

Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких

Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И.², Толкачева И.А.³,
Гребенюк О.В.³, Плиева И.Ю.³

1 - Харьковский национальный медицинский университет

2 - ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины»

3 - Городская больница №28

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено загрязнением окружающей среды, табакокурением и повторяющимися респираторными инфекционными заболеваниями [1]. По данным ряда исследований, распространенность ХОЗЛ в мире у людей старше 40 лет составляет от 7 до 18,2% [2-4]. Ежегодно ХОЗЛ является причиной смерти 2,9 млн человек в мире [5]. Кроме того, эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2020 г. данная патология будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место среди всех причин смерти [6]. Особо следует подчеркнуть, что только в 25% случаев ХОЗЛ выявляется на ранних стадиях [5]. ХОЗЛ часто сочетается с другими заболеваниями, что существенно ухудшает прогноз. Наиболее часто ХОЗЛ ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в большинстве случаев ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией (АГ).

Продемонстрировано, что у больных ХОЗЛ риск развития ХСН в 4,5 раза выше в сравнении с группой контроля без ХОЗЛ, сопоставимой по возрасту и другим факторам сердечно-сосудистого риска [7]. Среди пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОЗЛ, в 3 раза чаще выявляется ХСН в сравнении с больными без легочной патологии [8]. В то же время следует учесть и то обстоятельство, что в большинстве исследований не учитывались диагностические критерии GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) и данные эхокардиографии [5]. В исследовании с применением объективных оценочных критериев при сочетанной патологии ХОЗЛ и ХСН показано, что распространенность бронхообструкции у больных ХСН составляет 37,3%, а распространенность дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХОЗЛ - 17% [9]. Кроме того, у больных ХОЗЛ с дисфункцией ЛЖ наблюдалась тенденция к повышению смертности, тогда как присутствие бронхообструкции у больных ХСН на выживаемость не влияло.

В соответствии с данными крупных эпидемиологических исследований ведущей причиной летальности больных ХОЗЛ легкого-среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые заболевания - ИБС и сердечная недостаточность (СН) [10-12]. Согласно результатам популяционных исследований, у больных ХОЗЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [13,14]. В эпидемиологическом исследовании Copenhagen City Heart Study [15] изучена эпидемиология аритмий у больных ХОЗЛ и их связь со смертельными исходами. Установлено, что ХОЗЛ ассоциируется с высокой частотой нарушений ритма сердца. Частота фибрилляции предсердий находится в зависимости от показателей нарушения вентилиционной функции легких. Так, у больных ХОЗЛ, не имевших указаний на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, фибрилляция предсердий возникала в 2 раза чаще при показателях ОФВ₁<60%. Контрольной группой служили больные ХОЗЛ с показателями ОФВ₁>60%.

Определенный вклад в неблагоприятный прогноз вносит длительная терапия β-агонистами, потенциально способная повысить риск нарушений ритма сердца и инфаркта миокарда. Warnier M.J. и соавт. [16] провели анализ частоты внезапной сердечной смерти у пациентов с ХОЗЛ и изучили взаимосвязь этого показателя с общим сердечно-сосудистым риском и приемом бронходилата-

таторов, используя базы данных исследований ARREST (Amiodarone in the Out-of-hospital Resuscitation of Refractory Sustained Ventricular Tachyarrhythmias) (анализ 1310 случаев внезапной сердечной смерти) и PHARMO (5793 взрослых - группа контроля). Продемонстрировано, что ХОЗЛ ассоциируется с увеличением риска внезапной сердечной смерти (15% в основной группе и 11% в группе контроля). У больных ХОЗЛ с высоким сердечно-сосудистым риском (ОР 3,5 [от 2,7 до 4,4]) наблюдалось большее увеличение риска внезапной сердечной смерти, чем у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском (ОР 1,3 [от 0,9 до 1,9]). При этом риск внезапной сердечной смерти значительно возрастал у больных ХОЗЛ, получавших β 2-агонисты короткого действия или антихолинергические средства при наступлении внезапной сердечной смерти (ОР 3,9 [от 1,7 до 8,8] и 2,7 [от 1,5 до 4,8] соответственно при применении β 2-агонистов и антихолинергических средств в сравнении с лицами без ХОЗЛ) [16].

Высокая коморбидность ХОЗЛ и сердечно-сосудистых заболеваний предполагает углубленное изучение терапевтических подходов при сочетанной кардиопульмональной патологии. Программа больных ХОЗЛ со стабильным течением включает в себя как медикаментозную (бронхолитики, глюкокортикостероидные препараты, муколитики), характеризующуюся постепенным увеличением/усилением терапии соответственно нарастанию тяжести течения заболевания, так и немедикаментозную терапию, важную часть которой составляет отказ от курения, обучение больных и пульмонологическая реабилитация [17]. Течение ХОЗЛ характеризуется периодически возникающими обострениями разной степени тяжести, ухудшающими респираторную функцию, вызывающими декомпенсацию сопутствующих заболеваний и нередко являющимися причиной летального исхода [18]. Обострение ХОЗЛ - острое изменение выраженности одышки, кашля и /или отделение мокроты по сравнению с обычным уровнем, выходящее за рамки ежедневных колебаний, что требует изменений в лечении [5]. Больные ХОЗЛ переносят от 1 до 4 обострений в год и более [19]. Лечение обострений ХОЗЛ требует изменение терапии [5], дополнительного назначения ряда препаратов, в частности антибактериальных средств, глюкокортикостероидов, бронхолитических и муколитических препаратов, что приводит к увеличению количества одновременно применяемых препаратов [5]. В такой ситуации предпочтительнее назначение комбинированных препаратов.

Основные препараты, применяемые для лечения ХСН имеют уровень доказанности А (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики, гликозиды, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты). Диуретики являются средством выбора при ХСН, декомпенсированном легочном сердце, поскольку снижают повышенное давление в легочных капиллярах. Их следует назначать с осторожностью больным, получающим короткодействующие бронходилататоры, поскольку усиливается риск развития гипокалиемии. Кроме того, еще одним нежелательным явлением мочегонной терапии является метаболический алкалоз, который у больных с дыхательной недостаточностью может приводить к угнетению активности дыхательного центра и ухудшению газообмена. Необходимо исключить форсированный диурез во избежание электролитных расстройств (гипокалемия, гипонатриемия), а также ухудшения реологических свойств крови, почечной перфузии, снижения минутного объема крови. В этой связи особый интерес вызывают петлевые диуретики, такие как торасемид, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с другими петлевыми диуретиками. Так, биодоступность: для торасемида в пределах 76-96%, тогда как у фуросемида диапазон значительно варьирует от 10 до 90% [20, 21]. Кроме того, торасемид имеет лучшую и предсказуемую всасываемость, по сравнению с фуросемидом, причем его биоусвояемость не зависит от приема пищи и почти вдвое выше, чем у фуросемида [22, 23]. Важно подчеркнуть, что для торасемида характерен больший период полувыведения из плазмы и, следовательно, более длительное действие (до 10-12 ч), чем у фуросемида (4 ч и более) [24]. Предполагается, что за исключением биодоступности, длительности действия, токсичности и стоимости доступные петлевые диуретики по эффективности подобны. Вместе с тем имеются данные о том, что в отличие от других петлевых диуретиков только торасемиду свойственно ингибирование секреции норадреналина и альдостерона. Также продемонстрировано различное влияние петлевых диуретиков на фиброз и синтез коллагена в миокарде. Так, в отличие от фуросемида, торасемид уменьшал объемную фракцию коллагена и содержание карбок-

ситерминального пептида проколлагена I типа [18]. Это позволяет предположить, что торасемид тормозит развитие миокардиофиброза, вызванного альдостероном, блокируя альдостероновые рецепторы, а также подавляя локальное образование гормона в сердце. Однако указанные данные лишь незначительно изменили подходы к выбору петлевых диуретиков у пациентов с ХСН, по-видимому, вследствие того, что значение альдостерона и фиброза миокарда в патофизиологии ХСН и соотношения уровней альдостерона и сердечно-сосудистой смертности у больных ХСН до недавнего времени были недостаточно изучены.

Влияние торасемида на течение и исходы ХСН в сравнении с фуросемидом изучено в ряде исследований. В многоцентровом исследовании TORIC (TORsemide in Congestive heart failure) [25] у пациентов с ХСН сравнивали по открытому протоколу эффективность, переносимость и безопасность торасемида в дозе 10 мг в сутки с пероральным приемом 40 мг фуросемида или другими диуретиками (спиронолактон, амилорид, гидрохлортиазид и др.), назначаемых дополнительно к стандартной терапии. Оценка состояния проводилась каждые 3 мес в течение последующих 12 мес. В исследование вошли 2303 пациента с ХСН II и III ФК NYHA, из которых 1287 человек получали торасемид и 1016 – фуросемид и/или другие диуретики. Для более детального анализа были отобраны 1377 больных с ХСН. Из них 778 получали торасемид (10 мг/сут per os); 527 – фуросемид (40 мг/сут per os) и 72 – другие диуретики (46 – спиронолактон в комбинации с тиазидными или другими мочегонными препаратами и 26 – тиазидные диуретики или в комбинации с другими калийсберегающими мочегонными средствами). Средняя длительность наблюдения составила 9,2 месяца. Средняя доза торасемида, используемая в исследовании составила $8,2 \pm 2,4$ мг; и средняя доза фуросемида – $35 \pm 7,2$ мг. Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики. Лечение торасемидом ассоциировалось с достоверным уменьшением риска общей смертности (на 51,5%, $p < 0,05$), смертности от сердечно-сосудистых причин (на 59,7%, $p < 0,05$) по сравнению с больными, получавшими фуросемид или другие диуретики. При этом не отмечено достоверных различий между лечебными группами по частоте несердечной смерти. Продemonстрировано уменьшение ФК по NYHA у 45,8% больных, получавших торасемид, и у 37,2% пациентов группы сравнения ($p = 0,00017$). Развитие гипокалиемии в конце исследования наблюдалось у 12,9% пациентов группы торасемида и 17,9% пациентов, получавших фуросемид/другие диуретики ($p = 0,013$). За период наблюдения средние уровни калия в сыворотке крови были выше в группе торасемида, чем в группе сравнения. Итак, результаты исследования продемонстрировали, что торасемиду свойственны дополнительные преимущества в отношении смертности и более высокая клиническая эффективность по сравнению с фуросемидом или другими диуретиками.

Целью данного исследования было изучить влияние торасемида на системную и легочную гемодинамику, функцию внешнего дыхания, показатели систолической и диастолической функции левого и правого желудочка при ХСН у больных ИБС, ассоциированной с ХОЗЛ.

Материалы и методы. Обследовано 64 больных (18 мужчин и 46 женщин) в возрасте от 42 до 76 лет (средний возраст $61,9 \pm 3,9$ года) с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН II А и II Б стадии (по классификации Н.Д.Стражеско и В.Х.Василенко), II-III функционального класса (ФК) (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца [NYHA]), ассоциированной с ХОЗЛ II-III стадии. Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 30 больных, которым в дополнение к традиционной терапии, назначался петлевой диуретик торасемид. У 9 больных выявлена ХСН II ФК и у 21 – III ФК. Артериальная гипертензия в анамнезе отмечена у 16 больных. Вторую группу – группу сравнения – составили 34 больных, которым назначалась традиционная терапия, обязательно включавшая фуросемид. У 9 больных выявлена ХСН II ФК и у 25 – III ФК. Артериальная гипертензия в анамнезе отмечена у 14 больных. Группу контроля составили 20 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. До лечения по основным демографическим, клиническим и гемодинамическим показателям группы больных достоверно не различались.

Обследование пациентов проводилось в соответствии с рекомендациями Ассоциации кардиологов Украины по диагностике, лечению и профилактике хронической сердечной недостаточности (2009 г.) [26]. Всем пациентам проводилось клинико-функциональное исследование, включающее оценку клинического состояния ХСН, регистрацию электрокардиограммы, эхокардиографию с оценкой трансмитрального доплеровского кровотока (цифровая ультразвуковая

система «Logic-5», США) и суточное мониторирование (СМТ) ЭКГ (прибор «Diagnostic monitoring», США). По стандартной методике определяли конечный диастолический и конечный систолический объемы (КДО и КСО) ЛЖ (метод Simpson) [27]. В последующем вычислялись ударный объем (УО), минутный объем (МО), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux R. и соавт. [28].

Диастолическую функцию оценивали по трансмитральному потоку в импульсно-волновом доплеровском режиме, а также при анализе движения фиброзного кольца митрального клапана методом тканевой доплеровской визуализации. При доплеровском исследовании оценивали диастолическую функцию ЛЖ по времени изоволюмического расслабления (ВИВР), времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (пика E), максимальной скорости предсердной систолы A и отношению E/A.

Показатели функции внешнего дыхания устанавливались по данным спирометрии, проводимой на спирографе Спиросифт-3000 фирмы Fucuda (Япония). В течение 20 мин. до начала диагностики пациент находился в спокойном состоянии, испытуемому запрещалось курить. Исследование проводилось в положении сидя, перед началом обследования пациентов тщательно инструктировали. Для предотвращения утечек воздуха пациентам накладывали носовой зажим. В начале исследования устанавливался загубник, и пациент спокойно дышал в течение 30-60 сек. Для измерения ЖЕЛ вдоха пациент от уровня спокойного дыхания выполнял глубокий выдох, а затем полный глубокий вдох. В расчет принимались наибольшие значения ЖЕЛ из трех правильно выполненных маневров, но следующий маневр не должен был отличаться от выбранного больше, чем на 0,3 л. Далее выполнялся маневр форсированного выдоха или форсированного ЖЕЛ (ФЖЕЛ). Пациенты производили полный глубокий вдох, на 1-2 сек задерживали дыхание, а потом - полный глубокий форсированный выдох, но с максимальным усилением, которое должно быть достигнуто в начале и поддерживаться на всем его протяжении.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста 6-минутной ходьбы

После регистрации исходных данных пациентам основной группы дополнительно к базисной терапии назначался торасемид в дозе 20 мг в сутки; пациентам группы сравнения назначался фуросемид (40 мг через 2 сут) до исчезновения отечного синдрома и застоя в легких с дальнейшим переводом больных на поддерживающую дозу фуросемида 20 мг через 2 сут и торасемида – 10 мг/сут. Все больные получали базисную терапию, включавшую ингибиторы АПФ, β -адреноблокатор бисопролол, аспирин, статины, комбинированную ингаляционную бронхолитическую терапию – ипратропия бромид и фенотерол. Длительность терапии составил 16 недель. Исследование проводилось в исходных условиях, через 4 и 16 недель терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета статпрограмм. Для определения достоверности различий попарно сравниваемых величин применяли критерий t Стьюдента. Достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

В ранее проведенных исследованиях установлено, что торасемид, подобно другим петлевым диуретикам, в дозе не менее 10 мг/сут эффективно устраняет клинические симптомы и признаки ХСН, улучшает ее функциональный класс. Влияние торасемида, принимаемого в дозе 5-10 мг/сут внутрь, на симптомы и признаки ХСН сравнимо с таковым фуросемида в дозе 40 мг/сут, а в дозе 10-20 мг/сут даже превосходит его [29]. Так, в многоцентровом двойном слепом исследовании [30] 70 пациентов с ХСН, принимавших не менее 2 нед фуросемида в дозе 40 мг, были рандомизированы на прием торасемида в дозе 10 и 20 мг и 40 мг фуросемида. Через 6 нед терапии наблюдалось статистически достоверное снижение массы тела во всех обследуемых группах, однако наиболее значительное ее снижение наблюдалось при лечении 20 мг торасемида. Торасемид оказался более эффективным в отношении периферических отеков и признаков застоя в легких, чем фуросемид. В отличие от фуросемида лечение торасемидом сопровождалось благоприятным влиянием на размеры сердца.

Через 16 нед терапии наблюдалось улучшение клинического состояния пациентов, о чем свидетельствовало снижение функционального класса ХСН в 1-й группе с $2,6 \pm 0,1$ в исходных условиях до $2,4 \pm 0,1$ через 4 нед терапии и $1,9 \pm 0,1$ через 16 нед наблюдения ($p < 0,001$) и во 2-й группе с $2,7 \pm 0,1$ до $2,3 \pm 0,2$ и $2,0 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) соответственно. Отмечено увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на 23,5 % ($p < 0,001$) через 4 нед и 29,4 % ($p < 0,001$) через 16 нед наблюдения в сравнении с данными в 1-й группе и во второй на 21,7 % ($p < 0,001$) и 26,3 % ($p < 0,001$), соответственно. Кроме того, у большинства больных отмечено существенное улучшение клинического состояния, включая уменьшение периферических отеков, одышки и влажных хрипов в легких, а также ФК по классификации NYHA, более выраженное у ранее получавших мочегонные средства. Что согласуется с ранее проведенными исследованиями у пациентов с ХСН [31].

Процесс ремоделирования сердца включает гипертрофию, уменьшение числа кардиомиоцитов и увеличение интерстициального фиброза, что приводит к нарушению систолической и диастолической функции. Понимание сложных механизмов ремоделирования сердца открывает многочисленные возможности для терапевтического вмешательства. Дополнительное назначение торасемида сопровождалась улучшением гемодинамических параметров. Уменьшение объемов ЛЖ в систолу и диастолу косвенно подтверждает предположение о том, что торасемид блокирует процессы ремоделирования сердца.

В группе пациентов, получавших дополнительно торасемид, КСО ЛЖ достоверно уменьшился на 15,3 % ($p > 0,05$) через 4 нед и 22,4 % ($p < 0,05$) через 16 нед терапии. Изменения в группе, получавшей стандартную терапию, были менее существенными. Аналогичная тенденция отмечена и для КДО. Анализ динамики ФВ левого желудочка (ЛЖ) в процессе терапии показал, что она достоверно выросла к концу периода наблюдения (Δ ФВ 8,2% в 1-й группе против 6,1% в группе сравнения, $p=0,02$) в сравнении с исходными данными (рис.1). Таким образом, присоединение торасемида к стандартной терапии сопровождается достоверным улучшением насосной функции ЛЖ, что выражалось в увеличении ФВ.

Установлено улучшение диастолической функции ЛЖ (Δ Е/А 9,3 и 6,2%, соответственно, $p=0,016$) (рис. 2). Кроме того, ФВ правого желудочка (ПЖ) была достоверно выше в группе больных, получавших торасемид, в сравнении с фуросемидом (Δ ФВ 7,2% против 4,1%, $p=0,016$) (рис.3). Отмечено более выраженное уменьшение размеров ПЖ и снижение систолического давления в легочной артерии в группе торасемида в сравнении с фуросемидом (Δ -10,3% против 8,1%, $p=0,03$) (рис.4).

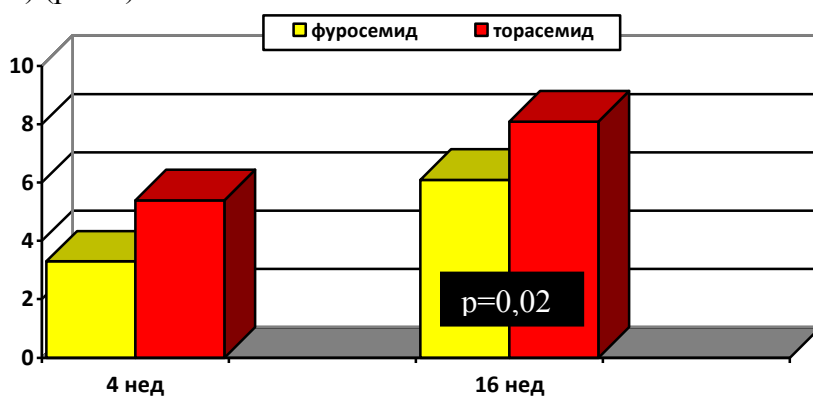


Рис.1. Динамика ФВ_{ЛЖ} на фоне приема торасемида и фуросемида в комплексном лечении ХСН при сочетании ИБС и ХОЗЛ (Δ %)

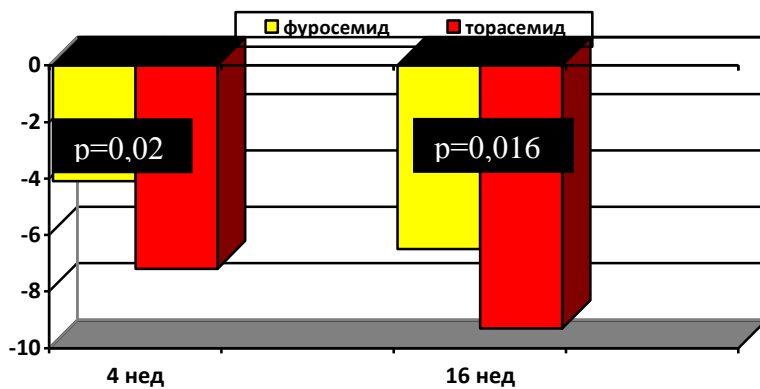


Рис. 2 Динамика Е/А на фоне приема торасемида и фуросемида в комплексном лечении ХСН при сочетании ИБС и ХОЗЛ (Δ%)

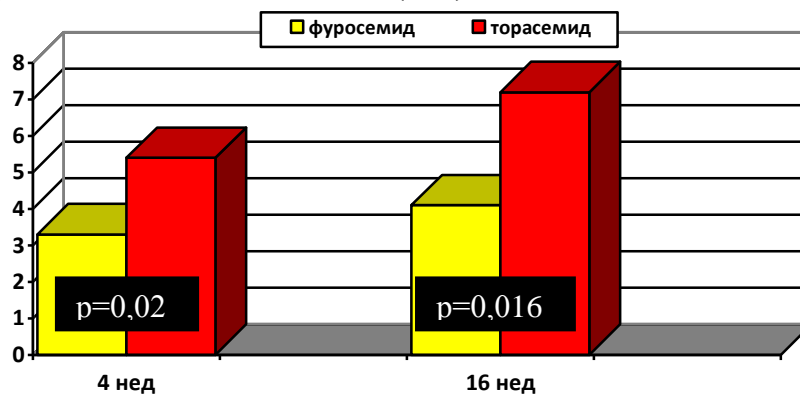


Рис.3. Динамика ФВПЖ на фоне приема торасемида и фуросемида в комплексном лечении ХСН при сочетании ИБС и ХОЗЛ (Δ%)

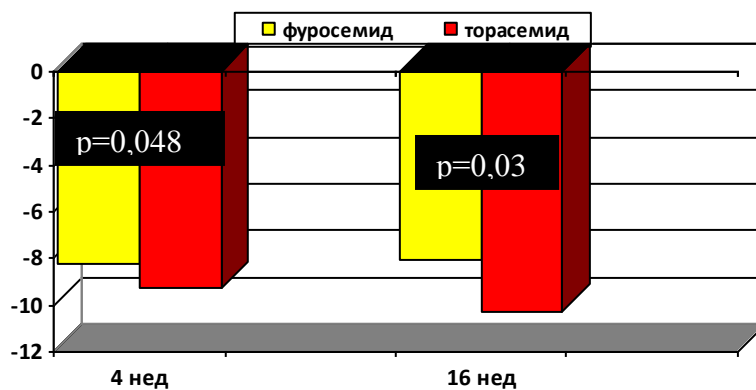


Рис.4. Динамика СДЛА на фоне приема торасемида и фуросемида в комплексном лечении ХСН при ИБС и ХОЗЛ (Δ%)

При оценке суточного мониторинга ЭКГ установлено, что у большинства больных ХОЗЛ (84-100%) встречаются различные нарушения ритма. У лиц, страдающих ХОЗЛ нетяжелого течения, преобладают наджелудочковые аритмии (до 90%), возникновение которых связывают с влиянием нарушений механики дыхания на систему кровообращения, побочными действиями принимаемых медикаментов (теофиллины, β₂-агонисты). Часто регистрируются синусовая тахикардия, предсердная экстрасистолия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия [32].

В нашем исследовании в группе больных, принимавших торасемид отмечено снижение количества желудочковых экстрасистол с $223 \pm 16,4$ до $90,8 \pm 14,6$ ($p < 0,001$) и $80,9 \pm 11,5$ ($p < 0,001$) через 4 и 16 нед терапии в сравнении с исходными данными. При этом наибольший антиаритми-

ческий эффект определялся у пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции. В группе сравнения медиана частоты желудочковых экстрасистол уменьшилась с $209 \pm 12,5$ до $151,9 \pm 9,8$ ($p < 0,001$) и до $140,9 \pm 7,6$ ($p < 0,001$) через 4 и 16 нед терапии, соответственно. Обращено внимание на тот факт, что эффект торасемида проявлялся при его сочетании с ингибитором АПФ и β -адреноблокатором, обладающими выраженной способностью (особенно β -адреноблокаторы) снижать желудочковую эктопическую активность у больных ХСН. В группе сравнения медиана частоты желудочковых экстрасистол уменьшилась на 27,3 % ($p < 0,05$) и 32,6 % ($p < 0,05$) через 4 и 16 нед соответственно.

За время лечения прирост ОФВ₁ на фоне комплексной терапии с добавлением торасемида (1-я группа) составил 11,5% ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения – 9,5% ($p < 0,05$). Отмечена тенденция к увеличению ЖЕЛ на 7,9 и 6,3% соответственно. Однако следует подчеркнуть, что ни в одной из групп наблюдения величины ФЖЕЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях бронхиальной стенки и паренхимы легких у больных ХОБЛ II–III стадии.

Исследование показало, что длительное применение фуросемида и торасемида не оказывает отрицательного влияния на функцию почек у больных ХСН с сочетанием ИБС и ХОЗЛ. Отмечена тенденция к увеличению скорости клубочковой фильтрации у пациентов, получавших торасемид. В ходе исследования отмечена хорошая переносимость торасемида. За время исследования побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, не отмечено.

Существенным ограничением работы является отсутствие сопоставимой и, в идеале, созданной путем рандомизации, группы сравнения, что не позволяет исключить влияние других препаратов, входивших в комплексную терапию, на изучаемые показатели. Создание такой группы, однако, малореально по этическим причинам.

Таким образом, сочетание ХОЗЛ и сердечно-сосудистых заболеваний у одного пациента приводит к формированию синдрома взаимоотношения с соответствующими клиническими особенностями болезни, обуславливающими необходимость в новых подходах в диагностике и, особенно, в тактике лечения таких больных. 16-нед терапия торасемидом у больных при ХСН с сочетанием ИБС и ХОЗЛ сопровождается улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка, уменьшением размеров левых и правых камер сердца, снижением давления в легочной артерии и не влияет на показатели функции внешнего дыхания, наряду с безопасностью и хорошей переносимостью.

Литература

- 1 Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / Коваленко В.М., Корнацький В.М.- К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», 2011.- 165 с
- 2 Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких // Серцева недостатність. -2010. - N 1. -С.12-19.
- 3 Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Полянская М.А. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких // Астма та алергія.- 2012.- №2.- С.22-27.
- 4 Galie N., Hoeser M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2009.- Vol.34.-P.1219-63.
- 5 Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). www.goldcopd.com
- 6 Young I.H., Daviskas E., Keena V.A. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease // Thorax.- 1989.- Vol.44.-P.387-90.
- 7 Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients // Ann Epidemiol. – 2006.- Vol.16(1).-P.63–70.
- 8 Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis pitfalls and epidemiology // Eur J Heart Fail.- 2009.- Vol.11(2).-P.130–139.
- 9 Macchia A, Rodríguez Moncalvo JJ, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. Eur Respir J. 2012;39(1):51–58.
- 10 Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis // Eur Respir J. – 2003.- Vol.22(5).-P.809-14.
- 11 Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // Eur Heart J.- 2005.- Vol.26(18).-P.1887-94.
- 12 Janssen L.J. Isoprostanes: an overview and putative roles in pulmonary pathophysiology // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.- 2001.- Vol. 280.-P. L1067-L1082
- 13 Engstrom C.P., Persson L.O., Larsson S., Sullivan M. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used // Eur. Respir. J.- 2001.- Vol. 18(1).-P.69-76.
- 14 García-Olmos L., Alberquilla A., Ayala V. et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study // BMC Fam Pract.- 2013.- Jan 16; 14:11. Epub 2013 Jan 16.
- 15 Buch P., J.Friberg, H. Scharling, P. Lange, E. Prescott: Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // Eur Resp J.- 2003.- Vol. 21(6).-P.1012–1016
- 16 Warnier MJ, Blom MT, Bardai A. et al. Increased risk of sudden cardiac arrest in obstructive pulmonary disease: a case-control study // PLoS One. – 2013.- Vol.8(6).-P.e65638. doi: 10.1371/journal.pone.0065638.
- 17 Клячкина И.Л., Ю.К. Дмитриев. Лечение нетяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина.- 2012.- №3, -С.69-73.
- 18 Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am.J. Respir. Crit. Care. Med.- 1998.- Vol.157.-P.1418-1422.
- 19 Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезнью легких (Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике) // Рос. мед вести. – 2006.-№ 12.-С.4-18.
- 20 Murray M.D., Haag K.M., Black P.K. et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients // Pharmacotherapy.- 1997Vol.17.-P.98-106
- 21 Brater D.C. Diuretic therapy // N Engl J Med.- 1998.- Vol.339.-P.387-395
- 22 Kim E.J., Lee M.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torasemide in mutant Nagase albuminemic rats // Biopharm. Drug Dispos.- 2003.- Vol. 24.(1)- P.27-35.

23 Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K. et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with chronic congestive heart failure // *Clin. Pharmacol. Ther.*- 1995.- Vol.57 (6).- P.601-609.

24 Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая эффективность торасемида при хронической сердечной недостаточности // *Здоров'я України.*- 2011.- Тем. номер «Кардіологія» №1.- С.43-44.

25 Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // *Eur. J. Heart Fail.*- 2002.- Vol. 4 (4).- P. 507-513.

26 Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих // *Київ.*- 2009.- С.4-22.

27. Chambers J. *Echocardiography in primary care.* The Parthenon Publishing Group. New York, 1996.

28. Devereux R.B., Reichek N.R. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic validation of the method // *Circulation.*- 1977.- Vol. 55.- P.613-618.

29 Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Тарыкина Е. В. И соавт. Торасемид - петлевой диуретик нового поколения: особенности клинической фармакологии и терапевтическое применение // *Здоров'я України.* – 2010.- №20 (249).- С.54.

30 Goebel K.M. Six-week study of torasemide in patients with congestive heart failure // *Clin. Ther.*- 1993.- Vol.15.- P.1015-1059.

31 Fassbinder W., Achhammer I., Ziegler J. Improved prognosis of patients with chronic heart failure by an optimized diuretic therapy with the new loop diuretic torasemide // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1998.- Vol.-31 (Suppl. C).- Abstr. 1401.

32 Бова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Бова. Д.В. Лапицкий // *Медицинские новости.* – 2007-. №9.- С.7-14.