

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА В СОЧЕТАНИИ С БРОНХОДИЛАТАТОРАМИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В.В. Евдокимов, А.Г. Евдокимова, Е.Н. Ющук

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

Актуальность. До настоящего времени ведение больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с кардиопульмональной патологией является предметом дискуссии. **Цель исследования** — изучение эффективности воздействия карведилола, тiotропия бромид и индакатерола в составе комплексной терапии на клинико-функциональные показатели у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В исследование вошли 98 больных в возрасте от 45 до 75 лет, страдающих ХСН II и III функционального класса (ФК) с постинфарктным кардиосклерозом, фракцией выброса левого желудочка <45% и ХОБЛ 2–3-й степени (GOLD). Все больные получали карведилол и были разделены на 3 группы: в 1-й (36 чел.) дополнительно к базисной терапии назначался тiotропия бромид, во 2-й (32 чел.) — индакатерол, в 3-й (30 чел.) — комбинация данных препаратов. Параметры качества жизни оценивали исходно и через 6 мес. наблюдения. **Результаты.** На фоне комплексной терапии отмечалось улучшение клинического состояния больных, качества их жизни; достоверно уменьшились частота и длительность эпизодов ишемии, достоверно увеличилась фракция выброса левого желудочка, уменьшилась легочная гипертензия, улучшилось состояние бронхолегочной системы. **Заключение.** Применение карведилола как в монотерапии, так и при комбинировании с тiotропия бромидом и индакатеролом является безопасным и эффективным в составе комплексного лечения ХСН II и III ФК ишемического генеза с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, карведилол, тiotропия бромид, индакатерол.

(Для цитирования: Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Ющук Е.Н. Эффективность и безопасность применения карведилола в сочетании с бронходилататорами у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая практика. 2019; 10(1):41–47. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10141-47>)

EFFICACY AND SAFETY OF CARVEDILOL IN COMBINATION WITH BRONCHODILATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V.V. Evdokimov, A.G. Evdokimova, E.N. Yushchuk

Moscow State University of Medicine and Dentistry a.n. A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Objective. To study the effectiveness of carvedilol, tiotropium bromide and indacaterol in complex therapy on clinical and functional parameters in patients with CHF of ischemic origin in combination with COPD. **Material and methods.** The study included 98 patients aged 45–75 years, suffering from CHF II–III FC with post-infarction cardiosclerosis, LV ejection fraction less than 45% and COPD of 2–3 degrees (GOLD). In addition to basic therapy all patients received carvedilol and were divided into 3 groups: tiotropium was administered in the 1st (36 people), indacaterol in the 2nd (32 people), and a combination of tiotropium and indacaterol in the 3rd (30 people). At baseline and after 6 months of follow-up, the clinical condition, exercise tolerance were assessed, the quality of life was assessed using the clinical state rating scale (SHOX) and MRC dyspnea scale, questionnaires of University of Minnesota (MLHFQ) and St. George's Hospital (SGRQ). EchoCG, 24-hour blood pressure monitoring with simultaneous

ECG recording, and spirometry test were performed. **Results.** The use of carvedilol in combination with tiotropium and indacaterol (both in mono and in combination) as part of complex therapy of CHF II–III FC of ischemic genesis with COPD is safe and effective: the clinical condition of patients improved, quality of life, frequency and duration of ischemia episodes decreased significantly, significantly increased LVEF, decreased pulmonary hypertension, improved condition of the bronchopulmonary system.

Keywords: cardiooncology, cardiotoxicity, left ventricular dysfunction, heart failure.

(**For citation:** Evdokimov VV, Evdokimova AG, Yushchuk EN. Efficacy and Safety of Carvedilol in Combination with Bronchodilators in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Origin and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1):41–47. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10141-47>)

АКТУАЛЬНОСТЬ

В реальной клинической практике довольно часто встречаются такие коморбидные, взаимоотягощающие состояния, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1–4]. До настоящего времени ведение больных ХСН с кардиопульмональной патологией является предметом дискуссии, касающейся в большинстве случаев эффективности и безопасности β -адреноблокаторов и бронходилататоров в качестве основы терапии стабильной ХОБЛ [5–7].

В литературе имеется мнение, что длительно действующие м-холинолитики и β 2-агонисты у больных ХОБЛ не приводят к повышению риска развития ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений [8–11]. Кроме того, до настоящего времени нет доказательств того, что больные ХОБЛ при сопутствующей ХСН должны лечиться иначе [12].

Применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и селективных β -адреноблокаторов приводит к улучшению прогноза у больных ХСН на фоне ХОБЛ [10, 13]. Определенный интерес представляет карведилол (блокатор β 1-, β 2- и α 1-рецепторов) — неселективный β -адреноблокатор третьего поколения с вазодилатирующим действием, метаболиты которого обладают антиишемическим, антипролиферативным, антиоксидантным эффектами [5]. Его применение при ХСН снижает показатели смертности даже среди тяжелых больных, а его эффективность доказана крупномасштабными исследованиями (CAPRICORN, COPENICUS).

Цель исследования — изучение эффективности карведилола в сочетании с бронхолитиками (тиотропия бромид, индакатерол) в составе терапии у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» (протокол № 12–13 от 19.12.2013).

Критерии включения

В исследование включали пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, страдающих, согласно классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA, 1964), ХСН II и III функционального класса (ФК) ишемического генеза (инфаркт в анамнезе с текущей фракцией выброса левого желудочка менее 45% по данным эхокардиографии) и ХОБЛ 2–3-й ст. тяжести вне обострения с дыхательной недостаточностью I–II степени.

В исследование не включали пациентов с острым инфарктом миокарда в течение 3 предыдущих месяцев, пороками сердца, стойкой артериальной гипотензией (артериальное давление менее 90/60 мм рт.ст.), дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиями.

Анализ в подгруппах

Все больные получали стандартную терапию ХСН: карведилол, блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан, диуретики при синдроме задержки жидкости; 30 (31%) больных получали сердечные гликозиды (по поводу тахисистолической формы мерцательной аритмии), нитраты по показаниям и терапию ХОБЛ: тиотропия бромид (длительнодействующий селективный м-холинолитик) и индакатерол (длительнодействующий β 2-агонист). Ингаляционные глюкокортикостероиды в стабильно малых дозах получали 22 (23%) пациента.

Во время первого этапа исследования, проходившего в условиях стационара, проводилась терапия, направленная на прекращение приступов сердечной астмы, уменьшение одышки и отеков, достижение положительного диуреза и возможности эффективной пероральной и ингаляционной терапии.

Затем пациентов случайным образом распределили в 3 группы: 1-я группа пациентов в дополнение к терапии получала тиотропия бромид в дозе

18 мкг/сут, 2-я — индакатерол в дозе 150 мкг/сут, 3-я — тиотропия бромид в дозе 18 мкг/сут и индакатерол в дозе 150 мкг/сут.

Титрование дозы лозартана и карведилола проводили под контролем клинического состояния, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений и суточного диуреза в условиях стационара. Средняя доза лозартана составила $44,5 \pm 3,5$ мг/сут, карведилола — $24,2 \pm 2,4$ мг/сут. Период наблюдения — 6 мес.

Оценивались клиническое состояние больных, ФК ХСН по NYHA, степень выраженности одышки по шкале MRC dyspnea (Medical Research Council Dyspnea Scale), симптомы ХОБЛ. Для оценки качества жизни пациентов использовали опросники Миннесотского Университета (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ) и Госпиталя Святого Георгия (ST-George Respiratory Questionnaire, SGRQ), шкалу оценки клинического состояния (ШОКС). Тест с 6-минутной ходьбой применялся для изучения толерантности к физической нагрузке.

Исследование функционального состояния миокарда с оценкой фракции выброса левого желудочка, степени легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии) проводили с помощью эхокардиографии на аппарате Voluson 730 Expert (General Electric, США).

Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) использовалась портативная спирометрическая система открытого типа Spiro USB (Carefusion, США). В качестве критериев положительного бронходилатационного теста принимали прирост объема форсированного выдоха за секунду (ОФВ₁) >200 мл, или $>15\%$.

Осуществлялось суточное мониторирование АД (СМАД) и электрокардиограммы с использованием комбинированного регистратора CardioTens (Meditech, Венгрия).

Анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании участвовали 98 больных с ХСН II–III ФК с постинфарктным кардиосклерозом, имевших сниженную ($<45\%$), согласно классификации Научного комитета GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), фракцию выброса левого желудочка в сочетании с ХОБЛ 2–3-й ст. [14]. По демографическим и клиническим показателям больные всех трех групп исходно не разли-

чались между собой, что позволило в дальнейшем сравнивать динамику их состояния к концу исследования на фоне различных схем терапии.

Особенно тщательный подход был при назначении больным ХСН с кардиопульмональной патологией карведилола в связи с его способностью блокировать β_1 - и β_2 -рецепторы. В исследовании имело место отмена препарата у двух пациентов с тяжелым течением ХОБЛ на 8-й и 10-й дни титрования при исходном уровне ОФВ₁ (30 и 32%) в связи с обострением заболевания. Проводимое лечение с осторожным, медленным титрованием карведилола в сочетании с тиотропия бромидом и индакатеролом (1-я и 2-я группы), а также с их комбинированным назначением (3-я группа) в составе комплексной терапии не вызывало значимых побочных эффектов, удовлетворительно переносилось больными и не требовало отказа от приема препаратов за все время наблюдения.

На этапах титрования доз карведилола в течение первого месяца отмечено недостоверное ухудшение показателей ФВД в 1-й группе участников без изменений в клиническом состоянии больных, при дальнейшем наблюдении эти изменения нивелировались.

Побочное действие тиотропия бромида в виде умеренной сухости в ротовой полости наблюдалось у 8 (12%) пациентов, что соответствует результатам других исследований [10]. Хорошая переносимость отмечена у индакатерола: у 6 (10%) больных наблюдались легкий тремор и повышение активности, не потребовавшие отмены препарата и купировавшиеся в процессе лечения; у 3 (5%) больных на начальных этапах лечения умеренная тахикардия контролировалась приемом карведилола.

Важным моментом исследования явилась безопасность 6-месячного назначения длительно действующих м-холинолитиков и β_2 -агонистов со стороны сердечно-сосудистой системы: не выявлено значимых нарушений ритма, прогрессирования ишемической болезни сердца и ХСН.

К концу 6-месячного наблюдения у всех больных наблюдалось улучшение клинического течения заболевания; отмечалась положительная динамика ФК ХСН, качества жизни; повысилась толерантность к физической нагрузке, уменьшилась степень выраженности одышки. Динамика изучаемых клинических показателей представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Динамика клинических показателей у пациентов с ХСН II и III ФК
в сочетании с ХОБЛ на фоне различных схем терапии (Δ, %)**

Показатель	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=32)	Группа 3 (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}
Средняя величина ФК	-17,2*	-16,1*	-20,1*	>0,05	>0,05
Тест с 6-минутной ходьбой, м	+18,2*	+21,4*	+24,4**	>0,05	<0,05
Средняя величина одышки	-20,1*	-23,2*	-27,5*	>0,05	<0,05
ШОКС, баллы	-38,3**	-36,4**	-41,2**	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-27*	-25*	-30,2*	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-15,4*	-18,6*	-24,4*	>0,05	>0,05
• симптомы	-12,8*	-10,6	-14,1*	>0,05	>0,05
• активность	-22,5*	-21,4*	-26,4**	>0,05	>0,05
• влияние	-9,2	-8,3	-13,7*	>0,05	>0,05

Примечание. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ — достоверность различий относительно исходных значений; p_{1-2}/p_{2-3} — достоверность различий между группами наблюдения. ФК — функциональный класс, ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

Количество приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине достоверно снизились через 6 мес наблюдения: соответственно на 52 и 37% — в 1-й группе, на 43 и 38% — во 2-й, на 44 и 42% — в 3-й. Кроме того, проводимая терапия привела к достоверному уменьшению количества ($p<0,05$) и продолжительности ($p<0,05$) эпизодов ишемии, что может быть расценено как результат антиишемического действия карведилола (табл. 2).

Интегральным показателем сократительной способности миокарда ЛЖ является ФВ, которая достоверно возросла во всех группах на фоне лечения. Отмечено достоверное снижение среднего давления в легочной артерии, что указывает на уменьшение степени легочной гипертензии, причем эффект терапии наиболее был выражен в 3-й группе, в которой применялась комбинированная терапия карведилолом и лозартаном, обладающими вазодилатирующим и вазопротективным действием, и β_2 -агонистами и длительно действующими м-холинолитиками.

Ранее проведенные исследования подтвердили целесообразность и безопасность совместного применения β_2 -агонистов и длительно действующих м-холинолитиков, которое приводило к уменьшению количества обострений ХОБЛ [6].

В нашем исследовании применялась терапия титропия бромидом и индакатеролом, которая также подтвердила безопасность и эффективность их

совместного назначения с карведилолом у больных ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

При анализе динамики показателей качества жизни, обращает на себя внимание характер изменений данных по опроснику SGRQ, который достоверно улучшился во всех группах наблюдения, более значимо — в 3-й, особенно в разделе «активность» ($p<0,05$), относящемся к физической активности, вызывающей одышку или ограничивающей таковой.

Таким образом, преимущество назначения карведилола с лозартаном больным ХСН с кардиопульмональной патологией очевидно, так как приводит к органопротективным эффектам, уменьшению безболевой ишемии миокарда и легочной гипертензии, особенно при сочетании с β_2 -агонистами и длительно действующими м-холинолитиками.

Нами исследовалась динамика скоростных и объемных показателей ФВД на фоне проводимой терапии в связи с тем, что ХОБЛ характеризуется нарушением бронхиальной проходимости и изменением дыхательных объемов. Исходно у больных в группах наблюдения были резко снижены следующие показатели ФВД: ОФВ₁; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); индекс Генслера, а также максимальные объемные скорости выдоха (МОС), в большей степени на уровне мелких бронхов. Полученные данные подтверждают наличие обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей (табл. 3).

Таблица 2

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

Показатель	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=32)	Группа 3 (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}
АД среднесуточное (САД/ДАД)	-8,7/ -5,4	-13,3*/ -10,6*	-12,1*/ -11,9*	<0,05 <0,05	>0,05 >0,05
ЧСС среднесуточное	19,7*	-18,9*	-21,3**	>0,05	<0,05
ББИМ, число эпизодов	-52,3**	-47,6**	-52,4**	>0,05	>0,05
ББИМ, длительность эпизодов	-44,2**	-36,1**	-47,8**	<0,05	<0,05
ФВЛЖ	+20,9*	+19,3*	+23,1*	>0,05	>0,05
СрДЛА	-21,2*	-23,4*	-27,1*	>0,05	<0,05

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверность различий относительно исходных значений; p_{1-2}/p_{2-3} — достоверность различий между группами наблюдения. САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ББИМ — безболевого ишемия миокарда, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СрДЛА — среднее давление в легочной артерии.

Таблица 3

Исходные показатели функции внешнего дыхания в группах наблюдения ($m \pm sd$)

Показатель	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=32)	Группа 3 (n=30)
ОФВ ₁ , % должн	44,1 $\pm$ 1,3	39,7 $\pm$ 2,5	43,4 $\pm$ 2,5
ФЖЕЛ, % должн	63,5 $\pm$ 3,4	62,5 $\pm$ 3,4	62,4 $\pm$ 3,2
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	62,8 $\pm$ 3,4	65,2 $\pm$ 3,9	63,7 $\pm$ 4,0
МОС ₂₅ , % должн	63,2 $\pm$ 2,7	61,2 $\pm$ 2,2	62,4 $\pm$ 3,0
МОС ₅₀ , % должн	52,3 $\pm$ 3,3	53,2 $\pm$ 2,4	52,9 $\pm$ 2,5
МОС ₇₅ , % должн	42,1 $\pm$ 2,1	40,9 $\pm$ 2,1	41,4 $\pm$ 2,3

Примечание. Здесь и в табл. 4: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, МОС — максимальная объемная скорость выдоха.

ОБСУЖДЕНИЕ

Бронхолитическая терапия является краеугольным камнем лечения ХОБЛ. В настоящее время нет данных, подтверждающих преимущество назначения β_2 -агонистов или антихолинергических препаратов. Каждый конкретный случай решает в пользу того препарата, который в большей степени приводит к улучшению симптомов [8, 11].

В проведенном исследовании β_2 -агонисты и длительно действующие м-холинолитики применялись как в монотерапии, так и в комбинации. Преимущества комбинированной терапии основаны на разных механизмах действия и точках приложения, при этом повышается эффективность лечения, оказывается большее влияние на показатели ОФВ₁, улучшается переносимость и снижается риск развития побочных реакций по сравнению с изолированным применением препаратов [15, 16].

Динамика показателей ФВД представлена в табл. 4 и демонстрирует улучшение всех параметров спирометрии на фоне проводимой терапии, однако величины ОФВ₁ и ФЖЕЛ не достигли нормальных значений ни в одной из групп наблюдения, что свидетельствует о наличии необратимых изменений паренхимы легкого и бронхиальной стенки у пациентов с ХОБЛ, это же подтверждают и ранее проведенные исследования [13].

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что применение β_2 -агонистов и длительно действующих м-холинолитиков препятствует возможному негативному влиянию неселективного β -адреноблокатора карведилола на бронхообструкцию, сохраняя его положительные органопротективные свойства на сердечно-сосудистую систему и течение ХСН на фоне ХОБЛ.

Таблица 4

Динамика параметров функции внешнего дыхания через 6 мес наблюдения (Δ , %)

Показатель	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=32)	Группа 3 (n=30)	p_{1-2}	p_{2-3}
ОФВ ₁	+9,6*	+8,9*	+12,1*	>0,05	<0,05
ФЖЕЛ	+8,9*	+12,5*	+17,6*	<0,05	<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	+12,5*	+9,1*	+13,8*	>0,05	<0,05
МОС ₂₅	+11,8*	+12,3*	+14,1*	<0,05	<0,05
МОС ₅₀	+12,5*	+14,1*	+16,9*	>0,05	>0,05
МОС ₇₅	+31,2*	+30,5*	+33,2*	>0,05	>0,05

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различий относительно исходных значений; p_{1-2}/p_{2-3} — достоверность различий между группами наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение карведилола, тиотропия бромид и индакатерола в составе терапии ХСН II–III ФК ишемического генеза и ХОБЛ 2–3-й степени существенно улучшает клиническое состояние, уменьшает ФК ХСН, снижает степень выраженности одышки; повышает переносимость физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой, качество жизни больных, фракцию выброса левого желудочка; уменьшает легочную гипертензию и улучшает параметры ФВД. Пролонгированные бронходилататоры тиотропия бромид, индакатерол и их комбинация являются эффективными и безопасными средствами лечения бронхообструктивного синдрома у больных ХСН и ХОБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Чучалин А.Г., Айсанов А.З. *Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность*. / Избранные лекции по терапии под редакцией Г.П. Арутюнова. — М., 2017. — 84 с. [Chuchalin AG, Aysanov AZ. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i serdechno-sosudistaya komorbidnost'*. Izbrannyye lektzii po terapii pod red. GP Arutyunova. Moscow; 2017. 84 p. (In Russ).]
- Campo G, Pavasini R, Malagu M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(2):147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y.
- O'Kelly N, Robertson W, Smith J, et al. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. *World J Cardiol*. 2012;4(3):66–71. doi: 10.4330/wjc.v4.i3.66.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2009. — Т.5. — №4. — С. 9–16. [Karoli NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(4):9–16. (In Russ).] doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-9-16.
- Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Радзевич А.Э. Применение карведилола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с хронической обструктивной болезнью легких // *Сердечная недостаточность*. — 2010. — Т.11. — №2. — С. 89–91. [Yevdokimov VV, Yevdokimova AG, Kovalenko YeV, Radzevich AE. Primeneniye karvedilola v kompleksnoy terapii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2010;11(2):89–91. (In Russ).]
- Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия решений // *Пульмонология*. — 2017. — Т.27. — №1. — С. 13–20. [Aysanov ZP, Avdeyev SN, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya*. 2017;27(1):13–20. (In Russ).] doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // *Сердечная недостаточ-*

- ность. — 2017. — Т.18. — №1. — С. 3–40. [Mareyev VYu, Fomin IV, Ageyev FT, et al. Chronic heart failure (CHF). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2017;18(1):3–40. (In Russ).] doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
8. Авдеев С.Н. Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких // *Доктор.Ру*. — 2017. — №10. — С. 40–48 [Avdeev SN. Prevention strategies for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Doctor.Ru*. 2017;(10):40–48. (In Russ).]
9. Княжеская Н.П. Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола. // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т.16. — №11. — С. 13–17. [Knyazheskaya NP. COPD therapy: indacaterol possibilities. *Cons Med*. 2017;16(11):13–17. (In Russ).]
10. Айсанов З.Р., Новиков Ю.К. Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // *Трудный пациент*. — 2015. — Т.10. — №5. — С. 9–13. [Aysanov ZR, Novikov YuK. Anticholinergic agents for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trudnyi patsient*. 2015;10(5):9–13. (In Russ).]
11. Чучалин В.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // *Терапевтический архив* (архив до 2018 г.). — 2013. — Т.85. — №8. — С. 43–48. [Chuchalin VG. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i soputstvuyushchie zabolevaniya. *Ter arkhiv*. 2013;85(8):43–48. (In Russ).]
12. GOLD report on the diagnosis and management of COPD [Internet]. Prescriber. 2017;28 (Issue 2):28–32 [cited 2017 February 28]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/psb.1538>.
13. Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г. и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией // *Cardio-Соматика*. — 2018. — Т.9. — №1. — С. 32–39. [Yevdokimov VV, Kovalenko YeV, Yevdokimova AG, et al. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. *Cardiosomatics*. 2018;9(1):32–39. (In Russ).] doi: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39.
14. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–365. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
15. Куценко М.А. Комбинированный бронхолитик длительного действия вилантерол/умеклидиния бромид для лечения ХОБЛ // *РМЖ*. — 2015. — №18. — С. 1109–1115. [Kutsenko MA. Kombinirovannyye bronkholitiki dlitel'nogo deystviya vilanterol/umeklidiniya bromid dlya lecheniya KHOBL. *RMZH*. 2015;(18):1109–1115. (In Russ).]
16. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257–267. doi: 10.1016/j.pupt.2010.03.003.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Евдокимов Владимир Вячеславович

канд. мед. наук, профессор кафедры клинической функциональной диагностики лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

адрес: 27473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1,

e-mail: vvevdokimov@rambler.ru, **SPIN-код:** 1202-1991, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9281-579X>

Евдокимова Анна Григорьевна

д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

e-mail: aevdokimova@rambler.ru, **SPIN-код:** 5133-3771, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3310-0959>

Ющук Елена Николаевна

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

e-mail: ndlena@mail.ru, **SPIN-код:** 4706-4335, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0065-5624>