наступление антигипертензивного эффекта, что, в свою очередь, тормозит позитивную динамику недостаточности кровообращения, бронхиальной обструкции, ХБП.

3. Для исключения негативных гемодинамических эффектов эналаприла в структуре лечения больных ХСН на фоне АГ и множественной коморбидной патологии рекомендуется проводить СМАД через 2-4 недели от начала терапии.

## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Ш.А. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: факторы риска и лёгочная реабилитация / Ш.А. Абдуллаев, С.М. Шукурова, Ш.Ш. Почоджанова // Вестник Авиценны. -2013. -№ 2 (55). - С.160-166.
2. Акрамова, Э.Г. Комплексное ультразвуковое и функциональное исследование сердечно-сосудистой системы при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Акрамова Эндже Гамировна -М. - 2014.
3. Алмазов, В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова и др. // Кардиология. - 2001. - № 5.-С.26-29.
4. Арутюнов, Г.П. Бета-блокаторы и сердечная недостаточность / Г.П. Арутюнов //Сердечная недостаточность. - 2002.-Т.3.- № 1.-С.27.
5. Арутюнов, Г.П. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными болезнями легких/ Г.П. Арутюнов, М.И.Корсунская, Т.К.Чернявская, А.А. и др. // Терапевтический архив. - 2000. - № 10.- С. 52.
6. Бартош-Зеленая, С.Ю. Возможности эхокардиографии в оценке правых камер сердца в норме и при очаговом поражении миокарда/ С.Ю. Бартош-Зеленая, В.И. Новиков, О.А. Гусева// Вестник СПбГУ. -2013.-№ 11(2).- С.28-46.
7. Бородина, М. А. О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких / М. А. Бородина, Л.А. Мерзликин, В.В. Щетинин и др. // Пульмонология. -2003. -№ 3. -С.120-124.
8. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легких, крови и Всемирной организации здравоохранения. - М., Пульмонология. - 1996. - С.161.
9. Будневский, А.В., Малыш Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний/ А.В. Будневский,

Е.Ю. Малыш// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2016.- Т. 15. № 3.- С. 69-73.

10. Ватутин, Н.Т. Психосоматические аспекты коморбидной патологии: хроническая сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких/ Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова //Архивъ внутренней медицины.-2016. -Т. 6. № 1. - С. 52-53.

11. Ватутин, Н.Т. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Н. Шевелек, В.В. Адаричев // Сердечная недостаточность. -2010. -№ 2 -С.95-106.

12. Визель, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких современные подходы к терапии/ А.А. Визель, И.Ю. Визель, Е.А. Бакунина// Медицинский совет. -2016. -№ 15.- С. 6-10.

13. Гайнитдинова, В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением/ В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев, Л.А. Шарафутдинова, Д.У.Аллабердина// Современные проблемы науки и образования.- 2015.- № 2.- С. 52.

14. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина - М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. - С.100

15. Губкина, В.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность у пожилых/ В.А. Губкина, В.И.Трофимов, Л.Н. Цветкова и др. //Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. -2016.- Т. 23. № 2. - С. 11-15.

16. Гутор, С.С. Молекулярные маркеры послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией./ С.С. Гутор// Сборник статей по материалам Международной 69-й научной итоговой студенческой конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова под реакцией академика РАМН В.В. Новицкого, член. корр. РАМН Л.М. Огородовой./ Томск.- 2010. - С. 293-295.

17. Джамолова, Р.Д., Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы/ , Р.Д. Джамолова Ф.И. Ниязов, Х.Ш. Мирзоев // Вестник Авиценны.- 2014.- № 1 (58). - С. 139-143.

18. Заремба, Е.Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития ишемической болезни сердца/ Е.Ф. Заремба, М.И. Федечко // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. -2014.- № 1 (35).- С. 40-44.

19. Калинина, Е.П. Особенности нарушения иммунной системы при хроническом бронхите и методы иммунокоррекции / Е.П. Калинина, Г.И. Цывкина, Т.П. Герасименко // Новые технологии восстановительного лечения наиболее распространенных неинфекционных заболеваний: сб. науч. тр. / Владивосток. НИИ МКВЛ - ВФ ДНЦ ФПД СО РАМН. 2002. - С.76-85.

20. Кароли, Н.А. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких с наличием и в отсутствие ишемической болезни сердца. / Н.А.Кароли , Г.Р.Долишняя , А.П.Ребров //Кардиология. -2013.- № 7.- С. 56-61.

21. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: автореф. дисс. д-ра мед. наук: 14.00.05 / Кароли Нина Анатольевна. - Саратов. 2007.

22. Кириченко, А.А. Сартаны и проблема коморбидности./ Кириченко, А.А.// РМЖ. -2018. -Т. 26. № 1-2. - С. 110-114.

23. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). диагностика, профилактика и лечение./ В.Ю. Мареев, И.В.Фомин, Ф.Т. Агеев, Ю.Л.Беграмбекова, Ю.А. Васюк, А.А.Гарганеева, Г.Е.Гендлин, М.Г. Глезер, С.В. Готье, Т.В.Довженко, Ж.Д. Кобалава, Н.А. Козиолова, А.В.Коротеев, Ю.В. Мареев, А.Г. Овчинников., Н.Б.Перепеч, Е.И. Тарловская, А.И. Чесникова, А.О. Шевченко, Г.П.Арутюнов и др.// Кардиология. -2018. - Т. 58. № S6.- С. 8-158.

24. Лапицкий, Д.В. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска поражения сердечно-сосудистой системы./ Д.В. Лапицкий, А.Н. Ряполов, Р.Ф. Ермолкевич и др.// Военная медицина.- 2014. -№ 4 (33).- С. 50-58.

25. Лещенко, И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемные вопросы клинической эпидемиологии, факторов риска и базисной терапии (обзор литературы)/ И.В. Лещенко, И.И. Баранова // Consilium Medicum. -2016. -Т. 18. № 11.- С. 8-18.

26. Логинова, И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как предиктор неблагоприятного прогноза хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии/ И.Ю.Логинова, О.В. Каменская , А.М. Чернявский , В.В.Ломиворотов // Пульмонология. 2016. Т. 26. № 6. С. 694-700.

27. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО, РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр)/ В.Ю.Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др.// Сердечная недостаточность. 2013. – т.14. – №7(81). – С.370-472;

28. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. -2010. -Т.11. -№ 1. -С.3-62.

29. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в россии и пути ее преодоления / С.И. Овчаренко// Пульмонология. - 2011. -№ 6. -С. 69-72.

30. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертонией: оценка лечебного эффекта индапамида пролонгированного действия./ С.И. Овчаренко, Т.Е.Морозова, З.Н.Нерсесян// Терапевтический архив.- 2015. -Т. 87.- № 8.- С. 44-50.

31. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертонией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции./ С.И. Овчаренко, З.Н, Нерсесян, Т.Е.Морозова // Пульмонология. - 2015. -Т. 25. -№ 5.- С. 561-565.

32. Руководство по использованию прибора VaSera VS-1000. -2003; -138с.

33. Рябова, А.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля: проблемы диагностики и лечения/ А.Ю. Рябова, Е.С. Пластинина, О.А. Пономарева, Н.В. Шелобанова., М.М.Шашина, //Вестник современной клинической медицины.- 2016. -Т. 9.- № 1.-С. 79-83.

34. Токмачев, Р.Е. Коморбидные нозологии: хроническая сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких, особенности течения / Р.Е. Токмачев, Е.С. Дробышева, Е.В. Токмачев, Е.С. Овсянников// Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.- 2016. -№ 65.- С. 105-108.

35. Хамаева, А.А. Особенности пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. / Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. Сборник материалов II межрегиональной конференции. Под ред. Ф.И.Белялова./ А.А. Хамаева // Иркутск-2008. - С. 73.

36. Царев, В.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и пульмогенная артериальная гипертензия/ В.П. Царев, А.В. Сушкевич // Медицинский журнал.- 2017. -№ 2 (60). -С. 52-58.

37. Черешнев, В. А. Системное воспаление - миф или реальность? / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // Вестник Российской академии наук. - 2004. - Т.74. - № 3. - С.219-227.

38. Чичерина, Е.Н. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом / Е.Н. Чичерина, В.В. Шипицина, С.В. Малых // Пульмонология. - 2003. - №6. - С.97-102.

39. Чучалин, А.Г.Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы/ А.Г. Чучалин//РМЖ. -2008.- Т.16. -№ 2.- С. 58-64.;

40. Швец Д.А., Поветкин С.В. Функциональное состояние правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016;3:62- 71.

41. Шпагин, И.С. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности / И.С. Шпагин, О.С. Котова, Т.И. Поспелова, О.Н. Герасименко, Л.А. Шпагина, М.А. Ермакова //Вестник современной клинической медицины.- 2016. -Т.9. -№ 4.-С.56-65.

42. 2007 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) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et. al. // J. Hypertens. - 2007. - Vol.25. - P.1105-1187.

43. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal. -2016. –Vol. 37(1). – P.67–119.

44. Abdul-Rahim, AH, Perez A.C, MacIsaac RL, et al. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials. / A.H. Abdul-Rahim, A.C. Perez, R.L. MacIsaac, et al.// Eur Heart J.-2016.- Vol.38(10).-P.742-750.

45. Abhayaratna, W. Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients  $\geq$  65 years of age / W. Abhayaratna, M. Barnes, M. O'Rourke // Am J Cardiol. - 2006. - Vol.98. - P.1387-1392.

46. Adesanoye, D.T. Does Cardiovascular Comorbidity Influence the Prescribing of Bronchodilators in Chronic Obstructive Pulmonary Disease?/ D.T. Adesanoye , C.J. Willey //Ann Pharmacother.- 2017. Vol.51, №10. P.855-861.

47. Adir, Y. Pulmonary hypertension associated with chronic obstructive lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis./ Y. Adir, S. Harari . //Curr Opin Pulm Med.- 2014. –Vol.20, №5.P.414-20.

48. Adrish, M. Significance of NT-pro-BNP in acute exacerbation of COPD patients without underlying left ventricular dysfunction./ M. Adrish , V.B. Nannaka , E.J. Cano et al. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. -2017.-Vol.12.P.1183-1189.

49. Airflow obstruction was associated with elevation of brachial-ankle pulse wave velocity but not ankle-brachial index in aged patients with chronic obstructive pulmonary

disease / R Chen, W He, K Zhang et al. // *Atherosclerosis*. - 2015. - Vol.6, №1. - P.135-140.

50. Akhtar, F. The Effect of Thiazide Diuretics on Blood Lipid Profile in Hypertensive Adults: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials./F. Akhtar, F. Khalid, H. Wang et al.// *Cureus*.- 2018.-№10(5) P.26-51.

51. Aljaafareh, A. Risk of cardiovascular events after initiation of long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive lung disease: A population-based study./ A. Aljaafareh , J.R. Valle , Y.L. Lin , et al. //SAGE Open Med.- 2016

52. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients / A. Boussuges, P. Rossi, M. Gouitaa, E. Nussbaum // *Clin. Physiol. Funct. Imag.* - 2007. - Vol.27. - P.284-290.

53. An in vitro reconstitution system to address the mechanism of the vascular expression of the bradykinin B1 receptor in response to angiotensin converting enzyme inhibition. / C Roy, E. Marceau, L. Gera, F. Marceau // *Vascul Pharmacol.* - 2012. - Vol.19, №57, №1. - P.15-23.

54. Andreas, S. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease / S. Andreas, S. D. Anker, P. D. Scanlon et al. // *Chest*. - 2005. - Vol.128, №5. - P. 3618-3624.

55. Andrew, S. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate./ S. Andrew. A. Stevens, Christopher H. Schmid et al.//*Ann Intern Med*.- 2009.-Vol.150, №9. P.604-12.

56. Arterial stiffness measured via carotid femoral pulse wave velocity is associated with disease severity in COPD / H. Cinarka, S. Kayhan, A. Gumus et al. // *Respir Care*. - 2014. - Vol.59, №2. - P.274-280.

57. Assessment of arterial stiffness in chronic obstructive pulmonary disease by a novel method: cardio-anklevascular index / A.C. Aykan, T. Gökdeniz, F. Boyacı, et al. // *Herz*. - 2014. - Vol.39, №7. - P.822-827.

58. Ates, H. Choice of marker for assessment of RV dysfunction in acute pulmonary embolism : NT-proBNP, pulmonary artery systolic pressure, mean arterial

pressure, or blood pressure index./ H. Ates , I. Ates , H. Kundi , F.M. Yilmaz .// Herz.- 2017- Vol.42, №8.P.758-765.

59. Batura-Gabryel, H. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases «cardiopulmonary continuum». / H. Batura-Gabryel , M. Grabicki .// Pneumonol Alergol Pol.- 2014.-Vol.82,№6.P.59-60.

60. Bhatt, S.P.  $\beta$ -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations./ S.P. Bhatt , J.M. Wells , G.L. Kinney et al. // Thorax.-2015.

61. Björk, J. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmö study cohort. / J.Björk , A. Grubb, G. Sterner, et al.// Scand J Clin Lab Invest.- 2011.-Vol. 71.P. 232-239.

62. Blake, G.J. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes / G.J. Blake, P.M. Ridker // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol.41, №4. - P.37-42.

63. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C.A. Emdin, A. Kiran et al. // Lancet. - 2016. - Vol.5 №387 (10022). - P.957-967.

64. Brown, J.P. Chronic obstructive pulmonary disease comorbidities./ J.P. Brown, C.H. Martinez . // Curr Opin Pulm Med.- 2016-Vol.22, №2-P.11-38.

65. Camiciottoli, G. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease./ G. Camiciottoli , F. Bigazzi, C. Magni , et al.// Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.- 2016-Vol.11.P.2229-2236.

66. Campo, G. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management./ G. Campo , R. Pavasini , M. Malagù et al.// Cardiovasc Drugs Ther.- 2015.Vol.29,№2.- P.147-57.;

67. Carson, P.E. The Hospitalization Burden and Post-Hospitalization Mortality Risk in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the I-PRESERVE Trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction)./ P.E. Carson , I.S. Anand , S. Win , et al. //JACC Heart Fail.- 2015.- Vol.3(6).P.429-441.

68. Chandy, D. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. / D. Chandy, W.S. Aronow, M. Banach // *Integr Blood Press Control.*- 2013.-№6.-P.101–109.

69. Chowdhury, R. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences./ Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al.// *Eur Heart J.*- 2013.-Vol.34(38)P.2940-8.

70. Cleland, J.G. Severe hypotension after first dose of enalapril in heart failure. / J.G. Cleland, H.J. Dargie, H. McAlpine, et al.// *Br Med J (Clin Res Ed).*- 1985.Vol.291(6505).P.1309–1312.

71. Cleland, J.G. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study./ J.G. Cleland , J. Taylor , N. Freemantle , et al. // *Eur J Heart Fail.*-2012- Vol.14,№5.P.487-94.

72. Cleland, J.G. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study./ J.G. Cleland , M. Tendera , J.Adamus , et al. // *Eur Heart J.*- 2006.- Vol.27(19).P.38-45.

73. Clodi, M. A comparison of NT-proBNP and albuminuria for predicting cardiac events in patients with diabetes mellitus./ M. Clodi, M. Resl , S. Neuhold , et al.// *Eur J Prev Cardiol.*-2012.- Vol.19(5), №9.-P.44-51.

74. Cohn, J.N. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. / J.N. Cohn , S. Ziesche , R. Smith , et al. // *Circulation.*-1997-Vol.96(3), №8.-P.56-63.

75. Conrad, N. Diagnostic tests, drug prescriptions, and follow-up patterns after incident heart failure: A cohort study of 93,000 UK patients./ N. Conrad, A. Judge, D. Canoy, et al.// *PLoS Med.*-2019;Vol.16(5) .

76. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.*-1987.-Vol.316, №23.-P.-29-35.

77. Corrao, S. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities./ S. Corrao , G. Brunori, U. Lupo , et al.//Eur Respir Rev.-2017.-Vol.26(145).

78. Covar, R.A. Medications as asthma triggers./ R.A. Covar , B.A. Macomber , S.J. Szefer . // Immunol Allergy Clin North Am.-2005.-Vol.25, №1.-P.69-90.

79. Cuttica, M.J. Pulmonary artery to aorta ratio is associated with cardiac structure and functional changes in mild-to-moderate COPD. / M.J. Cuttica , S.P. Bhatt , S.R. Rosenberg , et al. //Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017.-№12.-P.1439-1446.

80. Davis, B.R. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial./ B.R. Davis, J.B. Kostis, L.M. Simpson, et al.// Circulation.-2008.-Vol.118,№22.P.2259–2267.

81. de Miguel Díez, J. The association between COPD and heart failure risk: a review./ de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R.//Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.-2013.-№8.-P.305-12.

82. de Miguel-Díez, J. Influence of COPD on outcomes of patients hospitalized with heart failure: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Database (2001-2015)/ J. de Miguel-Díez , A. López-de-Andrés , V. Hernández-Barrera , et al// Int J Cardiol.- 2018.

83. Del Ry, S. C-type natriuretic peptide and its relation to non-invasive indices of left ventricular function in patients with chronic heart failure / S. Del Ry, M. Maltinti, M. Cabiati et al. // Peptides. - 2008. - Vol.29. - № 1. - P.79-82.

84. Di Tano G. Differences among beta-blockers for the treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease./G. Di Tano, S. Frattini, S. Pirelli.//G Ital Cardiol (Rome).-2011.-Vol.12,№9.-P.88-95;

85. Dicipinigaitis, P.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / P.V. Dicipinigaitis // Chest. - 2006 - Vol.129 №1. - P.169-173.

86. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial / M Lainscak, M Podbregar, D Kovacic et al. // *Respir Med.* - 2011. - Vol.105, №1. - P.44-49.

87. Dobre, D. Heart rate: a prognostic factor and therapeutic target in chronic heart failure. The distinct roles of drugs with heart rate-lowering properties./ D. Dobre , J.S. Borer , K. Fox , et al. // *Eur J Heart Fail.*- 2014.- Vol.16,№1.-P.76-85.

88. Dong, Y.H. et al., Comparative Cardiovascular and Cerebrovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study 4. / Y.H. Dong , C.H. Chang , J.J. Gagne , et al // *Pharmacotherapy.* -2016.- Vol.36(1).-P.26-37.

89. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* -1993.- 342(8875):821-8.

90. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility / M. Failla, A. Grappiolo, S. Carugo et al. // *J Hypertens* - 1997. - Vol.15(12). - P.1659-1664.

91. Egan, B.M. Low Blood Pressure Is Associated With Greater Risk for Cardiovascular Events in Treated Adults With and Without Apparent Treatment-Resistant Hypertension./ B.M. Egan, B. Kai, C.S. Wagner, et al.// *J Clin Hypertens (Greenwich).*-2017.-Vol.19(3).-P.241–249.

92. El-Mas, M.M. Cardiovascular autonomic modulation by nitric oxide synthases accounts for the augmented enalapril-evoked hypotension in ethanol-fed female rats./M.M. El-Mas, A.A . Abdel-Rahman. // *Alcohol.* -2013.-№47(4).-P.339–346.

93. Eroglu, S.A. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients./ S.A. Eroglu, H. Gunen, H.I. Yakar et al. // *J. Thorac Dis.*-2019.-Vol.11,№4.-P.1379-1386.

94. Erbsoll, M. Early diastolic strain rate in relation to systolic and diastolic function and prognosis in acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study./M. Erbsoll, M.J. Andersen, N. Valeur et al. // *Eur. Heart J.*-2014.- Vol.35,№10.P.48-56.

95. Ettehad, D. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis./D. Ettehad, C.A. Emdin, A. Kiran, et al. //Lancet.-2015.

96. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // Eur. Heart J. - 2006. - Vol.27, № 21. - P.2588-2605.

97. Expression levels of surfactant-associated proteins and inflammation cytokines in serum and bronchoalveolar lavage fluid among coal miners: a case-control study / Y. Zhou, H. Wang, J. Xing et al. // J. Occup. Environ Med. – 2014. - Vol.56, №5. - P.484-488.

98. Fabbri, L. M. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe, K.F. Rabe // Eur. Respir J. - 2008. Vol. 31. P.204-212.

99. Farrel, R. J. Endoscopy in inflammatory bowel disease / R. J. Farrel, M. A. Peppercorn // Kirsner's inflammatory bowel disease, Ed. by R. B. Sartor, W. Sandborn. Saunders. - 2004. - P.380-398.

100. Feary, J.R. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care./ J.R. Feary , L.C. Rodrigues , C.J. Smith , et al. //Thorax.-2010.- Vol.65,№11.-P.56-62;

101. Feldman, R.D. Intraclass differences among antihypertensive drugs./ R.D. Feldman, Y. Hussain, L.M. Kuyper, et al.//Annu Rev Pharmacol Toxicol.-2015.- Vol.55,№3.P.33-52.

102. Fihn, S.D. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons./ Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al.//J Am Coll Cardiol.-2014.-Vol.64.P.29-49.

103. Fihn, S.D. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*./S.D. Fihn, J.M. Gardin, J. Abrams, et al. // *J Am Coll Cardiol*.-2012.- Vol.126,.P.97-137.

104. Fox, K. 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./K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino et al.// *Eur Heart J*.-2006.- Vol.27,№11.-P.1341-1381.

105. Fox, K.M. European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPAstudy)/K.M. Fox.// *Lancet*.-2003.-Vol.362

106. Girouard, C. Effect of contraindicated drugs for heart failure on hospitalization among seniors with heart failure: A nested case-control study./C. Girouard, J.P. Grégoire, P. Poirier, J. Moisan//*Medicine*.-2017.-Vol.96,№9.P.39-62.

107. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2013

108. Godfraind, T.J. Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy./T.J. Godfraind.//*Cardiovasc Pharmacol Ther*.-2014.- Vol.19,№6.P.501-15

109. Grande, D. Heart failure and kidney disease / D. Grande, M.I. Gioia,P. Terlizese, M. Iacoviello // *Adv Exp Med Biol*. -2018. - № 1067. - P. 219-238.

110. Griffo, R. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a

multicentre Italian survey./ R. Griffo, A. Spanevello, P.L. Temporelli et al.//Eur J Prev Cardiol.-2017.-Vol.24,№6.-P.567-576.

111. Gromadziński, L. NT-proBNP in the Prognosis of Death or Need for Renal Replacement Therapy in Patients with Stage 3-5 Chronic Kidney Disease./L. Gromadziński, B. Januszko-Giergielewicz, K. Czarnacka, P. Pruszczyk. //Cardiorenal Med.-2019.-Vol.9,№2.-P.125-134.

112. Grubb, A. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate using seven assays standardized to the international calibrator./A. Grubb, M. Horio, L.O. Hansson et al.//Clin Chem-2014.-№60.-P.974 - 986.

113. Güder, G. Comorbidity of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: more than coincidence./G. Güder, F.H. Rutten.//Curr Heart Fail Rep.-2014.-Vol.11,№3.-P.37-46.

114. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // European Journal of Heart Failureeurjhj.oxfordjournals.org Eur J Heart Fail. - 2012. - Vol.14,№8. - P.803-869.

115. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography /L.G. Rudski, W.W. Lai, J. Afilalo et al. // J Am Soc Echocardiogr. - 2010. - Vol.23, №7. - P.685-713.

116. 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 / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino et al. // Eur Heart J - 2006. - Vol.27(11). - P.1341-1381.

117. Guo, X.T. Pulmonary vascular remodeling is prior to the increase in pulmonary hypertension of chronic obstructive pulmonary disease./ X.T. Guo, Y.C. Fan, B.W. Hao et al.//Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.-2018.-Vol.41,№6.-P.478-484.

118. Gupta, K.K. Prevalence of pulmonary artery hypertension in patients of chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with stages of chronic obstructive pulmonary disease, exercising capacity, and quality of life./K.K. Gupta, B. Roy, S.C. Chaudhary et al./J Family Med Prim Care.-2018.-Vol.7,№1.-P.53-57.

119. Hawkins, N.M. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland./ N.M. Hawkins, P.S. Jhund, C.R. Simpson et al. //Eur J Heart Fail.-2010.-Vol.12,№1.-P.17-24.

120. Hawkins, N.M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists./ N.M. Hawkins, M.C. Petrie, M.R. Macdonald.//J Am Coll Cardiol.-2011.-Vol.57,№21.-P.27-38;

121. Hawkins, N.M. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial./ N.M. Hawkins, M.R. Macdonald, M.C. Petrie et al.//Eur J Heart Fail.-2009.-№11.-P.684-690.

122. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / N.M. Hawkins, M.C. Petrie, P.S. Jhund et al. // Eur J Heart Fail. - 2009 – Vol.11, №2.- P.130-139.

123. Herrin, M.A. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD./ M.A. Herrin, L.C. Feemster, K. Crothers et al.//Chest.-2013.-Vol.143,№5Ю-P.1312-1320.

124. Hill, K. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care./K. Hill, R.S. Goldstein, G.H. Guyatt et al.//Can Med Assoc J.-2010.-Vol.182.-P.673–678.

125. Hoang, V.1, Alam M2, Addison D2, et al. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers in Coronary Artery Disease without Heart Failure in the Modern Statin Era: a Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials./V. Hoang, M. Alam, D. Addison et al.//Cardiovasc Drugs Ther.-2016.-Vol.30,№2.-P.89-98.

126. Impact of  $\beta$ -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y. Kubota, K. Asai, E. Furuse et al. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2015. - Vol.5, №10 - P.515-523.

127. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study / R.G. Barr, S. Mesia-Vela, H.M. John et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - Vol.176. - P.1200-1207.

128. Inker, L.A. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD./L.A. Inker, B.C. Astor, C.H. Fox.//*Am J Kidney Dis.*-2014.-Vol.63(5),№7.-P.13-35.

129. Inoue, Y. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or Cor pulmonale / Y. Inoue, T. Kawayama, T. Iwanaga // *Intern Med.* - 2009. - Vol.48. - P.503-512

130. Iorio, A. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study./ A. Iorio, M. Senni, G. Barbati et al.//*Eur J Heart Fail.*-2018.

131. Jabbour, A. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial./ A. Jabbour, P.S. Macdonald, A.M. Keogh et al.//*J Am Coll Cardiol.*-2010.-Vol.55.-P.1780-1787

132. Jessup, M. Medical progress: heart failure / M. Jessup, S. Brozena // *N Engl J Med.* - 2003. - Vol.348: - P.2007-2018.

133. Julius, S. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial./S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber et al.// *Lancet.*-2004.-Vol.363(9426),№20.-P.22-31.

134. Kanorskii, S.G. Comparison of Verapamil and Amlodipine for Treatment of Chronic Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Hypertensive Disease./S.G. Kanorskii, A.F. Sereda.// *Kardiologiya.*-2016.-Vol.56,№12.P.27-32.

135. Kaparianos. A. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory

distress syndrome./A. Kaparianos, E. Argyropoulou.//Curr Med Chem.-2011.-Vol.18,№23.-P.6-15.

136. Kaparianos, A. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome / A. Kaparianos, E. Argyropoulou // Curr Med Chem. - 2011. - Vol.18, №23. - P.3506-3515.

137. Kardos, P. Randomized controlled trials and real-world observational studies in evaluating cardiovascular safety of inhaled bronchodilator therapy in COPD./P. Kardos, S. Worsley, D. Singh et al.//Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.-2016.-№11.-P.2885-2895.

138. Karger, A.B. Novel Filtration Markers for GFR Estimation./A.B. Karger, L.A. Inker, J. Coresh et al.//EJIFCC.-2017.-Vol.28,№4.-P.277–288.

139. Kaszuba, E. Heart failure and levels of other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Swedish population: a register-based study./E. Kaszuba, H. Odeberg, L. Rastam, A. Halling.//BMC Res Notes.-2016.-Vol.12,№9.-P.215.

140. Kaysoydu, E. Factors related to microalbuminuria in patients with chronic obstructive pulmonary disease./E. Kaysoydu, S. Arslan, G. Yıldız, F. Candan.//Adv Clin Exp Med.-2014.-Vol.23,№5.-P.749-55.

141. Kimm, H. The J-curve between Diastolic Blood Pressure and Risk of All-cause and Cardiovascular Death./H. Kimm, Y. Mok, S.J. Lee et al.//Korean Circ J.-2016.-Vol.48,№1.-P.36–47.

142. Kitzman, D.W. A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility./D.W. Kitzman, W.G. Hundley, P.H. Brubaker et al.//Circ Heart Fail.-2010.-Vol.3,№4.-P.477–485.

143. Kohli, P. The effect of emphysema on readmission and survival among smokers with heart failure./P. Kohli, P.V. Staziaki, S.A. Janjua et al.//PLoS One.-2018.-Vol.13,№7.-P.13-76.

144. Konstam, M.A. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial./M.A. Konstam, J.D. Neaton, K. Dickstein et al.//Lancet.-2009.-Vol.374.

145. Krum, H. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT./H. Krum, P. Carson, C. Farsang et al.//Eur J Heart Fail.-2004.-Vol.6(7),№9.-P.37-45.

146. Kubota, Y. Impact of  $\beta$ -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease./ Y. Kubota, K. Asai, E. Furuse et al.//Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.-2015.-Vol.10,№5.-P.15-23.

147. Labaki, W.W. NT-proBNP in stable COPD and future exacerbation risk: Analysis of the SPIROMICS cohort./W.W. Labaki, M. Xia, S. Murray et al.// Respir Med.-2018.-Vol.140.-P.87-93.

148. Lai, C.C. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the risk of pneumonia and severe exacerbations in patients with COPD./ C.C. Lai, Y.H. Wang, C.Y. Wang et al.//Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.-2018.-Vol.13.-P.867-874.

149. Lainscak, M. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial./M. Lainscak, M. Podbregar, D. Kovacic et al.//Respir Med.-2011.-Vol.105.-P.44-49.

150. Lam, P.H. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial./ P.H. Lam, D.J. Dooley, G.C. Fonarow et al.// Eur J Heart Fail.-2018.-Vol.20,№2.-P.359-369.

151. Lelli, D. Hemoglobin Concentration Influences N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Levels in Hospitalized Older Adults with and without Heart Failure./D. Lelli, R. Antonelli Incalzi, C. Pedone.//J Am Geriatr Soc.-2017.-Vol.65,№11.-P.2369-2373.

152. Lipworth, B. Underuse of  $\beta$ -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease./B. Lipworth, D. Skinner, G. Devereux et al.// Heart.-2016.-Vol.102,№23.-P.1909-1914.

153. Lund, L.H. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction: Lessons from CHARM./L.H. Lund.//Card Fail Rev.-2018.-Vol.4,№2.-P.70-72.

154. Maak, C.A. Should acute treatment with inhaled beta agonists be withheld from patients with dyspnea who may have heart failure?/C.A. Maak, J.A. Tabas, D.E. McClintock.//J Emerg Med.-2011.-Vol.40,№2.-P.35-45;

155. Macchia, A. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD./A. Macchia, J.J. Rodriguez Moncalvo et al.//Eur Respir J.-2012.-Vol.39,№1.-P.1-8.

156. Magulski, R. Chemistry and pharmacology of Angiotensin-converting enzyme inhibitors./ R. Magulski, K. Regulska, B.J. Stanisiz et al.//Curr Pharm.-2015.-Vol.21(13),№17.-P.64-75.

157. Madamanchi, C. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure./C. Madamanchi, H. Alhosaini, A. Sumida, M.S. Runge//Int J Cardiol.-2014.-Vol.176,№3.-P.611–617.

158. Maghubina, M. Body mass index and all-cause mortality in patients with hypertension / M. Maghubina, W. Xu, S.I. Goldberg, A. Turchin // Obesity (Silver Spring). - 2015. – Vol.23 №8. - P.1712-1720.

159. Mahmoudpour, S.H. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis./ S.H. Mahmoudpour, M. Leusink, L. van der Putten et al.//Pharmacogenomics.-2013.-Vol.14,№3.-P.49-60.

160. Mancia, G. 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)./G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al.// J Hypertens.-2013.-Vol.31,№7.-P.1281-357.

161. Mansuri. A. Transient enalapril attenuates the reduction in glomerular filtration rate in prenatally programmed rats./A. Mansuri, A. Elmaghrabi, I. Alhamoud et al.//Physiol Rep.-Vol. 5, № 8.-P. 32-66.

162. Martens, C.R. The vascular endothelium in chronic kidney disease: anovel target for aerobic exercise / C.R. Martens, D.L. Kirkman, D.G. Edwards // Exerc Sport Sci Rev. - 2016. - Vol. 44, № 1. - P. 12-9.

163. Mas, S. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 genes./ S. Mas, P. Gasso, S. Alvarez et al.//Pharmacogenet Genomics.-2011.-Vol.9,№5.- P.8-31.

164. McMurray, J. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT)./J. McMurray, S. Solomon, K. Pieper et al.//J Am Coll Cardiol.-2006.-Vol.47(4).-P.26-33.

165. Melzer, A.C. Adherence to Oral Medications for Hypertension and Diabetes in Veterans with Comorbid Airflow Limitation./A.C. Melzer, J. Uman, D.H. Au.//Ann Am Thorac Soc.-2015.-Vol.12,№6.-P.831–837.

166. Mentz, R.J. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction./R.J. Mentz, J.P. Kelly, T.G. von Lueder et al.//J Am Coll Cardiol.-2014.-Vol.64(21),№22.-P.81-93.

167. Mentz, R.J. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF./R.J.Mentz, M. Fiuzat, D.M. Wojdyla et al.// Eur J Heart Fail.-2012.-Vol.14,№4.-P.395-403.

168. Mentz, R.J. The impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST Trial./ R.J. Mentz, P.H. Schmidt, M.J. Kwasny et al.//J Card Fail.-2012.-Vol.18(7),№5.-P.15-23

169. Mentz, R.J. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing (HF-ACTION)./R.J. Mentz, P.J. Schulte, J.L. Fleg et al.//Am Heart J.-2013.-Vol.165,№2.- P.19-39.

170. Messerli, F.H. Angiotensin Receptor Blockers Reduce Cardiovascular Events, Including the Risk of Myocardial Infarction./ F.H. Messerli, S. Bangalore.// Circulation.-2017.-Vol.135,№22.-P.2085-2087.

171. Messerli, F.H. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update./F.H. Messerli, S.F. Rimoldi, S. Bangalore.//JACC Heart Fail.-2017.-Vol.5,№8.-P.543-551.

172. Miller, M.R. Standardisation of spirometry./M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco et al.//Eur Respir J.-2005.-Vol.26,№3.-P.19-38.

173. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence./D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine.//Med Care.-1986.-Vol.24.-P.67-73.

174. Nagueh, S.F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging./S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton et al.//J Am Soc Echocardiogr.-2016.-Vol.29,№4.-P.277-314.

175. Nanayakkara, S. Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review./S. Nanayakkara, D.M. Kaye.//Clin Ther.-2015.-Vol.37(10). №21.-P.86-98.

176. Nazara Otero, C.A. The continuum of COPD and cardiovascular risk: A global scenario of disease./ C.A. Nazara Otero, A. Baloiira Villar.//Clin Investig Arterioscler.-2015.-Vol.27.-P.14-47.

177. Nyman, U. The revised Lund-Malmö GFR estimating equation outperforms MDRD and CKD-EPI across GFR, age and BMI intervals in a large Swedish population./ U. Nyman, A. Grubb, A. Larsson et al.//Clin Chem Lab Med-2014.-Vol.52.-P.815-824.

178. Ohkuma, T. et al. ADVANCE Collaborative Group. Cardiac Stress and Inflammatory Markers as Predictors of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial./T. Ohkuma, M. Jun, M. Woodward et al.//Diabetes Care.-2017.-Vol.40,№9.-P.1203-1209.

179. O'Kelly, N. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community./N. O'Kelly, W. Robertson, J. Smith et al.//World J Cardiol.-2012.-Vol.4,№3.-P.66-71.

180. Olde Engberink, R.H. et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis./R.H. Olde Engberink, W.J. Frenkel, B. van den Bogaard et al.// Hypertension.-2015.-Vol.65,№10.-P.33-40.

181. Ong, H.T. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) in Patients at High Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of 10 Randomised Placebo-Controlled Trials./ H.T. Ong, L.M. Ong, J.J. Ho.//SRN Cardiol.-2013.-Vol.47.-P.85-97.

182. Onishi, K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease./K. Onishi.//J Cardiol.-2017.-Vol.70,№2.-P.128-134.

183. Packer, M. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group./M. Packer, C.M. O'Connor, J.K. Ghali et al.//N Engl J Med.-1996.-Vol.335(15),№11.-P.7-14.

184. Patel, K. et al. Calcium channel blockers and outcomes in older patients with heart failure and preserved ejection fraction./ K. Patel, G.C. Fonarow, M. Ahmed et al.//Circ Heart Fail.-2014.-Vol.7(6),№9.-P.45-52.

185. Pavasini, R. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis./R. Pavasini, G. Tavazzi, S. Biscaglia et al.//Chron Respir Dis.-2017.-Vol.14.№2.-P.117-126.

186. Pela, G. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD./ G. Pela, M. Li Calzi, S. Pinelli et al.//Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.-2016-Vol.11. - P.15-22.

187. Pfeffer, M.A. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme./ M.A. Pfeffer, K. Swedberg, C.B. Granger et al.//Lancet.-2003.-Vol.362.-P.59-66.

188. Pirina, P. COPD-HF Study Group. Prevalence and management of COPD and heart failure comorbidity in the general practitioner setting./ P. Pirina, M. Martinetti, C. Spada et al.// *Respir Med.*-2017.-Vol.131.-P.1-5.

189. Pitt, B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II./B. Pitt, P.A. Poole-Wilson, R. Segal et al.// *Lancet.*-2000.-Vol. 355. P.8-27.

190. Podowski, M. Angiotensin receptor blockade attenuates cigarette smoke-induced lung injury and rescues lung architecture in mice./B. Pitt, P.A. Poole-Wilson, R. Segal et al.//*J Clin Invest.*-2012.-Vol.122(1).-P.29-40.

191. Portillo, K. Chronic obstructive pulmonary disease and left ventricle./ K. Portillo, J. Abad-Capa, J. Ruiz-Manzano.//*Arch Bronconeumol.*-2015.-Vol.51,№5.-P.27-34.

192. Pulmonary hypertension secondary to heart failure with preserved ejection fraction / T. Thenappan, K.W. Prins, R. Cogswell, S.J. Shah // *Can J Cardiol.* - 2015. - Vol.31, №4. - P.430-439.

193. Rabahi, M.F. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms.//M.F. Rabahi, S.A. Pereira, J.L. Silva Junior et al.//*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*-2015.-Vol.10.

194. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.*-2015.-Vol.131(1).P.34-42.

195. Retnakaran, R. Novel Biomarkers for Predicting Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes./R. Retnakaran.//*Can J Cardiol.*-2018.-Vol.34,№5.-P.624-631.

196. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction / D.H. Au, E.M. Udris, V.S. Fan et al. // *Chest.* - 2003. - Vol.123, №6. - P.1964-1969.

197. Roy, C. An in vitro reconstitution system to address the mechanism of the vascular expression of the bradykinin B<sub>1</sub> receptor in response to angiotensin converting

enzyme inhibition./C. Roy, E. Marceau, L. Gera, F. Marceau.//Vascul Pharmacol.-2012.-Vol.57.-P.15-23.

198. Rudski, L.G. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography./ L.G. Rudski, W.W. Lai, J. Afilalo et al.//J Am Soc Echocardiogr.-2010.-Vol.23,№7.-P.685-713.

199. Rushton, C.A. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis./ C.A. Rushton, D.K. Satchithananda, P.W. Jones, U.T. Kadam.//Int J Cardiol.-2015.-Vol.196.-P.98-106.

200. Saczynski, J.S. Patterns of comorbidity in older adults with heart failure: the Cardiovascular Research Network PRESERVE study./J.S. Saczynski, A.S. Go, D.J. Magid et al.//J Am Geriatr Soc.-2013.-Vol.61,№1.-P.26-33.

201. Samp, J.C. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in COPD Patients Treated With Long-Acting  $\beta$ 2-Agonist Combined With a Long-Acting Muscarinic or Inhaled Corticosteroid./J.C. Samp, M.J. Joo, G.T. Schumock et al.//Ann Pharmacother.-2017.-Vol.51,№11.-P.945-953.

202. Sandip, C. Effects of Long- and Intermediate-Acting Dihydropyridine Calcium Channel Blockers in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Prospective, Randomized, Actively Controlled Trials./ C. Sandip, S.L. Yangchen, S. Amir et.al.//J Cardiovasc Pharmacol Ther.-2018.

203. Schaub, J.A. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Diagnosis and Prognosis in Patients With Renal Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis./J.A. Schaub, S.G. Coca, D.G. Moledina et al.//JACC Heart Fail.-2015.-№3.-P.977-989.

204. Segers, V.F. Pulmonary hypertension and right heart failure in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: pathophysiology and natural history / V.F. Segers, D.L. Brutsaert, G.W. De Keulenaer // Curr Opin Cardiol. - 2012. - Vol.27, №3. - P.273-280.

205. Shah, S.J. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap./S.J. Shah, D.W. Kitzman, B.A. Borlaug et al.//Circulation.-2016.-Vol.134. P.73–90.

206. Shields, D.L. Calcium channel blockers as initial therapeutic agents in hypertension: relationship to incident heart failure./ D.L. Shields.//Biol Res Nurs.-2014.-Vol.16,№3.-P.66-77.

207. Shrikrishna, D. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease./D. Shrikrishna, R. Astin, P.R. Kemp, N.S. Hopkinson.//Clin Sci (Lond).-2012.-Vol.123.-P.87-98.

208. Sim, J.J. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension./J.J. Sim, S.K. Bhandari, J. Shi et al.//Kidney Int.-2015.-Vol.88,№3.-P.622–632.

209. Sim, J.J. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population./ J.J. Sim, J. Shi, C.P. Kovesdy et al.//J Am Coll Cardiol.-2014.-Vol.64,№6.-P.88-97.

210. Sin, D.D. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure./D.D. Sin, F.A. McAlister.//Am J Med.-2002.-Vol.113.-P.650-656.

211. Sleight, P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation)/P. Sleight.// J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.-2000.-№1.-P.18-20.

212. Soltani, A. Prospective outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease presenting to hospital: a generalisable clinical audit./A. Soltani, D. Reid, K. Wills, E.H. Walters.//Intern Med J.-2015.-Vol.45,№9.-P.25-33.

213. Song, H.L. Assessing Cardiac Function of Patients with Chronic Kidney Disease using N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Precursor (NT-proBNP)/ H.L. Song, T.T. Yang, G.X. Li.//Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.-2017.-Vol.48,№4.-P.561-565.

214. Soto, M. Renin Angiotensin system-modifying therapies are associated with improved pulmonary health./ M. Soto, S.I. Bang, J. McCombs, K.E. Rodgers.// Clin Diabetes Endocrinol.-2017.-Vol.28.-P.3-6.

215. Staszewsky, L. et al. Outcomes in patients hospitalized for heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: differences in clinical profile and treatment between 2002 and 2009./L. Staszewsky, L. Cortesi, M. Tettamanti et al.//Eur J Heart Fail.-2016.-Vol.18,№7.

216. Staszewsky Wong, M. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the val-heft heart failure trial./M. Staszewsky Wong, S. Masson et al.// J Card Fail.-2007.-Vol.13.-P.797-804.

217. Steagall, W.K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors may affect pulmonary function in lymphangiomyomatosis./W.K. Steagall, M. Stylianou, G. Pacheco-Rodriguez, J. Moss.//JCI Insight.-2019.-№4.

218. Straburzyńska-Migaj, E. Patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) - Polish population./E. Straburzyńska-Migaj, M. Kałużna-Oleksy, A.P. Maggioni.//Arch Med Sci.-2015.-Vol.11,№4.-P.43-50.

219. Suthahar, N. Sex-specific associations of obesity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the general population./N. Suthahar, W.C. Meijers, J.E. Ho et al.//Eur J Heart Fail.-2018.-Vol.20,№8.-P.1205-1214.

220. Tadic, M. The role of arterial hypertension in development heart failure with preserved ejection fraction: just a risk factor or something more?/ M. Tadic, C. Cuspidi, A. Frydas, G. Grassi.//Heart Fail Rev.-2018.

221. Tanaka, K.I. Protective and therapeutic effect of felodipine against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice./K.I. Tanaka, T. Niino, T. Ishihara et al.//Sci Rep.-2017.-Vol.7.-P.34-39.

222. Target renal damage: the microvascular associations of increased aortic stiffness in patients with COPD / M. John, S. Hussain, A. Prayle et al. // Respir Res. - 2013. - Vol.5, №14. - P.31.

223. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology./G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al.//*Eur Heart J*.-2013.-Vol.34(38).-P.2949-3003.

224. Tikhova, G.P. Fourfold frequency table – Occam’s Razor in the world of statistics.Part 1. Calculating relative risk and other parameters from fourfold frequency table./G.P. Tikhova.//*Regionarnaya anesthesiya i lechenie ostroy boli*.-2012.-№3.-P.69–75.

225. Tran, K.C. Efficacy of Calcium Channel Blockers on Major Cardiovascular Outcomes for the Treatment of Hypertension in Asian Populations: A Meta-analysis./K.C. Tran, A.A Leung, K.L. Tang et al.//*Can J Cardiol*.-2017.-Vol.33,№5.-P.635-643.

226. Triest, F.J.J. Airflow Obstruction and Cardio-metabolic Comorbidities./ F.J.J. Triest, M. Studnicka, F.M.E. Franssen.//*COPD*.-2019.-Vol.27.-P.1-9.

227. Tung, Y.C. Medication compliance and clinical outcomes of fixed-dose combinations vs free combinations of an angiotensin II receptor blocker and a calcium channel blocker in hypertension treatment./ Y.C. Tung, Y.C. Huang, L.S. Wu et al.//*J Clin Hypertens (Greenwich)*.-2017.-Vol.19.-P.983-989.

228. Untersteller, K. NT-proBNP and Echocardiographic Parameters for Prediction of Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD Stages G2-G4./ K. Untersteller, N. Girerd, K. Duarte et al.//*Clin J Am Soc Nephrol*.-2016.-№11.

229. Upadhyya, B. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem./ B. Upadhyya, G.E. Taffet, C.P. Cheng, D.W. Kitzman.//*J Mol Cell Cardiol*.-2015.-Vol.83.-P.73-87.

230. Valero-Munoz, M. Murine Models of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: a "Fishing Expedition"./M. Valero-Munoz, W. Backman, F. Sam.//*JACC Basic Transl Sci*.-2017.-№2(6).-P.770–789.

231. Van Bortel, L.M. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity./ L.M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie et al.//*J Hypertens*.-2012.-Vol.30.-P.445–448.

232. Vestbo, J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary./ J. Vestbo, S.S. Hurd, A.G. Agustí et al. //Am J Respir Crit Care Med.-2013.-Vol.187,№4.-P.47-65.

233. Vogelmeier, C.F. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017. GOLD Executive Summary./C.F. Vogelmeier, G.J. Criner, F.J. Martinez et al.//Arch Bronconeumol.-2017.-Vol.53.-P.28-49.

234. Volders, P.G.A. Interstitial collagen is increased in the noninfarcted human myocardium after myocardial infarction/ P.G.A. Volders, I.E.M.G. Willems, J.P.M. Cleutjens et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1993. - Vol. 25. - P.1317-1323.

235. Wang, H. Relationship between cardio-ankle vascular index and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hypertension and coronary heart disease subjects./H. Wang, J. Liu, H. Zhao et al.//J Am Soc Hypertens.-2014.-Vol.8(9).-P.37-43.

236. Wang, K. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis./K. Wang, J. Hu, T. Luo et al. //Kidney Blood Press Res.-2018.-Vol.43,№3.-P.768-779.

237. Weinreich, U.M. The effect of comorbidities on COPD assessment: a pilot study./ U.M. Weinreich, L.P. Thomsen, B. Bielaska et al.// Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.-2015.-Vol.10,№4.-P.29-38.

238. Whelton, P.K., Carey RM, Aronow WS, et.al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines./P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow et.al.//Hypertension.-2018.-Vol.71,№6.-P.1269-1324.

239. Williams, B. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension./ B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. //Blood Press.-2018.-Vol.27,№6.-P.314-340.

240. Wong, M.C. Griffiths Drug adherence and the incidence of coronary heart disease- and stroke-specific mortality among 218,047 patients newly prescribed an antihypertensive medication: a five-year cohort study./M.C. Wong, W.W. Tam, C.S. Cheung et al.//SInt J Cardiol.-2013.-Vol.168,№2.-P.28-33.

241. Yu, Y.H. Airflow obstruction and left ventricular filling pressure in suspected chronic obstructive pulmonary disease./ Y.H. Yu, M.Z. Chen, L.L. Wen et al.//Respir Physiol Neurobiol.-2014.- Vol.19.-P.5-9.

242. Yusuf, S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial./ S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg et al.// Lancet.-2003.-Vol.362(9386).-P.77-81.

243. <http://www.egfr.se/eGFRru.html>

244. [http:// www.unitslab.com/ru](http://www.unitslab.com/ru)