

Зафираки В. К.¹, Скалецкий К. В.¹, Космачева Е. Д.¹, Шульженко Л. В.¹, Рамазанов Д. М.², Омаров А. А.³

¹ – ГБОУ ВПО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

² – Центральная больница нефтяников ГНКАР, AZ1025, Азербайджанская Республика, Баку, ул. Юсифа Сафарова, д. 17

³ – АО «Национальный научный центр хирургии им. А. Н. Сызганова», 050004, Республика Казахстан, Алматы, ул. Желтоксан, д. 62

КОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (ОБЗОР)

DOI: 10.18087/рнж.2015.6.2124 УДК 616.12–008.46–036.12:616.233–008.6

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких

Ссылка для цитирования: Зафираки В. К., Скалецкий К. В., Космачева Е. Д., Шульженко Л. В., Рамазанов Д. М., Омаров А. А.

Коронарный атеросклероз у больных хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (обзор). Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (6):369–375

РЕЗЮМЕ

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о наличии многочисленных патогенетических связей между ИБС и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Результатом такого взаимодействия является более тяжелое течение коронарного атеросклероза у больных ХОБЛ. В обзоре рассмотрены и проанализированы клинические исследования, имевшие целью оценить роль ХОБЛ в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза с помощью таких методов диагностики, как ультразвуковое исследование, компьютерная томография, коронароангиография.

Zafiraki V. K.¹, Skaletsky K. V.¹, Kosmacheva E. D.¹, Shulzhenko L. V.¹, Ramazanov D. M.², Omarov A. A.³

¹ – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education,

“Kuban State Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Sedina 4, Krasnodar 350063

² – Central Hospital of Oil Workers at the State Oil Company of the Azerbaijan Republic,

Yusif Safarov 17, Baku AZ1025, Azerbaijan Republic

³ – Joint-Stock Company, “A. N. Syzganov National Science Center of Surgery”, Zheltoksan 62, Almaty, Kazakhstan Republic

CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (REVIEW)

KEYWORDS: ATHEROSCLEROSIS, CORONARY HEART DISEASE, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

For citation: Zafiraki V. K., Skaletsky K. V., Kosmacheva E. D., Shulzhenko L. V., Ramazanov D. M., Omarov A. A.

Coronary atherosclerosis in patients with chronic forms of ischemic heart disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease (review). Russian Heart Journal. 2015;14 (6):369–375

SUMMARY

Data accumulated by the present time evidence the existence of multiple pathogenetic links between IHD and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Such interaction results in more severe course of coronary atherosclerosis in patients with COPD. The review addressed and analyzed clinical studies evaluating the role of COPD in development and progression of coronary atherosclerosis using diagnostic methods such as ultrasonography, computed tomography, and coronary angiography.

По данным ВОЗ, в мире из 56 млн. случаев смерти в 2012 году 38 млн., почти две трети, были вызваны неинфекционными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, СД и хронические заболевания легких [1]. Среди ССЗ лидирующее место в структуре смертности занимает ИБС [2].

В Российской Федерации показатели сердечно-сосудистой смертности значительно выше – одни из самых высоких в мире. Так, среди мужского и женского населения страны в наиболее трудоспособной возрастной группе 25–64 лет смертность от ССЗ в целом и по отдельным нозологическим формам более чем в четыре раза превосходит таковую среди

населения США, Японии, а также экономически развитых стран Европейского региона [3]. ИБС стоит на первом месте среди сердечно-сосудистых причин смерти, составляя около 49% в структуре российской сердечно-сосудистой смертности [4]. В России, однако, в последнее время наметилась тенденция к стабилизации показателей смертности от ССЗ и даже некоторому их снижению, начиная с 2003 г. Вероятно, это во многом обусловлено улучшением материально-технического оснащения учреждений здравоохранения и началом эффективного использования современных технологий диагностики, профилактики и лечения кардиологических больных [3].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), занимавшая 6-е место в качестве причины смерти в 1990 г., в настоящее время вышла по этому показателю на 4-е место в мире после ССЗ, злокачественных опухолей и травм [5], а к 2020 г., как ожидается, окажется на 3-м месте среди причин смерти [6]. Результаты мета-анализа, основанного на данных эпидемиологических исследований, проведенных в 28 странах, показали, что распространенность ХОБЛ у курильщиков и бывших курильщиков значительно выше, чем у некурящих (15 и 4% соответственно), у лиц старше 40 лет выше, чем до 40 лет (10 и 3% соответственно), у мужчин выше, чем у женщин (11 и 5% соответственно) [7]. По данным ВОЗ, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8 у мужчин и 8,5% у женщин) [8].

В подавляющем большинстве исследований, в которых оценивалась распространенность ХОБЛ и которые проиндексированы в базе данных PubMed, диагноз ХОБЛ основывался на данных медицинской документации, анамнеза и/или опросников. Лишь в единичных исследованиях были использованы спирометрические критерии [9], описанные в GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [10]. Таким образом, реальная распространенность ХОБЛ в тех популяциях, которые были включены в клинические исследования, может оказаться гораздо выше за счет нетяжелых субклинических форм.

Представляет интерес и вопрос о структуре смертности внутри группы ХОБЛ, поскольку заболевание это отнюдь не однородно. В ретроспективном исследовании S. Curkendall с соавт. (2006), в котором сравнивались больные ХОБЛ старше 40 лет (всего 11 493 человека) с аналогичной по полу и возрасту группой контроля без ХОБЛ, было показано, что больные ХОБЛ в большей степени подвержены ССЗ [11]. В частности, они чаще страдали аритмиями (относительный риск (ОР) 1,76; 95% доверительный интервал (ДИ), 1,64–1,89), стенокардией (ОР 1,61; ДИ, 1,47–1,76), острым ИМ (ОР 1,61; ДИ, 1,43–1,81), ХСН (ОР 3,84; ДИ, 3,56–4,14), инсультом (ОР 1,11; ДИ, 1,02–1,21), тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) (ОР 5,46; ДИ, 4,25–7,02), а также в большей степени были подвержены сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,07; ДИ, 1,82–2,36) и смерти от всех причин (ОР 2,82; ДИ, 2,61–3,05). Эти данные подтверждает S. M. Kawut (2013) на основании анализа ряда современных исследований, посвященных ХОБЛ [12]. Автор делает вывод, что среди заболеваний, сопутствующих ХОБЛ, лидирующие позиции занимают ИБС и СН, которые, в свою очередь, являются ведущей причиной смертности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения [13, 14]. Более того, ИБС является причиной смерти больных ХОБЛ чаще, чем сама ХОБЛ [15].

Исходя из этого, а также с учетом высокой распространенности ХОБЛ и частого ее сочетания с ИБС, проблема коморбидности этих заболеваний приобретает особую актуальность. Однако до последнего времени не было широкомасштабных исследований по изучению распространенности сочетания ИБС и ХОБЛ. В 2010 г. частоту сочетания этих заболеваний оценили европейские исследователи в рамках проекта CORSAIB [16]. Было установлено, что реальная распространенность ХОБЛ среди коронарных больных гораздо выше, чем считалось ранее. Примерно каждый третий пациент с ИБС, находившийся в стационаре, и каждый пятый амбулаторный пациент с ИБС имел ограничение скорости потока воздуха по данным спирометрии. Большинство из этих пациентов (60% в группе амбулаторных больных и 87% в группе стационарных пациентов с ИБС) не имели диагноз ХОБЛ ранее и, соответственно, не получали необходимой терапии.

Частое сочетание ХОБЛ и ИБС во многом объясняется наличием такого общего ФР, как курение. Но в последнее время сочетание ИБС и ХОБЛ все чаще рассматривают с позиции существования между этими заболеваниями тесных патофизиологических связей, приводящих к взаимному отягощению [17–19].

Основным звеном такой связи является персистирующее системное воспаление. В свете современных данных о патогенезе атеросклероза это заболевание рассматривается, как имеющее в значительной степени воспалительную природу [20, 21]. Такие явления, как персистирующее системное воспаление, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, активация тромбоцитов, ночные десатурации во время сна, изменение механических свойств артериальной стенки и нейрогуморальная активация при ХОБЛ рассматриваются как факторы, способствующие ускоренному развитию атеросклеротического поражения сосудистой стенки [22, 23]. Таким образом, системный воспалительный ответ играет роль «общей почвы» для поражения сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем.

В качестве другого существенного звена патогенетической взаимосвязи ИБС и ХОБЛ рассматривается оксидативный стресс. Принято считать, что оксидативный стресс играет заметную роль в патогенезе атеросклероза, особенно в его неблагоприятном воздействии на функцию эндотелия [24]. Активные формы кислорода повреждают клеточные мембраны, взаимодействуют с эндогенными вазоактивными медиаторами эндотелиальных клеток, вызывая дисфункцию эндотелия. Активные формы кислорода также ускоряют процесс перекисного окисления липидов, приводя к образованию окисленных липопротеинов – одного из ключевых факторов развития атеросклероза. Как следствие повреждения сосуди-

стой стенки, нарушается регуляция ее тонуса, создаются условия для развития воспалительной реакции, миграции лейкоцитов и их адгезии; происходит миграция и пролиферация гладкомышечных клеток в субинтимальном пространстве [25].

ХОБЛ ассоциирована как с локальным (в легочной ткани), так и с системным оксидативным стрессом. Нейтрофилы периферической крови, полученные от пациентов с ХОБЛ, более активно продуцируют кислородные радикалы, чем в контроле, что может иметь последствия в виде повышенного в плазме крови уровня нитротирозина и продуктов перекисного окисления липидов – маркеров оксидативного стресса [26]. Резкая активация оксидативного стресса, наряду с нарастанием интенсивности системного воспалительного ответа во время обострений ХОБЛ, могут увеличить степень нестабильности бляшки, способствуя ее разрыву. Системное воспаление изменяет баланс в системе фибринолиза, ингибируя, в частности, высвобождение эндотелием тканевого активатора плазминогена, что в сочетании с нестабильностью атеросклеротической бляшки, может быть особенно неблагоприятным в отношении риска развития ОКС [27]. Такое нарушение физиологического равновесия протромботических и антитромботических процессов способно также увеличивать риск тромбоэмболии легочной артерии и инсульта [28].

Гипоксия также рассматривается в качестве одного из участников механизма ускорения развития атеросклероза при ХОБЛ. В условиях гипоксии увеличивается активность макрофагов, трансформирующихся в пенные клетки [29]. Как было показано на экспериментальной модели на животных, гипоксия усиливает перекисное окисление липидов, что способствует развитию атеросклероза в условиях дислипидемии [30].

Известно, что активация симпатической нервной системы (СНС) связана с повышенным риском ССЗ [31]. В свою очередь, хроническая дыхательная недостаточность вызывает активацию СНС [32]. Десатурации, преимущественно возникающие во время обострений ХОБЛ либо по ночам, в том числе при сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, индуцируют гемодинамический стресс, увеличивая ЧСС и сердечный индекс, что является независимым ФР развития сердечно-сосудистых событий [33].

На этом фоне в нескольких исследованиях [34–36] оценивали побочные эффекты симпатической стимуляции при лечении β_2 -агонистами, как потенциального механизма ухудшения течения ИБС у больных ХОБЛ. Однако результаты оказались противоречивыми, а недавнее 3-летнее исследование TORCH показало отсутствие разницы в частоте кардиоваскулярной смертности в груп-

пе пациентов, принимавших сальметерол (селективный агонист β_2 -адренорецепторов), и в группе принимавших плацебо [37, 38].

Одним из возможных общих механизмов развития ИБС и ХОБЛ рассматривается аутоиммунный (например, образование антител против эластина). Однако однозначных результатов по данному вопросу пока не получено, исследования продолжаются [39].

Делая акцент на субклиническое системное воспаление, как общий патологический механизм прогрессирования ХОБЛ и ИБС, многие авторы рассматривают его как потенциальную терапевтическую мишень [40]. Статины в настоящее время интенсивно изучаются как группа лекарственных препаратов, способных модифицировать течение не только ИБС, но и ХОБЛ, причем даже независимо от наличия сердечно-сосудистой патологии [41, 42].

Поскольку основным субстратом ИБС являются атеросклеротические бляшки (АСБ) в коронарных артериях, для оценки и сравнения степени тяжести атеросклеротического поражения среди сопоставляемых популяций больных используются методы, позволяющие количественно оценивать как сами бляшки, так и степень и особенности стенозирования коронарных артерий. При хронических формах ИБС чаще встречаются кальцинированные АСБ, стенозирующие просвет коронарного сосуда.

В 1980-х годах A. S. Agatston с соавт. разработали шкалу кальцификации венечных артерий на основе данных компьютерной томографии, впоследствии получившей имя шкалы Агатстона, или индекса кальцификации, который определяется, как произведение площади кальцинированной АСБ на степень ее плотности [43]. В результате дальнейших исследований выяснилось, что индекс кальцификации имеет сильную корреляцию с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий [44] и является независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф [45]. Данная шкала позволила количественно оценивать степень кальцификации коронарных артерий, что дало возможность, не прибегая к инвазивным вмешательствам, проводить сравнительный анализ тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий в различных популяциях больных.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии для диагностики заболеваний органов дыхания и средостения было обращено внимание на более высокий индекс кальцификации у пациентов с ХОБЛ, чем без таковой [46]. При появлении современных 64-срезовых спиральных томографов эти данные уже не вызывали сомнений и нашли свое отражение в последних публикациях [47, 48]. Хотя кальцинированные АСБ составляют лишь некоторую долю от всех

атеросклеротических поражений, выявление кальцинированных коронарных артерий позволяет оценить вероятность наличия коронарной болезни сердца без применения инвазивных методов диагностики, что делает метод пригодным для обследования пациентов без клинических симптомов ИБС, но с высоким риском ее развития. М. С. Williams с соавт. [48] проанализировали результаты спиральной компьютерной томографии почти тысячи человек, включенных в исследование ECLIPSE, которые были разделены на три группы: больные ХОБЛ (средний ОФВ₁ – 49±16%), курильщики без ХОБЛ и некурящие, причем 45% из числа включенных в данное исследование уже имели ССЗ. Индекс кальцификации (ИК) был значительно выше в группе ХОБЛ, чем в группе курильщиков и в группе некурящих (медианы соответственно 128, 0 и 0; p<0,001). Внутри группы больных ХОБЛ ИК был гораздо выше у умерших от любой причины в течение трех лет наблюдения (преимущественно от кардиальных причин) в сравнении с пережившими этот период наблюдения (медиана ИК 406 против 103; p<0,001). Как известно, ИК >400 является критерием очень высокого риска, увеличивая смертность от всех причин у асимптомных пациентов в 2,5 раза [49]. На основании этих данных авторы сделали вывод, что наличие ХОБЛ связано как с более тяжелым коронарным атеросклерозом, так и с более серьезным прогнозом, который определяется в основном наличием сердечно-сосудистой патологии.

Более тяжелое поражение коронарного русла атеросклеротическим процессом по данным мультидетекторной спиральной компьютерной томографии сердца с контрастным усилением у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ обнаружено Liang В. с соавт. [50]. У больных ИБС при наличии ХОБЛ среднее количество пораженных коронарных артерий составило 2,42±0,5, в то время как в ее отсутствие 1,60±0,33 (p<0,001). Регрессионный анализ обнаружил связь между многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла и наличием ХОБЛ, а также повышенным уровнем С-реактивного белка. Однако связь между тяжестью ХОБЛ и выраженностью коронарного атеросклероза не изучалась.

Несмотря на явный прогресс в области улучшения качества визуализации при использовании неинвазивных методов оценки состояния коронарных артерий, «золотым стандартом» в диагностике коронарного атеросклероза по-прежнему остается селективная коронароангиография (КАГ), позволяющая достаточно точно определить локализацию стеноза и степень стенозирования. В литературе встречаются единичные работы, посвященные описанию ангиографических особенностей поражения венечных артерий у больных с сочетанием хронических форм ИБС и ХОБЛ.

В исследовании R. Topsakal с соавт. КАГ была выполнена 160 больным, которые составили две почти равные по численности группы пациентов с ИБС, сформированные по принципу наличия или отсутствия сопутствующей ХОБЛ [51]. Средний ОФВ₁ в группе ХОБЛ составил 45±4% от должной величины, в группе контроля – 89±13%. Оценка тяжести и распространенности коронарного атеросклероза осуществлялась при помощи шкал Gensini score, описанной еще в 1983 г. [52], и Extent score по Sullivan, описанной в 1990 г. [53]. Gensini score представляет собой сумму из произведений индекса тяжести стеноза в каждой пораженной артерии и функционального значения стеноза, рассчитанного по принципу локализации бляшки в отдельных сегментах, начиная от ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и заканчивая ветвями второго порядка. В шкале по Sullivan учитывается еще и протяженность стеноза. Среднее число пораженных коронарных артерий составило 2,5±0,6 в группе ХОБЛ и 2,1±0,7 в контрольной группе (p=0,004). Сумма баллов по описанным выше шкалам была также выше в группе больных ХОБЛ: по Gensini score 10,9±6,3 против 6,6±4,1 (p=0,01), а по Extent score 37±16 против 23±11 (p=0,001). Снижает ценность полученных данных некорректное использование параметрического критерия Стьюдента для сравнения ранговых переменных. Авторами была обнаружена умеренная корреляция между количеством баллов по Extent score, отражающих степень тяжести поражения коронарного русла, и тяжестью бронхиальной обструкции, оцениваемой по значениям ОФВ₁ (r=–0,476; p=0,04). Для ОФВ₁ и числа баллов по шкале Gensini корреляции найдено не было. У больных с гиперкапнией был выявлен более тяжелый коронарный атеросклероз по шкале Extent score, чем в отсутствие гиперкапнии. На основании многофакторного анализа авторы делают вывод, что ХОБЛ является независимым предиктором тяжести коронарного атеросклероза, оцениваемой по шкалам Gensini и Extent.

В последнее время для количественной характеристики поражения коронарных артерий чаще используется шкала SYNTAX, которая обязана своим появлением одноименному исследованию. Для расчета степени поражения коронарного русла по шкале SYNTAX используются не только величина, локализация и протяженность стенозов, но и наличие кальциноза коронарных артерий, мышечных мостиков, коллатералей и многие другие ангиографические особенности. Таким образом, шкала SYNTAX является наиболее подробным средством оценки особенностей ангиографической картины, степени тяжести поражения венечных артерий и возможности успешного выполнения ангиопластики, позволяя оценивать риск и делать выбор в пользу того или иного методов реваскуляризации на основании полученных в исследовании данных.

В отечественной литературе, посвященной оценке влияния ХОБЛ на состояние коронарного русла у больных ИБС, встречаются лишь единичные работы с использованием современных шкал для количественной оценки тяжести поражения венечных артерий. В частности, в публикации Григорьевой Н.Ю. с соавт. [54] по данным ретроспективного исследования было установлено, что у больных, страдающих ИБС в сочетании с ХОБЛ, по сравнению с пациентами без ХОБЛ преобладали двух- и трехсосудистые поражения, а общее количество баллов по шкале SYNTAX у больных с сочетанием этих двух заболеваний было значительно выше по сравнению с контрольной группой (24,7±4,1 против 18,7±3,1; p<0,001). Увеличение количества баллов у больных основной группы отмечалось за счет более частого стенозирования устьев коронарных артерий, увеличения частоты протяженных поражений (более 20 мм), а также формирования извитости коронарных артерий. К сожалению, в работе не приведена детальная характеристика больных ХОБЛ по степени ее тяжести, за исключением указания степени дыхательной недостаточности, а также не указаны критерии установления самого диагноза ХОБЛ.

Отдельно следует упомянуть работу Topsakal R. с соавт. (2005), которые установили, что у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ коллатерали развиты лучше, чем в случае ИБС без ХОБЛ, причем группы были сопоставимы по тяжести коронарного атеросклероза в силу особенностей их формирования (методом подбора соответствующих пар, matching). Количественные характеристики степени развития коллатералей были получены при помощи шкалы Rentrop. Авторы предположили, что данный феномен связан с наличием хронической гипоксемии, усугубляющей ишемию миокарда на фоне дыхательной недостаточности [55]. Однако в данной работе отсутствует информация, которая позволила бы составить представление о степени тяжести ХОБЛ в основной группе. Вероятно, в исследование включали больных именно с тяжелой ХОБЛ, способной вызвать хроническую гипоксемию, причем нельзя не отметить, что далеко не каждый больной с низким значением ОФВ₁ имеет хроническую гипоксемию.

Известно, что крупное липидное ядро в сочетании с тонкой фиброзной крышкой связано с повышенным риском разрыва бляшки [56]. Хотя КАГ позволяет получить информацию о состоянии просвета сосуда и анатомии коронарного бассейна, однако она не дает возможности оценить морфологию АСБ. В связи с этим в последнее время стало использоваться внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) коронарных артерий в качестве дополнения к ангиографическому. Kumatagi S. с соавт. (2014) предположили, что у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ в основе более высокого риска сердечно-



Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН¹
- Улучшение прогноза ХСН¹
- Надежный контроль ЧСС¹
- Комбинированная терапия с β-адреноблокаторами¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа.** Антиангинальное средство. **Показания к применению.** Симптоматическая терапия стабильной стенокардии. Симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин: при переносимости или наличии противопоказаний к применению β-адреноблокаторов; в комбинации с β-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы β-адреноблокатора. **Терапия хронической сердечной недостаточности.** Терапия хронической сердечной недостаточности II-IV класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию β-адреноблокаторами, или при переносимости или наличии противопоказаний к применению β-адреноблокаторов. **Способ применения и дозы.*** Симптоматическая терапия стабильной стенокардии. Начальная доза препарата не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов моложе 75 лет (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки). После двух недель применения суточная доза препарата Кораксан® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки) и до 10 мг (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте 75 лет и старше, если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин. В случае, если ЧСС стабильно ниже 50 уд/мин или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг) 2 раза в сутки. Для всех показаний. Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд/мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, доза препарата должна быть снижена до более низкого уровня. Если ЧСС остается менее 50 уд/мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить. **Противопоказания.*** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата. Частота пульса менее 60 уд/мин (до начала лечения); сердечный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриоventрикулярная (AV) блокада II степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефинавир, ритонавир) и нефазодон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременное применение с верапамилом или дилтиаземом, беремностью и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующее средство контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст старше 18 лет; дефицит лактазы, переносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Особые указания.*** У пациентов с симптоматической стенокардией ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий у таких пациентов. Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено серийное измерение ЧСС. ЭЖ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. **Нарушения сердечного ритма.** Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий. У пациентов с брадикардией. **Применение с другими лекарственными средствами.** Ивабрадин совместим с большинством лекарственных средств, противопоказано. Следует с осторожностью применять Кораксан® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA. Не рекомендуется назначать препарат непосредственно после перенесенного инсульта. Пациентам с лигнитной деградацией сетчатки препарат следует принимать с осторожностью. **Артериальная гипотензия:** назначать с осторожностью. **Фибрилляция предсердий – сердечные аритмии:** прием препарата следует прекратить за 24 часа до проведения электрической кардиоверсии. Кораксан® не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: требуется мониторинг АД. **Содержит лактозу.** Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с дефицитом лактазы или с синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, следует избегать приема препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные сочетания:** сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, дилтиазем или верапамил. **Нежелательные сочетания:** лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, грейфрутовый сок. **Сочетания, требующие осторожности:** некальцийсвязывающие диуретики (диуретики группы тиазидов и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4. **Беременность и период лактации.*** Противопоказан. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций.*** Возможное возникновение временного изменения световосприимчивости должно приниматься во внимание. **Побочное действие.*** Очень часто: изменения световосприимчивости (фотопсия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, неконтролируемое изменение АД, фибрилляция предсердий. **Нечасто:** усиленное сердцебиение, наджелудочковая экстрасистолия, обмороч, тошнота, запор, диарея, боль в животе, одышка, вертиго, диплопия, нарушение зрения, кожная сыпь, ангионевротический отек, астения, повышенная утомляемость, сыпь, мышечная гипертрофия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ, выраженное снижение АД. **Редко:** эритема, кожный зуд, крапивница, недомогание. **Очень редко:** AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. **Передозировка.*** **Фармакологическое действие.*** Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I-канала синусового узла, контролирующего спонтанный диастолический депolarизацию в синусовом узле, регулирующих частоту сердечных сокращений (ЧСС). Кораксан® действует независимо от β-адренергической стимуляции. **Форма выпуска.*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток (по 1 таблетке) в блистере (ПВХ/Ал). По 2, 12 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российский рынок отпущено 000 «Сердикс»; по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

сосудистых событий могут лежать такие особенности структуры АСБ, которые отличают их от бляшек у пациентов, не имеющих ХОБЛ [57]. 81 пациенту со стабильной стенокардией напряжения было выполнено ВСУЗИ передней нисходящей артерии или огибающей артерии. Изучались АСБ, локализованные в стволе левой коронарной артерии (ЛКА), как, безусловно, наиболее значимом сегменте коронарного русла. По результатам спирографии все больные были разделены на 2 группы в зависимости от значения ОФВ₁. Авторы не уточняют степень бронхиальной обструкции, оперируя терминами «сниженный» и «сохранный» ОФВ₁. Результаты ВСУЗИ показали, что в группе со сниженным ОФВ₁ объем липидного ядра АСБ был больше (59,2±15,4% против 52,9±13,3%; p=0,051), а объем фиброзной части – меньше (39,6±14,9% против 45,5% ±11,7%; p=0,048) по сравнению с таковыми в группе с нормальным ОФВ₁. В дальнейшем авторы не вполне корректно применили метод множественной линейной регрессии, включив в статистическую модель, в числе прочих, и такие категориальные переменные, как половая принадлежность и наличие АГ. В результате последующие выводы о наличии связи между сниженным ОФВ₁ и преобладанием липидного компонента бляшки над фиброзным выглядят не столь убедительными. Особенности структуры АСБ исследователи объясняют персистирующим системным воспалением у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ. На основа-

нии этих данных авторы заключают, что снижение ОФВ₁ может быть ассоциировано с повышенным риском разрыва АСБ, а с учетом изучавшейся локализации (в стволе ЛКА) разрыв такой бляшки способен оказать самое неблагоприятное влияние на прогноз.

Таким образом, имеются лишь немногочисленные исследования, описывающие особенности поражения коронарного русла у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ, и в этих работах использованы различные шкалы и методы оценки тяжести поражения коронарного русла, что не позволяет сопоставлять результаты этих исследований. В целом же приведенные в нашем обзоре работы согласуются между собой в том отношении, что ХОБЛ, действительно, способна выступать в роли еще одного проатерогенного фактора, способствуя более тяжелому поражению коронарного русла. Интересным и практически неизученным представляется вопрос о том, является ли ускоренное развитие атеросклероза у больных ХОБЛ процессом более или менее равномерным на различных этапах прогрессирования ХОБЛ либо он протекает более интенсивно на отдельных стадиях этого заболевания. Поскольку сама ХОБЛ в зависимости от ряда клинических особенностей представлена несколькими значительно отличающимися друг от друга фенотипами, интересным выглядит предположение о возможном существовании фенотипов, сопряженных с наиболее неблагоприятным течением атеросклероза и ИБС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global status report on noncommunicable diseases 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva, 2014. – 398p.
2. ВНОК. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 (6 Прил 2):1–64.
3. Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. Медицина труда, восстановительная и профилактическая медицина. 2010;11:257–64.
4. Петрухин И. С., Лунина Е. Ю. Актуальные проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России. 2012. Верхневолжский медицинский журнал. 2012;10 (1):1–6.
5. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2007 Jun;29 (6):1224–38.
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006 Nov;3 (11):e442.
7. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2006 Sep;28 (3):523–32.
8. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Apr;163 (5):1256–76.
9. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:457–94.
10. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014;3:15–54.
11. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring EJr, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol. 2006 Jan;16 (1):63–70.
12. Kawut SM. COPD: CardioPulmonary Disease? Eur Respir J. 2013 Jun;41 (6):1241–3.
13. Janssens JP, Herrmann F, MacGee W, Michel JP. Cause of death in older patients with anatomic-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. J Am Geriatr Soc. 2001 May;49 (5):571–6.
14. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. Eur Respir J. 2003 Nov;22 (5):809–14.
15. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest. 2005 Oct;128 (4):2640–6.
16. Ghoorah K, De Soya A, Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. Cardiol Rev. 2013 Jul-Aug;21 (4):196–202.
17. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, Yañez A, Forteza JF, Frontera G et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. Chest. 2010 Feb;137 (2):333–40.
18. Rutten FH, Hoes AW. Chronic obstructive pulmonary disease: a slowly progressive cardiovascular disease masked by its pulmonary effects? Eur J Heart Fail. 2012 Apr;14 (4):348–50.
19. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007 Jan 16;49 (2):171–80.
20. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002 Mar 5;105 (9):1135–43.

21. Gauss S, Klinghammer L, Steinhoff A, Raaz-Schrauder D, Marwan M, Achenbach S, Garlichs CD. Association of systemic inflammation with epicardial fat and coronary artery calcification. *Inflamm Res*. 2015 May;64 (5):313–9.
22. Konecny T, Somers K, Orban M, Koshino Y, Lennon RJ, Scanlon PD, Rihal CS. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2010 Sep;138 (3):621–7.
23. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. 2013 Oct;162 (4):237–51.
24. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol*. 2008 Mar;23 (3):381–90.
25. Papaharalambus CA, Griendling KK. Basic mechanisms of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular injury. *Trends Cardiovasc Med*. 2007 Feb;17 (2):48–54.
26. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Oct;154 (4 Pt 1):1055–60.
27. Macnee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Dec 1;5 (8):824–33.
28. Maclay JD, Macnee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013 Mar;143 (3):798–807.
29. Lattimore JD, Wilcox I, Nakhla S, Langenfeld M, Jessup W, Celermajer DS. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages – a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis*. 2005 Apr;179 (2):255–9.
30. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 15;175 (12):1290–7.
31. Curtis BM, O’Keefe JH. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc*. 2002 Jan;77 (1):45–54.
32. Heindl S, Lehnert M, Criege CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 15;164 (4):597–601.
33. Thomson AJ, Drummond GB, Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Sep;101 (3):809–16.
34. Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax*. 2003 Jan;58 (1):43–6.
35. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Dec;154 (6 Pt 1):1598–602.
36. Au DH, Curtis JR, Every NR, McDonnell MB, Fihn SD. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest*. 2002 Mar;121 (3):846–51.
37. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356 (8):775–89.
38. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010 Aug;65 (8):719–25.
39. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009 Jul 4;360 (23):2445–54.
40. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2014 Jan;44 (1):93–102.
41. Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2015 Apr;349 (4):338–43.
42. Neukamm A, Hoiseith AD, Einvik G, Lehmann S, Hagve TA, Soyseth V, Omland T. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2015 Jul;278 (1):59–67.
43. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte MJr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15 (4):827–32.
44. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology*. 2003 Sep;228 (3):826–33.
45. Clouse ME. How useful is computed tomography for screening for coronary artery disease? Noninvasive screening for coronary artery disease with computed tomography is useful. *Circulation*. 2006 Jan 3;113 (1):125–46.
46. Budoff MJ, Nasir K, Kinney GL, Hokanson JE, Barr RG, Steiner R et al. Coronary artery and thoracic calcium on non-contrast thoracic CT scans: comparison of ungated and gated examinations in patients from the COPD gene cohort. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011 Mar-Apr;5 (2):113–8.
47. Lee WJ, Shin JH, Park SY. Relation of pulmonary function impairment and coronary artery calcification by multi-detector computed tomography in group exposed to inorganic dusts. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013 Feb;74 (2):56–62.
48. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax*. 2014 Aug;69 (8):718–23.
49. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomography coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 1999 Mar;74 (3):243–52.
50. Liang BM, Xu ZB, Yi Q, Ou XM, Feng YL. Association of chronic obstructive pulmonary disease with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126 (17):3205–8.
51. Topsakal R, Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Oymak S, Kaya MG et al. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis. *Heart Vessels*. 2009 May;24 (3):164–8.
52. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983 Feb;51 (3):606.
53. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J*. 1990 Jun;119 (6):1262–7.
54. Григорьева Н. Ю., Шарабрин Е. Г., Кузнецов А. Н., Королева Т. В., Блинов П. А., Шахов Е. Б. Состояние коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких по данным селективной коронароангиографии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11 (5):29–32.
55. Topsakal R, Eryol NK, Abaci A, Oymak S, Ozdogru I, Yilmaz Y et al. The relation between chronic obstructive pulmonary disease and coronary collateral vessels. *Angiology*. 2005 Nov-Dec;56 (6):651–6.
56. Kumagai S, Takashima H, Waseda K, Ando H, Suzuki A, Uetani T et al. Prognostic impact of lipid contents on the target lesion in patients with drug eluting stent implantation. *Heart Vessels*. 2014 Nov;29 (6):761–8.
57. Kumagai S, Ishii H, Takashima H, Waseda K, Kurita A, Ando H et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on composition of left main coronary artery plaque with intermediate stenosis. *Int J Cardiol*. 2014 Jul;174 (3):865–6.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 18/05/2015