



О. В. Яценко

Взаємозв'язок хронічної обструктивної хвороби легенів та ішемічної хвороби серця: питання патогенезу та стратегія лікування

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця.

Поглиблюється розуміння коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця, його клінічних проявів, але в міжнародних, національних рекомендаціях і терапевтичних посібниках цьому питанню приділено недостатньо уваги. З метою опису поширеності хронічного обструктивного захворювання легень і ішемічної хвороби серця, факторів ризику, можливих патогенетичних механізмів, основних симптомів і терапевтичних стратегій лікування зробили огляд спеціалізованої літератури. Проаналізували поширеність поєднання цих захворювань, що свідчить про важливість для клініциста своєчасної діагностики для поліпшення фармакотерапевтичного підходу, індивідуалізації тактики ведення хворого і зниження рівня смертності. Описали патогенетичний взаємозв'язок хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця. Встановили, що клінічні прояви цих захворювань схожі, мають спільні симптоми, призводячи до їх недооцінювання, а отже і до гіподіагностики супутніх захворювань.

Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца: вопросы патогенеза и стратегия лечения

О. В. Яценко

Углубляется понимание коморбидного течения хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца, его клинических проявлений, но в международных, национальных клинических рекомендациях и терапевтических руководствах этому вопросу уделено недостаточно внимания. С целью описания распространенности хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца, факторов риска, возможных патогенетических механизмов, основных симптомов и терапевтических стратегий лечения провели обзор специализированной литературы. Проанализировали распространенность объединения этих заболеваний, что свидетельствует о важности для клинициста своевременной диагностики для улучшения фармакотерапевтического подхода, индивидуализации тактики ведения больного и снижения уровня смертности. Описали патогенетическую взаимосвязь хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца. Установили, что клинические проявления этих заболеваний похожи, имеют общие симптомы, приводя к их недооценке, а значит и к гиподиагностике сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 88–94

The relationship of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: problems of pathogenesis and treatment strategy

O. V. Yatsenko

Aim. The article presents a review of the literature on comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease on the occurrence, pathogenetic connection with clinical manifestations.

Methods and results. This article analyzed the prevalence of the combination of these diseases, suggesting an important role of the clinician in a timely diagnosis to improve their pharmacotherapeutic approach, management of patients. Also provides an overview of the pathogenetic link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease.

Key words: Obstructive Pulmonary Disease, Myocardial Ischemia.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84): 88–94

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – патологія, котрій можна запобігти, і яка піддається лікуванню. ХОЗЛ характеризується стійким обмеженням швидкості повітряного потоку, зазвичай прогресує і пов'язане з підвищеною хронічною запальною реакцією в дихальних шляхах і легенях у відповідь на шкідливі частинки або газу [1].

Переконливі епідеміологічні дані свідчать, що у пацієнтів із ХОЗЛ є різні супутні захворювання: серцево-судинні (СС), дисфункція скелетної мускулатури, депресія та рак легенів, але значну частку становлять хворі з ішемічною хворобою серця (ІХС) [1–3]. Хоча запропоновано багато пояснень такого коморбідного стану, більшість підтверджених гіпотез пов'язана із системним запаленням, що є загальною патогенетичною ланкою для ХОЗЛ і ІХС як результат спільних шкідливих подразників і старіння [4,5].

Асоціація цих розладів є актуальною переважно через негативний вплив на перебіг хвороби (тобто збільшення госпіталізацій, підвищення ризику гострих тяжких загострень і підвищення смертності) [6]. Розуміння коморбідності та її клінічних проявів поглиблюється, однак у міжнародних і національних рекомендаціях і терапевтичних посібниках цьому приділяють недостатню увагу [4,5].

Мета роботи

На підставі відомостей фахової літератури надати огляд поширеності ХОЗЛ і ІХС, розглянути фактори ризику та останні результати, що стосуються можливих патогенетичних механізмів, описати основні симптоми та терапевтичні стратегії лікування.

Поширеність і асоціація ХОЗЛ та ІХС. ХОЗЛ є провідною причиною захворюваності та смертності у світі, котра призводить до суттєвої соціальної та економічної



завантаженості, що зростає [2]. Дослідження засвідчили, що і захворюваність, і смертність від хронічної обструктивної хвороби легень підвищуються [1]. Враховуючи, що методи визначення, дослідження та аналітичні підходи не однакові, говорити про поширеність ХОЗЛ складно [1,7]. За прогнозами, до 2020 р. ХОЗЛ стане третьою за важливістю причиною смертності у світі [1]. Останні дані свідчать: поширеність ХОЗЛ становить майже 9–10% серед пацієнтів віком 40 років і старше, і більше ніж 20% серед хворих старше за 70 років [8], а серед курців (> 20 пачок сигарет на рік) досягла 31% [2,9]. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, ішемічна хвороба серця, або хвороба коронарних артерій (САД) – хвороба кровоносних судин, що є суттєвою проблемою [11]. ІХС залишається основною причиною смерті наших співвітчизників старше за 18 років, її частка у структурі загальної смертності сягає 45% (2011), а поширеність захворювання становить 24% дорослого населення країни [12]. У жителів США кожні 34 секунди виникає коронарний синдром, кожну хвилину від ІХС помирає одна людина. Поширеність ІХС, як і ХОЗЛ, збільшується з віком: від 35 до 40% в 40–59 років, майже 70% – у віці 60–79 років [11,13].

Епідеміологічні дані вказують на тісний зв'язок між ХОЗЛ та ІХС. Автори відзначають, що у пацієнтів із ХОЗЛ вищий ризик розвитку ІХС, а у пацієнтів з ІХС – ХОЗЛ [2].

Справжню поширеність поєднання ХОЗЛ та ІХС у клінічній практиці оцінити доволі важко. Дані про поширеність ХОЗЛ серед пацієнтів з ІХС суперечливі (варіюються від 4–7 до 60%) [3], що визначається відмінностями характеру клінічних вибірок для такого аналізу. Так, у багатоцентрових дослідженнях частота ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ становить 7–13%, що не набагато перевищує популяційну, а серед осіб з ІХС хронічну обструктивну хворобу легень діагностують у 26–35% [2,4]. Поширеність ІХС зростає зі збільшенням важкості ХОЗЛ, досягаючи 60% у пацієнтів, які страждають на виражену ХОЗЛ [5], і значно збільшуються з віком [6].

Слід визнати, що часта наявність ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ до певної міри зумовлена несприятливим профілем ризику ІХС у них [15,14]. Не дивно, що прояви коморбідності призводять до гіршого прогнозу перебігу захворювання. ХОЗЛ є незалежним предиктором смертності пацієнтів, які страждають на ІХС [16].

Сапро G. і співавт. відзначають: у пацієнтів, які перебували на лікуванні у стаціонарі з приводу ІМ та ІХС із супутнім ХОЗЛ, збільшується ризик смерті протягом наступних 3 років на 50% у порівнянні з пацієнтами без ХОЗЛ [17]. Ризик виникнення ІХС у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ (за результатами 3-річного спостереження) зростає вчетверо [17]. З іншого боку, серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією із провідних причин смерті пацієнтів із легким і середнім ступенями важкості ХОЗЛ, а наявність маніфестуючої ІХС пов'язана з підвищеним ризиком смерті для цієї групи хворих [18].

ХОЗЛ під час загострення може проявлятися і позалежними захворюваннями (такими як ІМ), призводячи до госпітальної смерті [19], особливо осіб літнього віку (≥ 65 років) [20]. У деяких дослідженнях встановлено, що загострення ХОЗЛ є головною причиною СС смертності не

тільки під час і відразу після гострих подій, але і в довгостроковій перспективі. Donaldson G.C. et al. показали, що ризик розвитку гострих серцево-судинних подій особливо високий у період загострень ХОЗЛ. Так, у хворих на ХОЗЛ, які мають 5 і більше загострень протягом року, ризик ІМ зростає приблизно у п'ятеро. Ризик гострого ІМ у період із 1 по 5 день після загострення збільшився у 2,3 раза (аналіз даних 25 857 пацієнтів із ХОЗЛ за 2-річний період) [21].

Аналіз огляду досліджень вказує, що прогностична значущість ХОЗЛ при несприятливих СС подіях у хворих на ІХС наближається або перевершує традиційні фактори, включаючи вік, частоту серцевих скорочень, фракції викиду лівого шлуночка, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію та рівень креатиніну [22].

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про очевидну тенденцію до збільшення частоти супутнього поєднання ІХС та ХОЗЛ і негативний взаємовплив цих коморбідних станів на перебіг захворювання (збільшення госпіталізації, підвищення смертності та ризику гострих важких ускладнень). Відношення між ХОЗЛ і ІХС є набагато складнішим, ніж просте співіснування обох захворювань у пацієнта, а тому і надалі потрібні дослідження для поглиблення розуміння цієї коморбідності.

Етіопатогенетичний взаємозв'язок ІХС і ХОЗЛ

Дослідження, що присвячені вивченню ХОЗЛ і ІХС, повною мірою не пояснюють загальний основний патогенний механізм розвитку поєднаної хвороби [2]. При цьому важливе місце в цьому механізмі, безсумнівно, посідає хронічне неспецифічне запалення. Нині припускають, що існують загальні фактори ризику, котрі викликають хронічне системне запалення [23], впливають як на ендотеліальні клітини судин, так і епітелій дихальних шляхів, паренхіму легень. Крім того, патофізіологічні зміни, що пов'язані з ХОЗЛ, можуть безпосередньо впливати на функцію серця і лежать в основі ІХС [24]. Розвиток хвороби – складніший процес взаємодії генотипу і довкілля. Насамперед на складному тлі генетичних детермінант багатфакторні біологічні процеси взаємодіють із віковими змінами тканин і шкідливих зовнішніх впливів, що лежать в основі клінічних проявів ХОЗЛ та ІХС [25].

Із загальних чинників ризику, які можуть викликати системне запалення, найбільш поширеним є куріння – ініціюючий чинник запальної реакції у багатьох сприйнятливих осіб, у яких розвивається ХОЗЛ, а також основний фактор ризику розвитку ССЗ [27]. Кожна цигарка містить понад 2000 ксенобіотичних сполук і 10 вільних радикалів. Ураження епітеліальних клітин легень і ендотеліальних клітин судин пропорційне їхній концентрації, ризик несприятливого результату захворювання у курців збільшується з кількістю «пачок/років» [29].

Куріння є основним фактором ризику ІХС, раннього розвитку атеросклерозу. Так, при обстеженні 1000 пацієнтів віком ≤ 50 років із клінічно значущими проявами атеросклерозу куріння було найбільш поширеним, але модифікованим фактором ризику [27]. Втім, сьогодні недостатньо даних про поширеність ХОЗЛ у цієї категорії пацієнтів.

Хоча куріння сигарет і ХОЗЛ є нині найбільш важливими і поширеними респіраторними факторами ризику серцево-судинних захворювань, однак є переконливі дані і про інші



фактори (забруднення повітря особливо дрібними твердими частками, пасивне куріння, гази дизельних вихлопів, гострі (вірусні) інфекції дихальних шляхів і бактеріальні пневмонії, захворювання порожнини рота) як гострих, так і хронічних тригерів серцево-судинної захворюваності та смертності [28,29]. Незважаючи на неоднорідність цих факторів довкілля, усі вони впливають на місцевому рівні у вигляді тканинного пошкодження від прямого впливу хімічних речовин і системно стимулюючи неспецифічні запальні реакції в організмі. Цікаво, що великі частинки (забрудненого повітря) і отруйні гази, які індукують запальні реакції передовсім у верхній і середній частині повітряноводних шляхів, менше пов'язані з серцево-судинними подіями у порівнянні з дрібнішими частинками, котрі проникають глибше до периферичної системи дихальних шляхів і альвеол. Ці дані дають можливість припустити, що запалення в цих відділах відіграє важливу роль у патогенетичному взаємозв'язку легенів із серцево-судинними захворюваннями.

Yanbaeva D.G. і співавт. вказують, що хронічний вплив хімічних речовин і вільних радикалів діє на низку гомеостатичних механізмів, викликаючи виснаження ендогенних антиоксидантів і порушуючи фізіологічний окисно-антиоксидантний баланс, а також стимулює кровотворну систему (збільшення кількості циркулюючих лейкоцитів і тромбоцитів), посилюючи окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) через вищу концентрацію активних форм кисню, що відіграє важливу роль у посиленні агрегації тромбоцитів/моноцитів та експресії молекул адгезії ендотеліальних [30].

Поряд із курінням такі фактори ризику, як сидячий спосіб життя, ожиріння та інсулінорезистентність, пов'язані з неспецифічним системним запаленням і окислювальним стресом. Їхня роль показана при ССЗ і атеросклерозі [31], але ці дані конфліктують у випадках пацієнтів із ХОЗЛ. У популяційних дослідженнях виявлено, що абдомінальне ожиріння пов'язане з порушеннями функції легенів, а резистентність до інсуліну і діабет мають високу поширеність у пацієнтів із ХОЗЛ [32]. Дискусія щодо цих асоціацій із ХОЗЛ триває.

Процесом, що пов'язує хронічне неспецифічне запалення з атеросклерозом і бронхіальною обструкцією, є окислювальний стрес, пошкодження тканин і ненормальна імунна активація [22]. У численних дослідженнях описано вплив імунних клітин і медіаторів запалення на атерому, мають на увазі ініціювання запалення, розвиток і руйнування бляшки [13]. Атеросклеротичний процес починається з пошкодження ендотелію, що викликаний різними подразниками: гіперхолестеринемією, курінням, гіпертензією, цукровим діабетом, вільними радикалами кисню тощо [14]. Надалі дисфункція ендотелію змінює гомеостатичні властивості ендотеліального бар'єра; ендотелій починає підвищену експресію молекул поверхневої адгезії і сприяє входу білих кров'яних клітин і окислених ЛПНЩ у стінки артерій. Цитокіни, фактори росту та інші медіатори запальної інтими індукують вхід у бляшку моноцитів і диференціюються спочатку в макрофаги, а потім у піністі клітини [25]. Згодом компоненти ліпопротеїнів плазми, окислених ЛПНЩ, визначених білків теплового шоку [33]

та інших частинок, служать як антигени, стимулюючи надалі захоплення запальних Т-клітин. Клоні активованих Т-клітин, що проліферують і підсилюють імунну відповідь, викликають ще більше запалення. Ця комбінаційна імунна реакція в межах атероми є ключовою подією у прогресуванні атеросклерозу і, можливо, зрештою може призвести до руйнування бляшки [13]. Пошкодження дихальних шляхів і руйнування легеневої паренхіми, можливо, може бути пов'язане з місцевим і системним запальним механізми, які спостерігають і при атеросклерозі. Після вивільнення численних цитокінів – фактора некрозу пухлини-альфа і інтерлейкінів – макрофаги, нейтрофіли й дендритні клітини збираються в пошкодженій ділянці, що призводить до початку пошкодження імунної системи [34]. Згодом запальна реакція викликає вивільнення різних протеолітичних ферментів і активних форм кисню, тим самим ще більше пошкоджуючи тканини. Частинки вивільнених, некротичних або апоптотичних клітин і чужорідних речовин можуть служити як антигени і бути представленими Т-клітинами, активуючи адаптивну відповідь. Цей складний процес підтримується як вродженою, так і адаптивною відповіддю, що пов'язана з місцевим збільшенням слизу, емфізематозним руйнуванням паренхіми, перибронхіальним фіброзом, потовщенням і зміною стінок дихальних шляхів, порушеннями мукоциліарного кліренсу й епітеліального бар'єра [34,35]. Пізня стадія зміни дихальних шляхів і легенів – протеоліз і деградація позаклітинного матриксу – має деякі спільні риси з атеросклерозом. У легенях протеоліз викликає руйнування паренхіми і в подальшому емфіземи, тоді як в артеріях спричиняє розрив бляшки атеросклеротичного ураження. Матричні металопротеїнази можуть бути потенційно загальними посередниками [34].

Отже, структурні зміни, що викликані хронічним запаленням і багатостадійним пошкодженням тканини і репарацією, були описані як у серцевих судинах, так і паренхіми легень. Цей процес призводить до утворення, розвитку та розриву бляшки при ІХС [13] та обмеження повітряного потоку і хронічного бронхіту при ХОЗЛ [36].

На підтвердження гіпотези наявності загального патологічного фону цих захворювань (ІБС і ХОЗЛ) у плазмі відзначається підвищення рівня гострофазових білків і маркерів запалення (лейкоцитів, С-реактивного білка, інтерлейкінів 6,7,8 і фібриногену) [23,33]. При атеросклерозі підвищення запальних медіаторів (особливо С-реактивного білка) докладно описані, що пов'язано зі збільшенням СС ризику і погіршенням довгострокового прогнозу життя [33].

Обговорення впливу маркерів запалення в пацієнтів із ХОЗЛ триває і досі, бо не зрозуміло, якою мірою підвищення маркерів запалення визначає рівень загальної смертності і частоту загострень у пацієнтів [37].

Хоча системне запалення є загальним при коморбідній патології (ССЗ і ХОЗЛ), нині описані й інші можливі механізми, що призводять до цієї патології. Так, дисбаланс тромботичних/антитромботичних механізмів із підвищеною прокоагулянтною активністю був обов'язковою умовою при ХОЗЛ [25]. Відповідно супутні захворювання, що пов'язані зі зміною тромботичного статусу (СС захворювання, ІМ та емболія легеневої артерії), є доволі поширеними у хворих на ХОЗЛ [38]. Раннє старіння (в результаті хронічного не-



специфічного запалення і хронічного оксидативного стресу) описане як при ХОЗЛ, так і ІХС. Наслідки цього виявляються в надмірній втраті еластичності легень, збільшенні жорсткості артерій, ендотеліальній дисфункції і кальцифікації судин [25,39]. Аутоімунність постулюється як можливий єдиний механізм, але дискусія ще триває.

Отже, аналіз досліджень пояснює роль хронічного запалення і зміненої імунної реакції в розвитку ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ. Але залишається предметом дискусій питання про те, чому в деяких пацієнтів розвиваються ці супутні захворювання, а в інших – ні? Очевидно, що пацієнти із ХОЗЛ також мають певний ступінь патології з боку СС системи, і багато хто із хворобою серця матиме проблеми з органами дихання.

Клінічні прояви. Згідно з Глобальною ініціативою з хронічної обструктивної хвороби легень, клінічний діагноз ХОЗЛ слід розглядати у будь-якого пацієнта, який має хронічні респіраторні симптоми (наприклад, задишка з або без хронічного кашлю і харкотиння) та анамнез впливу факторів ризику на хворобу [36]. Як уже відзначали, анатомічний і функціональний взаємозв'язок, що існує між серцем і легенями, такий, що будь-яка дисфункція одного органу швидше за все матиме наслідки для іншого. Необхідно враховувати, що майже 50% осіб віком від 65 років і старше можуть мати полікоморбідний стан (до 3 хронічних захворювань), включаючи ІХС і ХОЗЛ [36,40]. Діагностика буде ускладнена через наявність спільних клінічних проявів супутніх захворювань, вводячи в оману клініциста, особливо в період загострення паралельних захворювань [41].

Встановити клінічно діагноз ІХС важко, коли мають місце симптоми, що імітують захворювання легень. Загострення ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ може бути представлене такими симптомами, як задишка і зменшення толерантності до фізичного навантаження, а також бути відстрочкою для встановлення правильного діагнозу. Задишка й відчуття стиснення у грудях (іноді й біль у грудях) є загальними в період загострення ХОЗЛ і можуть бути прийняті за симптоми прояву легеневої патології, навіть коли мають кардіальне походження [41]. Так, раптовий початок ішемії міокарда, що здебільшого виявляється як стенокардія, може проявлятися як синдром безбольової задишки, вводячи в оману лікаря. З іншого боку, толерантність до фізичного навантаження може бути обмежена порушеннями функції легень і неввірно витлумачена як коронарний симптом. Але й задишка може бути розцінена як прояв застійної серцевої недостатності, і захворювання легень у кардіологічних хворих може бути недиагностоване [22]. Необхідно враховувати, що неінвазивні діагностичні методи на пізніх стадіях захворювання легень мають обмеження: знижена ехокардіографічна візуалізація (може бути утруднена у чверті хворих, бо ехокардіографічне вікно може бути прикрито легенею), погана переносимість фармакологічних проб під час стрес-тестування [5].

Отже, гіподіагностика або помилковий діагноз ІХС у хворих на ХОЗЛ є доволі поширеними. Brekke P.H. і співавт. відзначають, що у 20–30% пацієнтів із ХОЗЛ ЕКГ нагадує таку ж після інфаркту міокарда, тоді як лише половині з них встановлено діагноз ІХС. Поширеність ІХС довести ангіографічно ще складніше. Наприклад, серед важкохворих пацієнтів із ХОЗЛ, яким показана трансплантація легень,

стенозуючий коронаросклероз виявили у 53% випадків [5].

Відзначають суттєву гіподіагностику обмеження повітряного потоку в пацієнтів, які мають ІХС. Деякі дослідники повідомляють, що обструктивне порушення не підтверджене у 60–87% пацієнтів із ІХС; частіше трапляється гіподіагностика у колишніх курців, пацієнтів із незначними симптомами і з несуттєвим обмеженням повітряного потоку [42]. Однак обидва супутні захворювання треба діагностувати, бо це впливає на прогноз: у пацієнтів із ХОЗЛ і супутньою СС патологією частіше виникають епізоди загострення ХОЗЛ, більша частота госпіталізацій і значно вища СС смертність, що є причиною помітного зростання вартості медичної допомоги [42]. ХОЗЛ розглядається як сильний ризиктор смертності, рецидивуючого інфаркту, серцево-судинного шоку і кровотеч у пацієнтів з інфарктом міокарда [17].

Отже, клінічні дані підтверджують, що кожного пацієнта із ХОЗЛ треба обстежувати згідно із стандартами на наявність супутнього захворювання ІХС, а хворих на ІХС необхідно обстежувати на наявність ХОЗЛ.

Стратегія лікування. Незважаючи на загальні механізми становлення захворювань, є істотні відмінності у підходах до лікування ІХС та ХОЗЛ. Оптимальне медикаментозне лікування хворих на ІХС включає призначення антитромботичної терапії, бета-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину та статинів [43]. Сучасне лікування ХОЗЛ засноване насамперед на β_2 -агоністах, антихолінергічних засобах, інгаляційних кортикостероїдах та інгібіторах фосфодієстерази-4 [36,44]. Найважчим при цьому поєднанні захворювань у стратегії лікування є використання β_2 -агоністів при ХОЗЛ і бета-блокаторів при ІХС [45]. Однак у дослідженні TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) [46] показано, що препарати, які використовують для лікування ХОЗЛ, наприклад β_2 -агоністи пролонгованої дії, добре переносяться та мають прийнятний профіль безпеки при СС захворюваннях. З іншого боку, призначення β -блокаторів, що є необхідними при лікуванні ІХС у пацієнтів із ХОЗЛ, залишається невизначеним. Головна проблема полягає у тому, що ці ліки можуть викликати бронхоспазм і погіршити функцію легень. Але селективні β_1 -блокатори не протидіють бронхолітичній дії β_2 -агоністів, до того ж вони необхідні і знижують смертність у пацієнтів із ХОЗЛ [45,47], за важких хворих, які потребують тривалої кисневої терапії [47].

Призначення ацетилсаліцилової кислоти потребує додаткового контролю клінічних і вентиляційних показників через місяць терапії. У разі наростання задишки і зниження показників функції зовнішнього дихання рекомендована заміна антиагреганта препаратом групи клопідогрелю. Ekstrom M.P. і співавт. відзначають: антитромбоцитарні препарати знижують смертність у пацієнтів віком 45 років і старше, які почали кисневу терапію, але дослідження в цій галузі тільки починаються.

Статини, які широко використовують при ІХС, мають плейотропну протизапальну дію, корисні пацієнтам як із ХОЗЛ, так і з ІХС. Низка обсерваційних досліджень показує: призначення статинів хворим на ХОЗЛ скоротило час госпіталізації, і в них зменшились показники смертності від загострень ХОЗЛ і загальної СС смертності [48]. Симвастатин пригнічує розвиток емфіземи, запалення і



легеневої гіпертензії, що доведено на тваринних моделях, особливо при пошкодженні легенів, індукованих курінням, і уповільнює легеневу гіпертензію при токсичному ураженні легеневих судин.

Результатів рандомізованих контрольованих досліджень, як і раніше, мало. Триває рандомізоване клінічне дослідження в США, що мало визначити вплив симвастатину на частоту загострень у хворих від помірної до важкої ХОЗЛ [49]. Вивчають також роль протизапальних препаратів при ХОЗЛ, результати стануть доступними незабаром. Клініцисти, чії пацієнти мають супутні захворювання (ХОЗЛ і ІХС), повинні збалансувати ризики і вигоди з рекомендованими методами лікування.

Висновки

Хронічне неспецифічне запалення і неадекватна імунна реакція, що викликана впливом шкідливих зовнішніх стиму-

лів, насамперед сигаретним димом, з ушкодженням епітелію легенів і судинного ендотелію є спільним у розвитку ІХС і ХОЗЛ із негативним впливом на перебіг цих захворювань.

Клінічні прояви ХОЗЛ і ІХС схожі, перекриваються симптомами, зумовлюючи надалі їх недооцінювання, що призводить до гіподіагностики супутніх захворювань. Для клініцистів дуже важливо виявити обидва супутніх захворювання на ранній стадії, використовуючи для об'єктивізації комплексний підхід для оптимізації комбінованого контролю дихальної та СС функцій у цієї категорії пацієнтів. Незважаючи на суттєвість доказів, що підтверджують зв'язок між ХОЗЛ і ІХС, терапевтичні можливості, котрі спрямовані на обидва захворювання, все ще недостатні. Необхідно продовжувати дослідження патогенезу і лікування пацієнтів з ІХС і ХОЗЛ, аби поліпшити якість життя, а також виживання пацієнтів.

Список літератури

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD Updated Feb 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>.
2. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008 / [K. Schnell, C.O. Weiss, T. Lee et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2012. – № 12. – P. 26.
3. Cardiovascular comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: systematic literature review / [H. Mullerova, A. Agusti, S. Erqou et al.] // *Chest.* – 2013. – № 144. – P. 1163–1178.
4. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function—results from a population survey / [B. Eriksson, A. Lindberg, H. Mullerova et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – № 107. – P. 98–106.
5. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease / [R.M. Reed, M. Eberlein, R.E. Girgis et al.] // *Am. J. Med.* – 2012. – № 125. – P. 1228.
6. Patterns of comorbidity and multi morbidity in the olds told: the Octabaix study / [F. Formiga, A. Ferrer, H. Sanz et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – № 24. – P. 40–44.
7. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD / [A.C. Patel, G.C. Donaldson, A.J. Mackay et al.] // *Chest.* – 2012. – № 1414. – P. 851–857.
8. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study / [A.S. Buist, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer et al.] // *Lancet.* – 2007. – № 370. – P. 741–750.
9. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population / [M. Waatevik, T.D. Skorge, E. Omenaas et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – № 107. – P. 1037–1045.
10. Fact sheet № 317 / WHO, Media, centre. – 2013.
11. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association / [A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger et al.] // *Circulation.* – 2013. – № 127. – P. e6–245.
12. Корнацький В.М. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах: аналітично-статистичний посібник / В.М. Корнацький. – К., 2012. – 117 с.
13. Acute coronary events / [A. Arbab-Zadeh, M. Nakano, R. Virmani et al.] // *Circulation.* – 2012. – № 125. – P. 1147–1156.
14. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort / [A.K. Johnston, D.M. Mannino, G.W. Hagan et al.] // *Thorax.* – 2008. – № 63. – P. 599–605.
15. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population / [P. Lange, R. Mogelvang, J.L. Marott et al.] // *COPD.* – 2010. – № 7. – P. 5–10.
16. Chronic obstructive pulmonary disease – an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease / [K. Nishiyama, T. Morimoto, Y. Furukawa et al.] // *In.t J. Cardiol.* – 2010. – № 143. – P. 178–183.
17. Impact of COPD on long-term outcome after St-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention / [G. Campo, P. Guastaroba, A. Marzocchi et al.] // *Chest.* – 2013. – № 144. – P. 750–757.
18. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / [M. Divo, C. Cote, J.P. de Torres et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – № 186. – P. 155–161.
19. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD / [D.A. McAllister, J.D. Maclay, N.L. Mills et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – № 39. – P. 1097–1103.
20. Prior cardiovascular disease increases long-term mortality in COPD patients with pneumonia / [O. Sibila, E.M. Mortensen, A. Anzueto et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – № 43. – P. 36–42.
21. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / [G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith et al.] // *Chest.* – 2010. – № 137. – P. 1091–1097.
22. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: Implication for clinical practice / [P. Boschetto, B. Beghe, L.M. Fabri et al.] // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17. – P. 422–431.
23. Man S.F. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators / S.F. Man, S. Van Eeden, D.D. Sin // *Can. J. Cardiol.* – 2012. – № 28. – P. 653–661.
24. Kawut S.M. COPD: CardiOPulmonary disease? / S.M. Kawut // *Eur Respir J.* – 2013. – № 41. – P. 1241–1243.
25. Maclay J.D. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms / J.D. Maclay, W. Macnee // *Chest.* – 2013. – № 143. – P. 798–807.
26. Donald B. Hunninghake «Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease» / B. Donald // *Proceedings of the American Thoracic Society, Vol. 2, Symposium: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Disorder of the cardiovascular and respiratory systems.* – 2005. – P. 44–49.
27. Distribution of risk factors in patients with premature coronary, supra-aortic branches and peripheral atherosclerotic disease / [D. Radak, S. Babic, M. Peric et al.] // *Med Princ. Pract.* – 2012. – № 21. – P. 228–233.
28. Long-term ozone exposure and mortality / [M. Jerrett, R.T. Burnett, C.A. Pope et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 360. – P. 1085–1095.
29. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality / [C.-V.F. Medina, D.M. Musher, G.A. Wells et al.] // *Circulation.* – 2012. – № 125. – P. 773–781.
30. Systemic effects of smoking / D.G. Yanbaeva, M.A. Dentener, E.C. Creutzberg [et al.] // *Chest.* – 2007. – № 131. – P. 1557–1566.
31. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force



- of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / [J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke et al.] // *Eur Heart J*. – 2012. – № 33. – P. 1635–1701.
32. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity / [H. Watz, B. Waschki, A. Kirsten et al.] // *Chest*. – 2009. – № 136. – P. 1039–1046.
 33. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / [S. Kaptoge, E. DiAngelantonio, L. Pennells et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – № 367. – P. 1310–1320.
 34. Decramer M. Chronic obstructive pulmonary disease / M. Decramer, W. Janssens, M. Miravittles // *Lancet*. – 2012. – № 379. – P. 1341–1351.
 35. Soriano J.B. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation / J.B. Soriano, R. Rodriguez-Roisin // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2011. – № 8. – P. 363–367.
 36. 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. – № 83. – P. 347–365.
 37. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / [A. Agustí, L.D. Edwards, S.I. Rennard et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – № 7.
 38. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD / [L. Bertolotti, S. Quenet, P. Mismetti et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – № 39. – P. 862–868.
 39. Lee H.Y. Aging and arterial stiffness / H.Y. Lee, B.H. Oh // *Circ. J.* – 2010. – № 74. – P. 2257–2262.
 40. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / [L.E. Vanfleteren, M.A. Spruit, M. Groenen et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – № 187. – P. 728–735.
 41. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease / [M. Roca, A. Verduri, L. Corbetta et al.] // *Eu. J. Clin. Invest.* – 2013. – № 43. – P. 510–521.
 42. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study / [L. García-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayala et al.] // *BMC Fam Pract.* – 2013. – № 14. – P. 11.
 43. Fihn D.S. 2012 AHA/ACCF Guideline for the management stable ischemic heart disease / D.S. Fihn, M.J. Gardin // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – № 24.
 44. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/portal/>.
 45. Treatment of COPD: moving beyond the lungs / [M.G. Matera, L. Calzetta, B. Rinaldi et al.] // *Curr Opin Pharmacol.* – 2012. – № 12. – P. 315–322.
 46. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results / [P.M. Calverley, J.A. Anderson, B. Celli et al.] // *Thorax*. – 2010. – № 65. – P. 719–725.
 47. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis / [M. Etminan, S. Jafari, B. Carleton et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2012. – № 12. – P. 48.
 48. Ekstrom M.P. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease / M.P. Ekstrom, A.B. Hermansson, K.E. Strom // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – № 187. – P. 715–720.
 49. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,953 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2003. – № 361. – P. 2005–2016.
- ## References
1. Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD Updated Feb 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources>.
 2. Schnell, K., Weiss, C. O., Lee, T., Krishnan, J. A., Leff, B., Wolff, J. L., et al. (2012). The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. *BMC Pulmonary Medicine*, 12(1), 26. doi:10.1186/1471-2466-12-26.
 3. Müllerova, H., Agusti, A., Erqou, S., & Mapel, D. W. (2013). Cardiovascular comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: systematic literature review. *Chest*, 144(4), 1163–1178.
 4. Eriksson, B., Lindberg, A., Müllerova, H., Rönmark, E., & Lundbäck, B. (2013). Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function – Results from a population survey. *Respiratory Medicine*, 107(1), 98–106. doi: 10.1016/j.rmed.2012.09.011.
 5. Reed, R. M., Eberlein, M., Girgis, R. E., Hashmi, S., Iacono, A., Jones, S., et al. (2012). Coronary Artery Disease Is Underdiagnosed and Under-treated in Advanced Lung Disease. *The American Journal of Medicine*, 125(12), 1228. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.018.
 6. Formiga, F., Ferrer, A., Sanz, H., Marengoni, A., Alburquerque, J., & Pujol, R. (2013). Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: The Octabaix study. *European Journal of Internal Medicine*, 24(1), 40–44. doi: 10.1016/j.ejim.2012.11.003.
 7. Patel, A. R., Donaldson, G. C., Mackay, A. J., Wedzicha, J. A., & Hurst, J. R. (2012). The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest*, 141(4), 851–857. doi: 10.1378/chest.11-0853.
 8. Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., et al. (2007). International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 370, 741–50.
 9. Waatevik, M., Skorge, T. D., Omenaas, E., Bakke, P. S., Gulsvik, A., & Johannessen, A. (2013). Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respiratory Medicine*, 107(7), 1037–1045. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.008.
 10. Fact sheet № 317 / WHO, Media, centre. – 2013.
 11. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., & Borden, W. B. (2013). Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127, e6–245. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
 12. Koronatskyi, V. M. (2012). *Sertsevo-sudyinna zakhvoriuvannist v Ukraini ta rekomendatsii shchodo pokrashchennia zdorovia v suchasnykh umovakh*. [Cardiovascular morbidity in Ukraine and recommendations for improving health in modern conditions]. Kyiv. [in Ukrainian].
 13. Arbab-Zadeh, A., Nakano, M., Virmani, R., & Fuster, V. (2012). Acute coronary events. *Circulation*, 125, 1147–1156. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047431.
 14. Johnston, A. K., Mannino, D. M., Hagan, G. W., Davis, K. J., & Kiri, V. A. (2008). Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax*, 63(7), 599–605. doi: 10.1136/thx.2007.088112.
 15. Lange, P., Mogelvang, R., Marott, J. L., Vestbo, J., & Jensen, J. S. (2010). Cardiovascular Morbidity in COPD: A Study of the General Population. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 7(1), 5–10. doi: 10.3109/15412550903499506.
 16. Nishiyama, K., Kita, T., Ozasa, N., Taniguchi, R., Ehara, N., Nakagawa, Y., et al. (2010). Chronic obstructive pulmonary disease—An independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *International Journal of Cardiology*, 143(2), 178–183.
 17. Campo, G., Guastaroba, P., Marzocchi, A., Santarelli, A., Varani, E., & Vignali, L. (2013). Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest*, 144, 750–7. doi: 10.1378/chest.12-2313.



18. Divo, M., Hunninghake, G., Celli, B., Zagaceta, J., Cabrera, C., Zulueta, J., et al. (2012). Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(2), 155–161.
19. Mcallister, D. A., Macfarlane, P. W., Mills, N. L., Maclay, J. D., Macnee, W., Clark, E., et al. (2012). Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *European Respiratory Journal*, 39(5), 1097–1103.
20. Sibila, O., Mortensen, E. M., Anzueto, A., Laserna, E., Restrepo, M. I. (2013) Prior cardiovascular disease increases long-term mortality in COPD patients with pneumonia. *Eur Respir J*, 43, 36–42. doi: 10.1183/09031936.00117312.
21. Donaldson, G. C., Hurst, J. R., Smith, C. J., Hubbard, R. B., & Wedzicha, J. A. (2010). Increased Risk Of Myocardial Infarction And Stroke Following Exacerbation Of COPD. *Chest*, 137(5), 1091–1097. doi: 10.1378/chest.09-2029.
22. Piera, B., Bianca, B., Fabbri, M., Claudio, C. (2012) Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: Implication for clinical practice. *Respirology*, 17(3), 422–431. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02118.x.
23. Man, S. P., Eeden, S. V., & Sin, D. D. (2012). Vascular Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Inflammation and Other Mediators. *Canadian journal of cardiology*, 28(6), 653–661.
24. Kawut, S. M. (2013) COPD: CardiOPulmonary disease? *Eur Respir J* 2013, 41, 1241–3. doi:10.1183/09031936.00009413.
25. Maclay, J. D., & Macnee, W. (2013) Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*, 143, 798–807. doi: 10.1378/chest.12-0938.
26. Donald, B. (2005) Hunninghake “Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease”. *Proceedings of the American Thoracic Society, Vol. 2, Symposium: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a disorder of the cardiovascular and respiratory systems*, 44–49.
27. Radak, D., Babic, S., Peric, M., Popov, P., Tanaskovic, S., Babic, D., et al. (2012) Distribution of risk factors in patients with premature coronary, supra-aortic branches and peripheral atherosclerotic disease. *Med Princ Pract*, 21, 228–233. doi:10.1159/000334617.
28. Jerrett, M., Burnett, R. T., Pope, C. A., Ito, K., Thurston, G., Krewski, D., et al. (2009). Long-Term Ozone Exposure and Mortality. *New England Journal of Medicine*, 360(11), 1085–1095. doi: 10.1056/NEJMoa0803894.
29. Corrales-Medina, V. F., Musher, D. M., Wells, G. A., Chirinos, J. A., Chen, L., & Fine, M. J. (2012). Cardiac Complications in Patients With Community-Acquired Pneumonia: Incidence, Timing, Risk Factors, and Association With Short-Term Mortality. *Circulation*, 125(6), 773–781. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
30. Yanbaeva, D. G., Dentener, M. A., Creutzberg, E. C., Wesseling, G., & Wouters, E. F. (2007). Systemic Effects Of Smoking. *Chest*, 131(5), 1557–1566.
31. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, W. M., et al. (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 33, 1635–1701.
32. Watz, H., Waschki, B., Kirsten, A., Muller, K., Kretschmar, G., Meyer, T., et al. (2009). The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Bronchitis and COPD: Frequency and Associated Consequences for Systemic Inflammation and Physical Inactivity. *Chest*, 136(4), 1039–1046.
33. Kaptoge, S., DiAngelantonio, E., Pennells, L., Wood, A. M., White, I. R., & Gao P. (2012) C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*, 367, 1310–1320. doi: 10.1056/NEJMoa1107477.
34. Decramer, M., Janssens, W., & Miravitlles, M. (2012) Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 379, 1341–1351. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60968-9.
35. Soriano, J. B., & Rodriguez-Roisin, R. (2011). Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overview: Epidemiology, Risk Factors, And Clinical Presentation. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 8(4), 363–367. doi: 10.1513/pats.201102-017RM.
36. Vestbo, J., Hurd, S. S., Agustí, A. G., Jones, P. W., Vogelmeier, C., Anzueto, A., et al. (2013) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 187, 347–65. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
37. Agustí, A., Edwards, L. D., Rennard, S. I., MacNee, W., Tal-Singer, R., Miller, B. E., et al. (2012) Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS ONE*, 7, e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483.
38. Bertoletti, L., Todoli, J. A., Barron, M., Valdes, M., Tolosa, C., Martin-Villasclaras, J. J., et al. (2012). Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *European Respiratory Journal*, 39(4), 862–868. doi:10.1183/09031936.00058811.
39. Lee, H., & Oh, B. (2010). Aging and Arterial Stiffness. *Circulation Journal*, 74(11), 2257–2262.
40. Vanfleteren L.E, Spruit M.A., Groenen M., Gaffron S., van Empel V.P., Bruijnzeel P.L., Rutten, E. P., Op 't Roodt, J., Wouters, E. F., & Franssen, F. M. (2013) Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 187, 728–35. doi: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
41. Roca, M., Verduri, A., Corbetta, L., Clini, E., Fabbri, L. M., & Beghè, B. (2013). Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 43(5), 510–521. doi: 10.1111/eci.12064.
42. García-Olmos, L., Alberquilla, A., Ayala, V., García-Sagredo, P., Morales, L., & Carmona, M. (2013) Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*, 14, 11. doi:10.1186/1471-2296-14-11.
43. Fihn, D. S. & Gardin, M. J. (2012) 2012 AHA/ACCF Guideline for the management stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(24). doi:10.1016/j.jacc.2012.07.012.
44. (2013) MOH of Ukraine on 27 June 2013 № 555. Retrieved from http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html.
45. Matera, M. G., Calzetta, L., Rinaldi, B., & Cazzola, M. (2012). Treatment of COPD: moving beyond the lungs. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(3), 315–322. doi: 10.1016/j.coph.2012.04.001.
46. Calverley, P. M., Anderson, J. A., Celli, B., Ferguson, G. T., Jenkins, C., Jones, P. W., et al. (2010) Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*, 65, 719–725. doi: 10.1136/thx.2010.136077.
47. Etminan, M., Jafari, S., Carleton, B., & Fitzgerald, J. (2012). Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 12(1), 48. doi:10.1186/1471-2466-12-48.
48. Ekström, M. P., Hermansson, A. B., & Ström, K. E. (2013). Effects of Cardiovascular Drugs on Mortality in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(7), 715–720. doi: 10.1164/rccm.201208-1565OC.
49. (2003) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,953 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 361, 2005–2016.

Відомості про автора:

Яценко О.В., магістр каф. терапії, ендокринології та клінічної фармакології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», E-mail: olyatsenko@yandex.ru.

Поступила в редакцію 07.04.2014 г.