

Клиническая эффективность сочетанного применения физических тренировок и фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II – валсартана и антагониста кальция – амлодипина на амбулаторном (III) этапе реабилитации у курящих больных с коморбидной патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких)

М.Г.Бубнова¹, Ю.Н.Сулим², Д.М.Аронов¹, Н.К.Новикова¹, В.А.Выгодин¹, Н.Н.Мещерякова³

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ООО «Скандинавский центр здоровья». 111024, Россия, Москва, ул. 2-я Кабельная, д. 2, стр. 25;

³ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Цель. Изучение клинической эффективности сочетанного применения систематических физических тренировок (ФТ) и фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА) валсартана (Вал) с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) амлодипином (Амл), назначаемой в составе стандартной терапии курящим больным с сердечно-легочной патологией на амбулаторном (III) этапе реабилитации.

Материал. В исследование были включены 30 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет. Все пациенты принимали статины, ацетилсалициловую кислоту, селективные β-адреноблокаторы и выполняли систематические ФТ 3 раза в неделю в течение 4 мес (продолжительность занятия – 60 мин с периодом тренировочной нагрузки умеренной интенсивности 50–60% от пороговой мощности на велотренажере). После рандомизации больных разделяли на две группы: 1-я группа (n=12) дополнительно получала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а 2-я (n=18) – комбинированный препарат Эксфорж® (Амл 5–10 мг/Вал 60 мг). Продолжительность исследования – 4 мес.

Методы. В исследовании проводилось клиническое обследование, велоэргометрическая проба (ВЭМ-проба), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), спирометрия, определение концентрации липидов и липопротеидов, глюкозы, фибриногена, мочевины, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по MDRD. Применялись опросники: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и качества жизни (КЖ) SF-36.

Результаты. На фоне ФТ, сочетающихся с приемом ИАПФ или фиксированной комбинации Амл/Вал, сократилось количество выкуренных сигарет на 20,8±5,2 штуки (<0,001) и на 25,6±4,2 штуки (<0,001) соответственно. Также наблюдалось достоверное снижение частоты сердечных сокращений: в группе ФТ+ИАПФ на 3,7±4,4 уд/мин и в группе ФТ+Амл/Вал на 6,4±4,1 уд/мин (p=0,09 между группами). Выявлялось снижение уровней офисного артериального давления (АД): систолического АД (САД) на 37,3±6,3 мм рт. ст. (p<0,001) в группе ФТ+ИАПФ и на 36,1±6,9 мм рт. ст. (p<0,001) в группе ФТ+Амл/Вал, диастолического АД (ДАД) на 19,6±3,9 мм рт. ст. (p<0,001) и 18,2±4,4 мм рт. ст. (p<0,001) соответственно. По данным СМАД у курящих и тренировавшихся больных на терапии Амл/Вал при сравнении с группой ФТ+ИАПФ отмечалось более заметное снижение максимального САД среднесуточного (на -3 мм рт. ст., p<0,05), дневного (на -4,4 мм рт. ст., p<0,05) и ночного (на -1,2 мм рт. ст., p<0,05), а также вариабельность ДАД в ночные часы (на -1,6 мм рт. ст., p<0,05). Через 4 мес приема ФТ наблюдался рост основных параметров физической работоспособности в большей степени на терапии Амл/Вал против приема ИАПФ: мощности ФН на 51,4% (p<0,001) и на 32,3% (p<0,001), общей продолжительности ФН на 51,6% (p<0,001) и на 41,4% (p<0,001). Время до развития приступа стенокардии при ВЭМ-пробе после ФТ у получавших Амл/Вал увеличилось в большей степени (на 29,1%, p<0,05) против принимавших терапию ИАПФ. В обеих группах отмечены положительные изменения в структурно-функциональных показателях сердца по данным ЭхоКГ на фоне снижения среднего давления в легочной артерии. В обеих группах имелось улучшение параметров функции внешнего дыхания, но в большей степени в группе ФТ+Амл/Вал, а также показателей психологического статуса и КЖ.

Заключение. Включение больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений с коморбидной патологией в короткую (4-месячную) программу физической реабилитации III этапа (в амбулаторных условиях) дает положительный клинический эффект, усиливающийся при ее сочетании с кардиопротективной терапией (ИАПФ или АК/БРА). Данный эффект был наиболее выражен при присоединении к ФТ фиксированной комбинации Амл/Вал.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, физические тренировки, фиксированная комбинация амлодипин/валсартан.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Для цитирования: Бубнова М.Г., Сулим Ю.Н., Аронов Д.М. и др. Клиническая эффективность сочетанного применения физических тренировок и фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II – валсартана и антагониста кальция – амлодипина на амбулаторном (III) этапе реабилитации у курящих больных с коморбидной патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких). КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 29–41.

Clinical efficacy of combined use of physical training and a fixed combination of an angiotensin receptor blocker II – valsartanum- and the calcium antagonist – amlodipine on ambulatory (III) stage of rehabilitation in smoking patients with comorbid diseases (coronary heart disease, hypertension and chronic obstructive pulmonary disease)

M.G.Bubnova^{✉1}, Yu.N.Sulim², D.M.Aronov¹, N.K.Novikova¹, V.A.Vygodin¹, N.N.Meshcheryakova³

¹State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, str. 3;

²Nordic Health Center. 111024, Russian Federation, Moscow, ul. 2-ia Kabel'naia, d. 2, str. 25;

³Research Institute of pulmonology FMBA of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

Goal. The study of the clinical efficacy of combined use of systematic physical training (PT) and a fixed combination of a blocker of receptors for angiotensin II (ARB), valsartanum (Val) to dihydropyridine calcium antagonist (AA) with amlodipine (AML), appointed as part of standard therapy for smokers in patients with cardio-pulmonary pathology outpatient (III) stage of rehabilitation.

Material. The study included 30 men aged 40 to 65 years. All patients were treated with statins, aspirin, β -blockers, selective and systematic FT performed 3 times a week for 4 months (duration of the training – 60 minutes with a period of moderate intensity training load of 50–60% of the threshold power cycling). After randomization, patients were divided into two groups: Group 1 (n=12) received additional angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and 2nd (n=18) – the combined preparation Exforge[®] (AML 5–10 mg/Val 60 mg). Study duration – 4 months.

Methods. In a study conducted clinical examination, bicycle stress test (VEM-test), echocardiography (echocardiography), ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), spirometry, determination of concentrations of lipids and lipoproteins, glucose, fibrinogen, uric acid, creatinine, a calculation of glomerular filtration rate by MDRD. They used questionnaires: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), St George's Hospital (SGRQ) and quality of life (QOL) SF-36.

Results. Against the background of the FT, combined with taking an ACE inhibitor or a fixed combination of AML/Val, reduced the number of smoked cigarettes at 20.8±5.2 pieces (<0.001) and 25.6±4.2 pieces (<0.001), respectively. Also, there was a significant decrease in heart rate: in the group of ACE inhibitors on the FT+3,7±4.4 beats/min in group FT+AML/Val at 6.4±4.1 beats/min ($p=0,09$ between groups). Reveals reduction of office blood pressure (BP): systolic blood pressure (SBP) at 37.3±6.3 mm Hg ($p<0,001$) in the FT+ACEI and 36.1±6.9 mm Hg ($p<0,001$) in the FT+AML Val, diastolic blood pressure (DBP) at 19.6±3.9 mm Hg ($p<0,001$) and 18.2±4.4 mm Hg ($p<0,001$), respectively. According ABPM smokers and train patients on therapy AML/Val group when compared with FT+ACEI noted a marked decrease in the average daily maximum SBP (-3 mm Hg, $p<0,05$), daily (at -4, 4 mm Hg, $p<0,05$) and the night (to -1,2 mm Hg, $p<0,05$) and diastolic blood pressure variability in the night hours (-1.6 mm Hg, $p<0,05$). After 4 months of receiving FT was observed in the growth of the basic parameters of physical performance to a greater extent in the treatment of AML/shaft against receiving ACE inhibitors: FN capacity by 51.4% ($p<0,001$) and 32.3% ($p<0,001$), with a total length of FN by 51.6% ($p<0,001$) and 41,4% ($p<0,001$). Time to development of angina attack at HEM-sample after the FT in treated AML/Val increased to a greater extent (29.1%, $p<0,05$) against taking ACE inhibitor therapy. Both groups noted positive changes in the structural and functional parameters of the heart according to echocardiography due to lower average pressure in the pulmonary artery. In both groups there was an improvement of function parameters of external respiration, but to a greater extent in the group FT+AML/Val, as well as indicators of psychological status and quality of life.

Conclusion. The inclusion of patients with a very high risk of cardiovascular events with comorbid disorders in the short (4 month) physical rehabilitation program phase III (on an outpatient basis) gives a positive clinical effect, worse when its combined with cardioprotective therapy (ACE inhibitors or AK/ARBs). This effect was most pronounced when joining the FT fixed combination of AML/Val.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, physical training, a fixed combination of amlodipine/valsartanum.

[✉]mbubnova@gnicpm.ru

For citation: Bubnova M.G., Sulim Yu.N., Aronov D.M. et al. Clinical efficacy of combined use of physical training and a fixed combination of an angiotensin receptor blocker II – valsartanum- and the calcium antagonist – amlodipine on ambulatory (III) stage of rehabilitation in smoking patients with comorbid diseases (coronary heart disease, hypertension and chronic obstructive pulmonary disease). *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 29–41.

Хронические заболевания легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), представляют собой одну из серьезных проблем современной медицины [1]. Предполагается, что к 2020 г. 1/3 смертей в мире будет обусловлена именно ХОБЛ. Многочисленные исследования

свидетельствуют о тесной связи ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2–4]. Результаты программы Kaiser Permanente Medical Care Program продемонстрировали у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, большую частоту встречаемости таких ССЗ, как артериальная гиперто-

ния (АГ), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет (СД) [2]. Установлено, что ХОБЛ негативно влияет на выживаемость больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших ИМ [5, 6]. Из 2481 пациента с острым ИМ (ОИМ) частота повторных госпитализаций была на 22% выше среди пациентов с ХОБЛ при сравнении с больными без данной патологии.

Частое сочетание ИБС и АГ с ХОБЛ обусловлено наличием общих факторов риска (ФР) и, в первую очередь, курения. Доказано, что курение – один из основных ФР развития ИБС и признанный фактор формирования ХОБЛ [7, 8]. 80% пациентов, страдающих ХОБЛ, продолжают активно курить [9].

Тяжесть клинического состояния любого больного усугубляется наличием коморбидной патологии, что усложняет процесс его лечения и реабилитации. Результаты исследований демонстрируют существенное снижение показателей физической работоспособности (ФРС), ежедневной физической активности (ФА), качества жизни и наличие психосоциальных проблем у больных ХОБЛ, особенно при сочетании с ССЗ – ИБС и АГ [10, 11].

Известен факт развития у больных ХОБЛ дисфункции периферической мускулатуры как результат гиподинамии и системного воспалительного процесса. Это усугубляется гипоксемией, оксидативным стрессом и системной терапией кортикостероидами [12, 13]. При дисфункции периферических мышц у больных ХОБЛ наблюдаются патофизиологические изменения в мышечных волокнах, а именно – они уменьшаются в объеме, мышечные волокна 1-го типа с медленным типом сокращения (красные мышечные волокна) заменяются на неблагоприятные мышечные волокна 2-го типа с быстрым типом сокращения (белые мышечные волокна) [15, 16]. Мышечные волокна 2-го типа характеризуются меньшим количеством митохондрий (саркосом), менее плотной капиллярной сетью и повышенной гликолитической (анаэробной) активностью [17–19]. В таких работающих мышцах происходит быстрое накопление молочной кислоты (лактата), что приводит к раннему их утомлению и лимитирует дальнейшее выполнение физической нагрузки (ФН).

Современное ведение курящих пациентов с ИБС и АГ, особенно с сопутствующей ХОБЛ, требует всестороннего подхода, включающего в себя назначение терапии с доказанными кардио- и пульмопротективными эффектами, а также активного вовлечения их в программы физической реабилитации. Известно, что сопутствующая патология – одна из частых причин отказа пациентов от участия в реабилитационных программах или их низкой приверженности к ним [20]. Имеются определенные сложности методического плана и практического (организационного) характера, связанные с применением реабилитационных программ у коморбидных больных. Методы физической реабилитации и их адаптация к больным с сочетанной патологией ИБС, АГ и ХОБЛ требуют дальнейшего изучения с учетом клинико-функциональных особенностей каждого из этих заболеваний. Одной из проблем, способной лимитировать широкое использование физических тренировок (ФТ) в реальной клинической практике, является отсутствие данных об их безопасности при коморбидной патологии. Нет ясности и в вопросе влияния сопутствующей кардиопротективной терапии на клиническую эффективность программ физической реабилитации у курящих больных, страдающих со-

четанной патологией – стенокардией напряжения III функционального класса (ФК) на фоне ранее перенесенного ОИМ, АГ и ХОБЛ.

Установлено, что легкие участвуют в синтезе ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензина II (АТ II), являющегося мощным легочным вазоконстриктором. Кроме того, в легких в большом количестве экспрессируются АТ-рецепторы типа 1 (АТ₁). Однако ингибиторы АПФ (ИАПФ), несмотря на установленный гипотензивный эффект и возможность снижения давления в легочной артерии (ЛА), имеют определенное ограничение в применении, связанное с возможным появлением (или усилением) кашля [21, 22]. Большой интерес представляет назначение при сочетанной коронарной и легочной патологии блокаторов рецепторов к АТ II (БРА), в том числе в сочетании с антагонистами кальция (АК).

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности сочетанного применения систематических ФТ и фиксированной комбинации БРА с дигидропиридиновым АК, назначаемой в составе стандартной терапии курящим больным с сердечно-легочной патологией (ИБС, АГ и ХОБЛ) на амбулаторном этапе реабилитации.

Материал и методы

В исследование были включены 30 мужчин в возрасте от 43 до 65 лет, имеющих АГ с уровнем артериального давления (АД) $\geq 140/90$ и $\leq 180/110$ мм рт. ст. и ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне курения. Все больные, включенные в исследование, перенесли ИМ.

Диагноз ХОБЛ основывался на ключевых положениях программы GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, 2011 [23]) – отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), т.е. индекс Тиффно менее 70% после введения бронхолитического препарата; степень обструкции 1-я (легкая) при ОФВ₁ $> 80\%$ от должного и 2-я (умеренная) при ОФВ₁ $< 80\%$ от должного.

Перед включением в исследование больные подписывали информированное согласие на участие в нем и имели в течение 4 нед перед включением в исследование стабильную терапию.

В исследование не включались больные со стабильным повышением уровня АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.; серьезными нарушениями ритма и проводимости сердца; стенокардией напряжения IV ФК и покоя (по Канадской классификации); ОИМ, нестабильной стенокардией, перенесшие аортокоронарное шунтирование и инсульт в течение предшествующих 6 мес; ХСН > III ФК (NYHA); ХОБЛ III стадии; СД типа 2 тяжелого течения или СД типа 1; ангионевротическим отеком или другими выраженными аллергическими реакциями в анамнезе; непереносимостью БРА; гиперкалиемией более 5,5 ммоль/л; заболеваниями опорно-двигательного аппарата с нарушением двигательной функции; наличием другой тяжелой сопутствующей патологии.

Исследование было рандомизированное открытое контролируемое в параллельных группах. Рандомизация проводилась методом конвертов. Выделялись две группы больных:

- 1-я группа (n=12) – больные, прошедшие 4-месячный курс систематических ФТ на фоне стандартной терапии согласно основным заболеваниям, включающей прием ИАПФ – группа ФТ+ИАПФ;
- 2-я группа (n=18) – больные, прошедшие 4-месячный курс систематических ФТ и получавшие в со-

стае стандартной терапии основных заболеваний комбинированный препарат Эксфорж® («Новартис Фарма») – фиксированную комбинацию амлодипина (Амл) с валсартаном (Вал) – *группа ФТ+Амл/Вал*.

Комбинированный препарат Эксфорж® назначался больным 2-й группы в зарегистрированных дозировках: исходно 5/160 мг Амл/Вал 1 раз в день, через 2 нед при неэффективном снижении уровня АД – систолическое АД (САД) ≥ 140 и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. – осуществлялся перевод на 10/160 мг Амл/Вал 1 раз в день. В день визита к врачу пациент исследуемые препараты не принимает. *На 1-м визите* все больные (n=18, 100%) получали препарат Эксфорж® в дозе 5/160 мг; *на 2-м* (через 2 нед) – 9 (50%) больных продолжали принимать фиксированную комбинацию Амл/Вал в дозировке 5/160 мг; а 9 (50%) больным доза препарата была изменена на 10/160 мг Амл/Вал; на последнем визите (4-м месяце) 12 (66,7%) больных оставались на фиксированной дозе 5/160 мг и 6 (33,3%) – на дозе 10/160 мг.

В рамках исследования была апробирована новая программа физической реабилитации III (амбулаторного) этапа реабилитации, разработанная в отделе реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России совместно с ФГУ НИИ пульмонологии и кафедры пульмонологии ГБУЗ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России. Контролируемые ФТ проводились 3 раза в неделю в течение 4 мес, продолжительность занятия составляла 60 мин с периодом тренировочной нагрузки умеренной интенсивности (50–60% от пороговой мощности) на велотренажере.

Общая продолжительность активного лечения и наблюдения в исследовании составила 4 мес.

Методы обследования

Клиническое врачебное исследование: сбор данных анамнеза, анамнез курения с вычислением индекса курения. Измерение роста и массы тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ), а также частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровней АД (трехкратное, с интервалом не менее 2 мин и подсчет его среднего значения сидя).

Велозргометрическая проба (ВЭМ-проба) выполнялась на велоэргометре фирмы Shiller (Швеция) по протоколу определения пороговой мощности ФН со ступенчатым ее увеличением на 25 Вт каждые 3 мин (на каждой ступени) до достижения клинических критериев или критериев на электрокардиограмме (ЭКГ) прекращения ФН или субмаксимальной ЧСС. Начальная ступень нагрузки – 25 Вт. Перед проведением пробы за 24 ч отменялись нитропрепараты (при приступах стенокардии рекомендовался прием нитроглицерина сублингвально). Регистрация ЭКГ, ЧСС и АД выполнялась на 1, 2, 3 и 5-й минуте и далее до исчезновения патологических ЭКГ-изменений и нормализации показателей ЧСС, АД и частоты дыхания. Двойное произведение (ДП, у.е.) определяли как произведение САД на ЧСС, деленное на 100.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась в одномерном и доплеровском режимах по общим правилам на кардиографе «Vivid» (Япония). Оценку структурных изменений левого желудочка (ЛЖ) проводили в В- и М-режимах; определяли размер левого предсердия (ЛП, см) и правого предсердия (ПП), конечно-диастолический размер (КДР, см) и конечно-систолический размер (КСР, см) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО, мл) и конечно-систоличес-

ский объем (КСО, мл) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и толщину задней стенки (ТЗС, см) ЛЖ в фазу конечной диастолы. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) вычисляли по формуле R.Devereux 1977 г: $10,4 \times [(КДР + ТМЖПЛЖ + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$ [24]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D.Dubois. За верхнюю границу нормы ИММЛЖ принимали 115 г/м² для мужчин. Фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ рассчитывалась по Симпсону. В ходе исследования определяли среднее давление в легочной артерии (СДЛА) по формуле Kitabatake; легочная гипертензия диагностировалась при повышении СДЛА в покое более 20 мм рт. ст.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилась на аппарате фирмы Optim (Великобритания). Оценивались усредненные характеристики суточного профиля: среднесуточные, среднедневные, среденочные показатели САД и ДАД (мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин); вариабельность АД (ВАД, %), которая рассчитывалась как стандартное отклонение (SD) от среднего значения и рассматривалась как повышенная при превышении нормальных показателей хотя бы за один период времени; скорость утреннего подъема (СУП, мм рт. ст. в час) АД (отдельно для САД и ДАД, мм рт. ст.) вычислялась как разница между максимальным и минимальным значениями АД в утренние часы, соотношенная к интервалу времени между этими значениями за период времени с 4:00 до 10:00 или до снятия монитора.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД, спирометрия) проводилось в утренние часы, натощак, после 15–20-минутного отдыха при отмене бронхолитических препаратов в соответствии с их фармакокинетикой. В течение 1 ч до исследования пациенты воздерживались от курения. Показатели спирометрии, определяемые до и через 15 мин после применения β_2 -агониста сальбутамола 800 мкг: ОФВ₁ (прирост ОФВ₁ < 15% от должного или менее 200 мл после бронхолитической пробы указывал на необратимость бронхиальной обструкции); отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно); кривой «поток-объем» – максимальная объемная скорость (МОС) потока на трех уровнях форсированного выдоха 75, 50 и 25% (МОС₇₅, МОС₅₀ и МОС₂₅); пиковый инспираторный поток (ПИП), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС).

Лабораторные исследования. Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак (через 12 ч после последнего приема пищи). Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 20 мин при 2500 об/мин.

Исследовались: липидный спектр крови с определением концентрации (ммоль/л) общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и вычислением уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по формуле W.Friedwald; концентрация глюкозы (ммоль/л), мочевого кислоты (мкмоль/л), общего белка (г/л), креатинина (мкмоль/л) с вычислением скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м²) по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Содержание фибриногена (г/л) определялось методом A.Clauss (A.Clauss, 1957) по стандартной таблице, измеряя время образования сгустка в плазме в ответ на добавление раствора тромбина.

В ходе исследования пациенты заполняли: госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS, A.Zig-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели, М±SD или %	Группы	
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12	1-я (ФТ+Амл/Вал), n=18
Возраст, лет	56,6±7,8	58,8±5,9
Число выкуриваемых сигарет в сутки	49,2±6,5	48,3±5,9
Длительность курения, годы	37,9±6,6	36,4±6,3
Длительность АГ, годы	13,8±5,5	18,6±4,8
Длительность ИБС, годы	7,6±2,9	8,3±3,2
ИМ в анамнезе, n (%)	12 (100)	18 (100)
АКШ или стентирование, n (%)	7 (58,5)	10 (55,6)
Наследственность по ССЗ, n (%)	7 (58,3)	8 (44,4)

Таблица 2. Исходная сопутствующая терапия больных в исследовании

Показатели, n (%)	Группы		p
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12	2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18	
Статины	18 (100)	18 (100)	нд
АСК	18 (100)	18 (100)	нд
β-АБ	12 (100)	18 (100)	нд
Диуретики	3 (25)	3 (16,7)	нд
Нитраты	3 (25)	3 (16,7)	нд
Бронхолитики	3 (25)	5 (27,8)	нд

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–9: p – достоверность различий, нд – недостоверно.

Таблица 3. Динамика ИМТ, ЧСС и уровней АД через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА

Показатели, М±SD	Группы				p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18			
	исходно	после лечения	исходно	после лечения		
ИМТ, кг/м ²	29,1±3,6	28,8±4,5***	29,1±4,9	28,8±4,7***	нд	нд
ЧСС, уд/мин	72,8±8,4	69,1±5,9*	76,2±8,0	69,8±6,8***	нд	0,09
САД, мм рт. ст.	161,0±8,5	124,2±5,2***	161,7±8,2	125,6±7,1***	нд	нд
ДАД, мм рт. ст.	94,6±4,5	75,0±4,3***	95,3±4,7	76,4±4,1***	нд	нд
Пульсовое АД, мм рт. ст.	66,4±5,9	49,2±6,0***	66,4±4,8	49,2±6,0***	нд	нд

Примечание. Здесь и далее в табл. 5, 6, 8, 9: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – по отношению к значению до лечения внутри каждой группы.

mount, R.Snaith, 1983), респираторный опросник госпиталя Святого Георгия (SGRQ) с оценкой по 100-балльной системе (более низкая оценка указывала на лучший результат), опросник качества жизни (КЖ) SF-36 (более высокая оценка указывала на лучший результат).

Статистический анализ. При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квантилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде среднего показателя и стандартного отклонения (M±SD). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ).

Результаты

Характеристика больных и сопутствующей терапии

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, достоверных различий между группами больных по ха-

рактеристике статуса курения, длительности ИБС, встречаемости гиперлипидемии (ГЛП) разного типа и наследственности по ССЗ выявлено не было. В то же время пациенты 2-й группы имели АГ в течение более длительного периода времени, чем пациенты 1-й группы: разница составила +4,8 года (p<0,05) в пользу пациентов 2-й группы.

Все больные в исследовании исходно и в течение 4 мес наблюдения принимали статины, ацетилсалициловую кислоту (АСК) и селективные β-адреноблокаторы (β-АБ) (табл. 2). По 3 пациента из обеих групп дополнительно получали диуретики. При включении в исследования все больные 1-й группы (100%) получали ИАПФ, тогда как все больные 2-й (100%) – фиксированную комбинацию Амл/Вал.

Изменений в основной терапии за период наблюдения (4 мес) не произошло, за исключением достоверного (<0,05) сокращения числа больных, получавших пролонгированные нитраты в обеих группах: 3-м пациентам из каждой группы они были отменены.

Динамика факторов риска

За время 4-месячного наблюдения пациенты на фоне ФТ, сочетающихся с приемом ИАПФ или фиксированной комбинации Амл/Вал, сократили от исходного количество выкуриваемых сигарет на 20,8±5,2

Таблица 4. Динамика основных показателей СМАД через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА

Показатели, М±SD	Группы				p между группами
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18		
	Δ	p	Δ	p	
<i>Суточные показатели, мм рт. ст.</i>					
САД _{макс}	-23,3±13,2	<0,001	-26,3±13,1	<0,001	<0,05
САД _{ср}	-17,8±13,6	<0,001	-18,6±11,8	<0,001	нд
ДАД _{макс}	-15,9±12,4	<0,001	-14,2±14,1	<0,001	нд
ДАД _{ср}	-12,6±9,9	<0,01	-11,0±9,5	<0,001	нд
ВСАД	-4,8±4,8	<0,01	-3,8±2,5	<0,001	нд
ВДАД	-3,3±4,2	<0,05	-2,4±2,1	<0,001	нд
СУП САД, в час	-2,9±6,1	нд	-4,5±4,6	<0,01	<0,05
СУП ДАД, в час	-0,6±5,9	нд	-4,2±5,3	<0,05	<0,05
<i>Дневные показатели, мм рт. ст.</i>					
САД _{макс}	-22,0±13,9	<0,001	-26,4±12,9	<0,001	<0,05
САД _{ср}	-17,1±13,1	<0,001	-18,7±10,4	<0,001	<0,05
ДАД _{макс}	-10,5±4,2	<0,05	-6,2±1,6	<0,01	нд
ДАД _{ср}	-13,3±10,2	<0,001	-10,9±9,9	<0,001	нд
ВСАД	-4,2±4,9	<0,01	-4,0±2,8	<0,001	нд
ВДАД	-2,8±3,5	<0,05	-3,0±2,4	<0,001	нд
<i>Ночные показатели, мм рт. ст.</i>					
САД _{макс}	-20,1±14,7	<0,001	-21,3±15,6	<0,001	<0,05
САД _{ср}	-17,6±15,5	<0,01	-18,2±14,6	<0,001	нд
ДАД _{макс}	-8,8±3,4	<0,05	-5,9±3,5	<0,05	нд
ДАД _{ср}	-10,9±9,4	<0,01	-10,5±9,7	<0,001	нд
ВСАД	-4,0±4,1	<0,01	-3,6±3,2	<0,001	нд
ВДАД	-1,6±3,4	нд	-3,2±4,5	<0,05	<0,05

Примечание.: Δ – разница между показателями после лечения и исходно, САД/ДАД_{макс} – максимальное значение, САД/ДАД_{ср} – среднее значение, САД/ДАД_{мин} – минимальное значение.

штуки (<0,001) и на 25,6±4,2 штуки (<0,001) соответственно. Это сопровождалось достоверным снижением индекса курящего человека на 26,6% (<0,001) в группе ФТ+ИАПФ и на 32,9% (<0,001) – ФТ+Амл/Вал. Следует отметить, что в группе ФТ+Амл/Вал достоверно больше, чем в группе ФТ+ИАПФ, сократились количество выкуриваемых сигарет (на 18,6%, $p=0,009$) и индекс курения (на 15%, $p=0,003$).

Исходно больные двух групп не различались по величине ИМТ, ЧСС и уровню «офисного» АД (табл. 3). К концу периода наблюдения отмечалось достоверное снижение величины ИМТ в обеих группах, что было обусловлено влиянием систематических ФТ. Также наблюдалось достоверное благоприятное снижение ЧСС в обеих группах: в группе ФТ+ИАПФ на 3,7±4,4 уд/мин и в группе ФТ+Амл/Вал на 6,4±4,1 уд/мин ($p=0,09$ между группами).

Участие пациентов с коморбидной патологией в программе ФТ сопровождалось достоверным снижением уровней «офисного» АД в обеих группах. Так, в группе ФТ+ИАПФ отмечалось снижение уровней САД на 37,3±6,3 мм рт. ст. (-23,2%, $p<0,001$), ДАД – на 19,6±3,9 мм рт. ст. (-20,7%, $p<0,001$) и пульсового АД – на 17,3±6,8 мм рт. ст. (-26,1%, $p<0,001$). Выполнение ФТ на фоне приема комбинации Амл/Вал также приводило к хорошему снижению уровней офисного АД, соответственно САД на 36,1±6,9 мм рт. ст. (-22,3%, $p<0,001$), ДАД – на 18,2±4,4 мм рт. ст. (-19,1%, $p<0,001$) и пульсового АД на 17,2±6,2 мм рт. ст. (-25,9%, $p<0,001$). Через 4 мес ФТ и терапии различий по среднему уровню «офисного» АД между группами выявлено не было.

Динамика показателей СМАД

В работе проводился анализ динамики суточного профиля АД по данным СМАД (табл. 4). Участие курящих больных с ССЗ с ХОБЛ в программе ФТ на фоне приема либо ИАПФ, либо комбинации АК/БРА привело к позитивным сдвигам в суточном профиле АД, что выражалось в достоверном снижении средних и максимальных уровней САД и ДАД в течение суток, дневное и ночное время.

При этом у курящих и тренировавшихся больных введение в стандартную терапию фиксированной комбинации Амл/Вал приводило к более заметному снижению при сравнении с группой ФТ+ИАПФ среднесуточного уровня САД_{макс} (на 3 мм рт. ст., $p<0,05$), дневных уровней САД_{макс} (на 4,4 мм рт. ст., $p<0,05$) и САД_{ср} (на 1,6 мм рт. ст., $p<0,05$), ночных значений САД_{макс} (на 3 мм рт. ст., $p<0,05$) и ВДАД (на 1,6 мм рт. ст. $p<0,05$). Важно отметить и более заметное снижение СУП САД и СУП ДАД при выполнении ФТ на терапии, включающей комбинацию Амл/Вал.

Динамика основных показателей физической работоспособности и ишемии миокарда

Исходно различий по основным показателям ФРС и ишемии миокарда при пробе с ФН между группами курящих больных АГ и ИБС с ХОБЛ выявлено не было. Средняя по группам толерантность к ФН до включения в исследование – от низкой до средней (табл. 5).

Через 4 мес систематических ФТ в обеих группах отмечалось достоверное повышение толерантности к ФН. Это проявлялось увеличением продолжитель-

Таблица 5. Динамика основных показателей ФРС и ишемии миокарда при ВЭМ-пробе через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА

Показатели, М±SD	Группы				p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18			
	исходно	после лечения	исходно	после лечения		
Продолжительность ФН, с	478,9±178,0	677,3±133,6***	446,8±135,8	677,2±111,2***	нд	нд
Мощность пороговой ФН, Вт	77,5±24,0	102,5±17,9***	73,6±20,1	111,4±15,9***	нд	нд
<i>На пике ФН</i>						
ЧСС, уд/мин	118,5±15,9	122,3±11,6	110,0±16,1	112,7±11,1	нд	нд
САД, мм рт. ст.	186,8±23,1	165,5±20,2***	179,9±12,3	157,1±15,9***	нд	нд
ДАД, мм рт. ст.	101,0±6,7	93,9±9,6*	103,4±10,3	87,6±7,8**	нд	<0,05
ДП, у.е.	220,5±34,4	203,5±39,1*	198,6±36,2	177,2±27,1*	нд	<0,05
<i>Скорость прироста на ФН</i>						
ЧСС, уд/мин	3,9±0,9	3,9±0,9	3,5±1,2	3,3±0,9	нд	нд
САД, мм рт. ст. в минуту	5,1±2,0	3,2±0,9**	5,8±1,7	3,1±0,8***	нд	нд
ДАД, мм рт. ст. в минуту	1,8±0,7	1,4±0,8	2,0±1,2	1,0±0,7**	нд	<0,05
ДП, у.е./мин на 1 кДж физической работы	3,7±1,1	2,2±0,7**	4,4±1,9	2,1±0,6**	нд	0,08

Таблица 6. Динамика показателей ЭхоКГ через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА

Показатели, М±SD	Группы				p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18			
	исходно	после лечения	исходно	после лечения		
ЛП, см	4,08±0,21	3,93±0,14**	4,01±0,34	3,89±0,36***	нд	нд
ПП, см	4,15±0,40	4,06±0,36**	3,83±0,55	3,77±0,52**	нд	нд
КСР, см	4,24±0,42	3,85±0,34**	3,87±0,58	3,68±0,53***	нд	нд
КДР, см	5,63±0,25	5,29±0,28**	5,29±0,54	5,01±0,52***	<0,05	нд
КСО, мл	81,51±19,03	64,60±13,99**	66,88±24,89	59,02±21,20***	нд	нд
КДО, мл	156,16±15,54	135,33±15,92**	136,85±32,50	120,27±29,63***	<0,05	нд
ФВ ЛЖ, %	47,73±11,71	52,23±8,57	52,02±8,33	51,65±7,51	нд	нд
СДЛА, мм рт. ст.	27,51±5,25	25,88±5,45***	24,08±5,94	23,05±5,85***	нд	нд
ТМЖП, см	1,14±0,13	1,12±0,15	1,22±0,14	1,14±0,11*	нд	нд
ТЗС ЛЖ, см	1,06±0,09	1,04±0,09	1,10±0,11	1,07±0,08	нд	нд
ММЛЖ, г	251,87±38,53	238,01±42,49*	243,67±40,53	209,19±36,28**	нд	<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	123,48±19,02	113,57±20,07*	122,26±19,41	105,54±17,90**	нд	<0,05

ности выполняемой ФН при ВЭМ-пробе после систематических ФТ, сочетающихся как с терапией ИАПФ (на 41,4%, $p<0,001$), так и с приемом комбинации Амл/Вал (на 51,6%, $p<0,001$). При этом отмечался прирост мощности ФН на 32,3% ($p<0,001$) и на 51,4% ($p<0,001$) соответственно.

На фоне ФТ, сочетающихся с приемом либо ИАПФ, либо комбинации АК/БРА, больные с сочетанной сердечно-легочной патологией выполняли больший объем ФН при меньших пиковых уровнях АД. Так, на пике ФН снижение уровня САД_{макс} в 1-й группе составило -21,3±15,0 мм рт. ст., ($p<0,001$) и во 2-й - -22,9±15,9 ($p<0,001$), а ДАД_{макс} - -7±8,4 мм рт. ст. ($p<0,05$) и -12,8±5,9 мм рт. ст. ($p<0,01$) соответственно. Причем снижение ДАД_{макс} на пике ФН у тренировавшихся больных и принимавших Амл/Вал было в 1,8 раза больше, чем у тренировавшихся и получавших какой-либо из ИАПФ ($p<0,05$). Систематические ФТ, выполняемые на фоне приема фиксированной комбинации БРА/АК, достоверно предотвращали активный прирост ДАД в период выполнения ВЭМ-пробы.

Такой позитивный эффект сочетался с достоверным снижением косвенного показателя потребления кислорода - величины ДП на высоте ФН, что свидетельствовало о выполнении нагрузки в экономиче-

ски более выгодных для организма больного условиях: в 1-й группе снижение максимального ДП было -16,8±22,1 у.е. (-7%, $p<0,05$), а во 2-й - на -21,4±31,9 у.е. (-10,8%, $p<0,05$).

У больных, проходивших физическую реабилитацию на терапии Амл/Вал, время до развития приступа стенокардии во время ВЭМ-пробы увеличилось (на 35,5%, $p<0,05$) против больных в группе ФТ+ИАПФ (на 13,6%, $p<0,05$), с достоверной разницей ($p<0,05$) между группами.

Динамика основных показателей ЭхоКГ

По данным ЭхоКГ у больных двух групп в момент включения в исследование имелись сходные структурно-функциональные показатели ЛЖ (табл. 6). Различия касались только КДР и КДО, которые были несколько больше у больных 1-й группы.

Через 4 мес у тренировавшихся больных с ССЗ (АГ и ИБС) и ХОБЛ как на фоне приема ИАПФ, так и на комбинации Амл/Вал в одинаковой степени уменьшались объемные характеристики сердца (КСР и КДР ЛЖ, КСО и КДО ЛЖ) и выявлялась достоверная направленность к некоторому уменьшению размера ЛП и ПП без достоверных различий между группами. ФВ ЛЖ в течение 4 мес вмешательства в обеих группах оставалась стабильной. Обращает на себя внима-

Таблица 7. Результаты проб Штанге и Гече через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА			
Визиты, М±SD	Группа		p между группами
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12	2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18	
Проба Штанге, с			
Исходно	64,0±2,4	63,3±2,1	нд
После лечения	73,1±2,2	73,2±2,2	нд
Δ через 4 мес	9,1±2,2	9,9±1,6	нд
p – внутри группы	<0,001	<0,001	
Проба Гече, с			
Исходно	37,8±1,5	36,9±1,5	нд
После лечения	46,5±1,4	46,6±1,3	нд
Δ через 4 мес	8,7±1,2	9,6±1,6	нд
p – внутри группы	<0,001	<0,001	0,05



ние положительная динамика – снижение уровня СДЛА в покое через 4 мес в среднем на 5,8% в группе ФТ+ИАПФ и на 4,3% – в группе ФТ+Амл/Вал.

На фоне благоприятного снижения уровня АД у больных обеих групп наметились первые позитивные изменения в улучшении показателей, характеризующих степень гипертрофии миокарда. У тренировавшихся больных и получавших в составе терапии комбинацию Амл/Вал произошло более заметное уменьшение ММЛЖ (на 13,9%, $p<0,01$) и ИММЛЖ (на 13,7%, $p<0,01$), чем в группе тренировавшихся больных, но принимавших ИАПФ (на 5,5%, $p<0,05$ и 8%, $p<0,05$ соответственно).

Динамика основных показателей спирометрии

В исследовании изучалось влияние систематических ФТ на фоне двух направлений медикаментозной терапии ИАПФ или фиксированной комбинации АК/БРА, на основные показатели ФВД. Следует отметить, что все больные получали селективные β-АБ.

Исходно между группами имелись различия в показателях ЖЕЛ и ОФВ₁; эти показатели были лучше в группе ФТ+ИАПФ, чем в группе ФТ+Амл/Вал (выше на 13,9%, $p<0,01$ и 11,5%, $p<0,05$ соответственно).

Под влиянием 4-месячного курса систематических ФТ на фоне стандартной терапии у курящих больных с сочетанной патологией (АГ, ИБС и ХОБЛ) произошло достоверное улучшение показателей, характери-

зующих ФВД (см. рисунок). При этом наиболее заметные позитивные сдвиги ряда показателей (ЖЕЛ, МОС₇₅, МОС₂₅, ОФВ₁), свидетельствующих об уменьшении выраженности обструктивного синдрома, произошли у тренировавшихся больных на фоне приема АК/БРА (Амл/Вал). Очень важно, что сочетание ФТ именно с такой терапией (Амл/Вал) обеспечила явные преимущества в повышении МОС потока на уровне мелких (МОС₇₅) бронхов. Это касалось и увеличения МОС₂₅ на уровне крупных бронхов.

Под влиянием систематических ФТ произошли заметные изменения в функциональных пробах, оценивающих функцию дыхания (Штанге и Гече); табл. 7.

Известно, что с ростом тренированности организма продолжительность задержки дыхания увеличивается на 10–20 с. При этом более заметное улучшение в результате пробы Гече наблюдалось у тренировавшихся больных на фоне приема Амл/Вал.

Динамика липидов, фибриногена и других биохимических показателей

Исходно между больными двух групп различий в липидных показателях не имелось. Средние уровни липидов и липопротеидов сыворотки крови были сравнимыми: общий ХС – 1-я группа 5,6±1,3 ммоль/л и 2-я группа 5,3±1,2 ($p>0,05$); ХС ЛПНП – 3,7±1,2 и 3,1±0,9 ммоль/л ($p>0,05$) соответственно; ТГ 1,8±0,5 и 2,3±1,5 ммоль/л ($p>0,05$); ХС ЛПВП – 1,0±0,2 и 1,2±0,2 ммоль/л ($p>0,05$).

Через 4 мес еженедельных ФТ у курящих больных с сочетанной сердечно-легочной патологией обеих групп произошли позитивные изменения антиатерогенной направленности в показателях прямого и обратного транспорта ХС. Обращало на себя внимание заметное снижение (от исходного) уровней общего ХС – на 18% ($p<0,01$) в 1-й группе и на 13,6% ($p<0,01$) – во 2-й; ХС ЛПНП – на 28,1% ($p<0,01$) и 15,5% ($p<0,01$) соответственно; ХС ЛПВП – на 7,8% ($p=0,05$) и 6,9% ($p=0,05$). При этом отмечался заметный сдвиг атерогенного соотношения общего ХС/ХС ЛПВП в виде его снижения на 30,3% ($p<0,01$) в группе ФТ+ИАПФ и на 34,4% ($p<0,05$) – в группе ФТ+Амл/Вал. Процент снижения концентрации перечисленных липидных и липопротеидных показателей к 4-му месяцу вмешательства в обеих группах был сопоставимым. Исключение составила динамика содержания ТГ, которые достоверно уменьшались у больных 2-й группы (на 30,1%, $p<0,01$) и не изменялись у больных 1-й группы (-4%, $p>0,05$).

Важным выявленным фактором для больных с сочетанной патологией (АГ+ИБС+ХОБЛ) было досто-

Таблица 8. Динамика показателей респираторного опросника госпиталя Святого Георгия через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА

Показатели, М±SD	Группы				p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18			
	исходно	после лечения	исходно	после лечения		
Симптомы	56,3±9,7	48,9±9,6***	58,8±9,2	52,4±7,6***	нд	нд
Активность	57,9±22,2	43,9±17,2***	61,4±20,6	44,9±17,0***	нд	нд
Влияние	45,6±9,3	31,1±5,3***	49,5±10,7	33,9±6,9***	нд	нд
Общий показатель	54,1±13,9	42,9±10,8***	57,6±13,2	45,3±10,4***	нд	нд

Таблица 9. Динамика показателей КЖ по опроснику SF-36 через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА

Показатели, М±SD	Группы				p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18			
	исходно	после лечения	исходно	после лечения		
Общее состояние здоровья	37,9±6,6	72,9±7,8***	40,8±6,0	76,4±9,2***	нд	нд
Физический компонент здоровья	39,6±6,2	75,0±8,5***	39,4±6,6	71,7±10,0***	нд	нд
Психическое здоровье	46,3±6,7	59,3±3,8***	44,7±3,9	56,9±4,5***	нд	нд
Интенсивность боли	24,1±10,4	4,6±5,7***	24,1±9,5	3,7±5,4***	нд	нд
Жизненная активность	48,8±7,1	75,0±6,0***	49,7±7,4	76,7±6,6***	нд	нд
Социальное функционирование	45,8±8,1	70,8±8,1***	45,1±7,6	66,7±8,6***	нд	нд
Рольное функционирование, обусловленное:						
• физическим состоянием	14,6±12,9	54,2±17,9***	19,4±13,7	58,3±12,1***	нд	нд
• эмоциональным состоянием	19,4±22,3	58,4±15,1***	20,4±20,3	57,4±15,4***	нд	нд

верное снижение содержания фибриногена крови под влиянием систематических ФТ при их сочетании с приемом как ИАПФ на 5,7% (с 3,7±0,5 г/л исходно до 3,4±0,3 г/л через 4 мес, $p<0,05$), так и на комбинации Амл/Вал на 13,2% (с 3,6±0,4 до 3,15±0,54 г/л соответственно, $p<0,001$). Если исходно в средних уровнях фибриногена между группами не имелось различий, то через 4 мес они появились, поскольку под влиянием ФТ и терапии Амл/Вал произошло достоверно ($p<0,05$) более выраженное снижение этого показателя коагуляции.

Добавление к терапии ИАПФ или Амл/Вал систематических тренировок обеспечило достоверное снижение уровня глюкозы в крови у больных с сочетанной сердечно-легочной патологией: соответственно на -6,6% (исходно 5,7±0,4 ммоль/л и через 4 мес 5,3±0,4 ммоль/л, $p<0,01$) и на -12,5% (исходно 6,6±1,9 ммоль/л и через 4 мес 5,7±1,3 ммоль/л, $p<0,01$).

СКФ в течение всего периода наблюдения оставалась стабильной и составляла: в 1-й группе исходно 67,7±20,9 мл/мин/1,73 м² и через 4 мес 69,5±19,2 мл/мин/1,73 м² ($p>0,05$), во 2-й группе 76,4±17,9 и 78,6±16,4 мл/мин/1,73 м² ($p>0,05$) соответственно.

Концентрация мочевой кислоты достоверно была без динамики в группе ФТ+ИАПФ, но достоверно снижалась (на 16,7%, $p<0,01$) в группе ФТ+Амл/Вал.

Динамика показателей психологического статуса и качества жизни

Курящие больные с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией с целью оценки психологического состояния и качества жизни заполняли опросники до и через 4 мес наблюдения.

По шкале HADS субклинические проявления тревожности встречались в 1-й группе исходно у 8 (66,7%) и через 4 мес только у 3 (25%) больных ($p<0,01$). Клинические проявления тревожности исходно имелись у 3 (25%) больных, но через 4 мес они не были выявлены ни у одного больного (0%, $p<0,01$).

Во 2-й группе до начала ФТ и приема препарата Амл/Вал субклинические симптомы тревожности были у 12 (66,7%) человек, а через 4 мес лечения – только у 6 (33,3%) больных ($p<0,001$); также отмечено сокращение числа больных с клиническими проявлениями тревожности (с 5 человек до 0, $p<0,01$).

Субклинические симптомы депрессии, оцениваемые по шкале HADS, в 1-й группе исходно выявлялись у 8 (66,7%) больных и через 4 мес – только у 3 (25%), клинические симптомы исходно были у 3 (25%) и через 4 мес – ни у одного из больных (0%, $p<0,01$). Во 2-й группе исходно субклинические симптомы депрессии регистрировались у 13 (72,2%) и через 4 мес лечения – только у 3 (16,7%) больных ($p<0,01$), а клинические симптомы депрессии имелись исходно у 3 (16,7%) и через 4 мес – ни у одного человека (0%, $p<0,01$), что, очевидно, можно объяснить улучшением клинического состояния больных.

В исследовании применялся респираторный опросник госпиталя Святого Георгия (табл. 8). Исходно различий между группами по анализируемым показателям (симптомы, активность и влияние) обнаружено не было. Через 4 мес у больных обеих групп наметилась достоверно положительная динамика в виде снижения выраженности таких категорий КЖ, как «симптомы», – на 12,9% ($p<0,001$) в 1-й группе и 10,9% ($p<0,001$) – во 2-й, «активность» – на 24,1% ($p<0,001$) и 26,9% ($p<0,001$) соответственно, «влияние» – на 31,8% ($p<0,001$) и 31,7% ($p<0,001$).

Исходно больные обеих групп не различались по показателям КЖ, оцениваемым по опроснику SF-36 (табл. 9). Через 4 мес у тренировавшихся больных, как на терапии ИАПФ, так и Амл/Вал, наблюдалось улучшение показателей общего состояния здоровья на 92,3% ($p<0,001$) и 87,3% ($p<0,001$) соответственно за счет физического (на 89,4%, $p<0,001$ и 81,7%, $p<0,001$) и психического состояния (на 28,1%, $p<0,001$ и 27,3%, $p<0,001$). Это отражало повышение субъективной оценки больными своего здоровья и уверенности в положительных результатах проводи-

мого лечения. Об этом свидетельствовало уменьшение интенсивности болевых ощущений у больных 1-й группы (на 80,7%, $p < 0,001$) и 2-й (на 84,5%, $p < 0,001$).

При этом в обеих группах имело место повышение показателя, характеризующего социальное функционирование, – на 54,5% ($p < 0,001$) в 1-й группе и на 47,7% – во 2-й ($p < 0,001$), ролевое функционирование – за счет физического (на 271,5%, $p < 0,001$ и 200,1%, $p < 0,001$ соответственно) и эмоционального (на 200,1%, $p < 0,001$ и 181,5%, $p < 0,001$ соответственно) состояний. Кроме того, в обеих группах больных, прошедших курс ФТ и получавших либо ИАПФ, либо АК/БРА в составе стандартной терапии, заметно увеличилась жизненная активность (на 53,8%, $p < 0,001$ и 54,2%, $p < 0,001$ соответственно), отражающая их субъективное ощущение бодрости, прилива сил и снижения утомляемости.

Обсуждение

Физическая реабилитация – основа кардиологической и пульмонологической реабилитации. Целями применения программы систематических ФТ являются редуцирование клинических симптомов болезни, повышение переносимости ФН и уровня ежедневной ФА, улучшение качества жизни и психоэмоционального статуса, увеличение социальной активности, а в конечном итоге – предотвращение развития серьезных осложнений, связанных с сердечно-сосудистой и дыхательной патологиями.

Вовлечение больных с коморбидной патологией – ССЗ (ИБС и АГ) и ХОБЛ в программы реабилитации – сложная практическая задача. Известно, что процент участия в программах реабилитации пациентов, страдающих ХОБЛ, очень низкий (3–16%) [25]. Показано, что наличие ХОБЛ у больного с ИБС (перенесшего ИМ и/или подвергнутого оперативным вмешательствам на сосудах сердца) достоверно снижает его участие в реабилитационных программах. Курение также относится к факторам низкой приверженности больных реабилитационным программам [26–28].

По данным M.Bustamante и соавт., строгими предикторами неприверженности больных кардиореабилитационным программам были курение (относительный риск – ОР 4,41, 95% доверительный интервал – ДИ 1,25–15,62; $p = 0,02$) и физическое состояние здоровья, оцениваемое по опроснику SF-36, величиной менее 50 баллов (ОР 11,47; 3,99–32,99; $p < 0,0001$) [29]. Это подтвердили и результаты исследования K.Türk-Adaşlı и соавт., в которое вошли 38 центров и 6874 пациента (из них 67,6% были вовлечены в программы реабилитации) [30]. Факт курения снижал вовлеченность пациентов в программы реабилитации в большей степени – на 41% (ОР 0,59, 95% ДИ 0,44–0,78), наряду с выявляемой депрессией – на 44% (ОР 0,56, 95% ДИ 0,36–0,88) и ХСН – на 60% (ОР 0,40, 95% ДИ 0,22–0,72). Среди других факторов, в меньшей степени влияющих на приверженность пациентов реабилитации, были диабет (ОР 0,58, 95% ДИ 0,37–0,89), ИМ без интервенционного вмешательства (ОР 0,56, 95% ДИ 0,36–0,88) и возраст 65 лет и старше (ОР 0,81, 95% ДИ 0,74–0,90).

Экспозиция времени курения связана с негативным кумулятивным эффектом. В нашем исследовании длительность курения составляла 37,9 года в 1-й группе и 36,4 года – во 2-й. Доказано, что продолжительное курение способствует прогрессированию ССЗ и ХОБЛ, а также снижает эффективность дей-

ствия многих препаратов, назначаемых при сочетанной патологии [31]. Установлено, что пациенты, продолжавшие курить после окончания программ реабилитации, имели риск сердечно-сосудистых осложнений выше на 56% против никогда не куривших, выше на 40% против давно бросивших курить и выше на 14% против недавно бросивших курить.

Настоящее исследование у больных с ССЗ (ИБС+АГ) и ХОБЛ продемонстрировало позитивное влияние 4-месячного курса ФТ на статус курения: отмечалось сокращение количества выкуриваемых сигарет на $20,8 \pm 5,2$ штуки ($p < 0,001$) в группе ФТ+ИАПФ и $25,6 \pm 4,2$ ($p < 0,001$) – в группе ФТ+БРА/АК, т.е. независимо от сопутствующей терапии (статинами, АСК, диуретиками, ИАПФ или АК/БРА). Ранее нами не было отмечено такого «антитабачного» эффекта на той же стандартной терапии, но при отсутствии систематических ФТ [32]. Это важный положительный эффект систематических ФТ, поскольку известно, что заболеваемость ИМ увеличивается в 6 раз у женщин и в 3 раза у мужчин, выкуривающих 20 сигарет ежедневно [33]. В исследовании INTERHEART установлено, что каждые 5 выкуриваемых сигарет повышают риск развития ОИМ на 38%, тогда как 40 сигарет в день – на 900% [34].

Результаты исследования EUROASPIRE III survey показали, что 52,8% пациентов с ИБС, участвующих в программах кардиореабилитации (в среднем 15 мес), отказались от курения [33]. Риск отказа от курения у пациента на фоне кардиореабилитационных программ, с включением ФТ, увеличивается от 48,5% ($p < 0,05$) – при участии в 9-месячной программе реабилитации CARIMAP до 73% ($p < 0,001$) – при участии в 15-месячной программе EUROASPIRE III survey [33, 34].

Среди других позитивных моментов влияния ФТ нами были отмечены некоторое снижение ИМТ (исходно большинство пациентов в исследовании имели избыточную массу тела), а также достоверное уменьшение ЧСС как в группе ФТ+ИАПФ (на $3,7 \pm 4,4$ уд/мин), так и в группе ФТ+Амл/Вал (на $6,4 \pm 4,1$ уд/мин), $p = 0,09$ между группами. Как видно, на фоне приема Амл в составе фиксированной комбинации Эксфорж® у больных с ИБС+АГ и ХОБЛ не наблюдалось роста ЧСС, который может встречаться при приеме АК дигидропиридинового ряда.

Применение дополнительно к ФТ терапии в виде ИАПФ или Амл/Вал, обладающих доказанным антигипертензивным эффектом, обеспечивало у больных снижение уровней офисного АД в одинаковой степени. При этом по данным СМАД у курящих и тренировавшихся больных введение в стандартную терапию фиксированной комбинации Амл/Вал при сравнении с группой ФТ+ИАПФ приводило к более заметному снижению среднесуточного САДмакс (на -3 мм рт. ст., $p < 0,05$), дневных САДмакс (на $-4,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и САДср (на $-1,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$), ночного САДмакс (на $-1,2$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и ВДАД в ночные часы (на $-1,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Важно отметить и более заметное снижение СУП САД и СУП ДАД при выполнении ФТ на терапии, включающей комбинацию АК/БРА.

Возможность адекватного контроля уровня АД в ночные и ранние утренние часы – важная составляющая эффективного лечения больных с коморбидными состояниями (курение, АГ, ИБС и ХОБЛ). Данные метаанализа показали, что снижение уровня САД даже на 2 мм рт. ст. связано с заметным уменьшением риска ССО: смертности от ИБС – на 7% и смертности от инсульта – на 10% [37]. Поскольку для пациента важна «борьба» за каждый 1 мм рт. ст., то пред-

почтение следует отдавать лекарственным формам с большим антигипертензивным потенциалом.

Следует отметить положительный факт снижения уровней САД и ДАД на пике ФН при ВЭМ-пробе через 4 мес в обеих группах. При этом на фоне систематических ФТ у больных, принимавших Амл/Вал, удалось предотвратить активный прирост ДАД на пике ФН: он был в 1,8 раза меньше, чем у получавших один из ИАПФ ($p < 0,05$).

У больных с ИБС (в том числе в сочетании с АГ, СД, СН) при применении как ФТ, так и медикаментозной терапии преследуется цель уменьшения количества приступов стенокардии и эпизодов ишемии миокарда, а также увеличения основных показателей ФРС [38–42]. Толерантность к ФН через 4 мес ФТ увеличилась в обеих группах, но в большей степени при добавлении Амл/Вал (на 51,4%, $p < 0,001$), чем на ИАПФ (на 32,3%, $p < 0,001$), так же как и общая продолжительность ФН (на 51,6%, $p < 0,001$ и 41,4%, $p < 0,001$ соответственно). Определено, что продолжительность ФН при нагрузочном тесте является важным предиктором развития повторного ИМ [43]. Пациенты, выполняющие ФН более 15 мин на тредмиле, имели меньший (на 44%) риск развития будущих ССО в сравнении с больными, выполнявшими ФН менее 15 мин (ОР 0,56, 95% ДИ 0,38–0,82, $p = 0,003$), а также лучшую выживаемость (ОР 0,35, 95% ДИ 0,13–0,98, $p = 0,05$). Время до развития приступа стенокардии во время ВЭМ-пробы после ФТ у получавших Амл/Вал увеличилось в большей степени (на 29,1%, $p < 0,05$) против принимавших терапию ИАПФ.

В настоящем исследовании у курящих больных АГ с ИБС и ХОБЛ показана возможность посредством 4-месячного курса систематических ФТ, сочетающихся как с терапией ИАПФ, так и с приемом фиксированной комбинации АК/БРА, улучшать структурно-функциональные характеристики ЛЖ и снижать давление в малом круге кровообращения по данным ЭхоКГ. В то же время степень уменьшения гипертрофии ЛЖ была более заметной при добавлении к систематическим ФТ фиксированной комбинации Амл/Вал (ИММЛЖ снижались на $-16,72 \pm 7,33$ г/м², $p < 0,01$ против $-9,91 \pm 10,73$ г/м², $p < 0,05$ на терапии ИАПФ). Согласно данным P.Verdecchia и соавт. увеличение ИММЛЖ на каждые 39 г/м² сопровождалось повышением риска развития основных ССО на 40% [44].

Под влиянием 4-месячного курса ФТ на фоне сопутствующей терапии ИАПФ или АК/БРА у курящих больных с сочетанной патологией (ИБС, АГ и ХОБЛ) произошло достоверное улучшение показателей, характеризующих степень выраженности обструктивного синдрома. Этот факт расценивается как положительный. Причем сочетание систематических ФТ умеренной интенсивности именно с терапией Амл/Вал продемонстрировало явные преимущества в повышении МОС потока на уровне мелких (МОС₇₅) бронхов ($p < 0,05$) и приросте ОФВ₁ ($p = 0,05$). D.Hole и соавт. выявили достоверную обратную зависимость ОФВ₁ с риском смерти вследствие ИБС и риском развития мозгового инсульта [45].

Включение Вал в терапию больных с ИБС и АГ, сочетающихся с ХОБЛ, способствует снижению активности воспалительного процесса, оксидативного стресса, подавлению агрегации тромбоцитов, повышению функциональной активности эндотелия сосудов большого и малого круга кровообращения [46, 47]. Дигидропиридиновый АК – Амл также является перспективным в лечении больных с сочетанной патологией в силу своего вазодилатирующего эффекта

на сосуды малого круга кровообращения, особенно при обострении легочного процесса, когда степень гипоксемии выражена особо значимо. Сокращение гладкой мускулатуры бронха, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, высвобождение биологически активных веществ – все это кальцийзависимые процессы. АК могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперсекреция слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов.

Очень важно у больных с сочетанной сердечно-бронхиальной патологией при выборе лекарственной терапии помнить как о снижении сердечно-сосудистого риска, так и об улучшении клинических исходов ХОБЛ. G.Mancini и соавт. проанализировали влияние ИАПФ и БРА на конечные клинические точки у больных ХОБЛ [48]. У больных ХОБЛ с низким риском ССО снижение госпитализаций из-за ХОБЛ на фоне приема БРА составило 14% ($p = 0,006$) против отсутствия таковой динамики на ИАПФ; снижение общей смертности – на 39% ($p < 0,0001$) против 26% ($p < 0,0001$) соответственно; снижение комбинированного риска ИМ + смерть – на 34% ($p < 0,0001$) против 19% ($p = 0,0004$) соответственно. У больных ХОБЛ, подвергнутых реваскуляризации миокарда, снижение риска развития ИМ на фоне приема БРА было на 30% ($p = 0,042$) против терапии ИАПФ на 31% ($p = 0,0004$); снижение риска ИМ + смерть – на 29% ($p = 0,0054$) против 23% ($p = 0,0008$) соответственно. Причем снижение общей смертности у этой категории больных наблюдалось только на БРА (на 37%, $p = 0,001$ против отсутствия ее на терапии ИАПФ). Таким образом, назначение БРА больным ХОБЛ с любым уровнем сердечно-сосудистого риска имело определенные преимущества как в профилактике серьезных ССО, так и в предотвращении госпитализации по причине обострения ХОБЛ.

Среди позитивных эффектов систематических ФТ умеренной интенсивности называется факт снижения концентрации фибриногена крови [38]. Известно, что повышение уровня фибриногена свидетельствует о внутрисосудистом отложении фибрина, ведет к увеличению вязкости крови, агрегации тромбоцитов и, как следствие, усилению процессов тромбогенеза. Установлено, что у пациентов с коронарной болезнью сердца с уровнем фибриногена более 4,0 г/л риск развития ССО, включая ИМ, смерть, значительно повышается [49]. Сочетание систематических ФТ с кардиотропной терапией может усиливать данное благоприятное влияние на содержание фибриногена в крови, которое достоверно ($p < 0,05$) было более выражено на фоне приема Амл/Вал.

Интересным оказался факт снижения уровня мочевой кислоты (на 16,7%, $p < 0,01$) при сочетании ФТ с Амл/Вал. Это важный клинический эффект фиксированной комбинации (в первую очередь за счет влияния Вал), поскольку сегодня имеются сообщения о доказанной роли избытка мочевой кислоты в развитии гипертрофии миокарда при АГ, а также о ее связи с повышенным риском ССО и смертности у больных с ИБС, АГ и ХСН.

Тревожность и депрессия часто встречаются у пациентов с ИБС, АГ, ХОБЛ и в определенной степени ухудшают клиническое течение болезни, а также результаты терапевтических вмешательств. Выполненное нами исследование показало, что 4-месячный курс ФТ в сочетании с кардиопротективной терапией (ИАПФ или АК/БРА) уменьшает симптомы тревож-

ности и депрессии (по шкале HADS), улучшает показатели физического и психоэмоционального здоровья, а также других параметров, указывающих на повышение КЖ больных и социальную активность пациента (по опроснику госпиталя Святого Георгия и SF-36). Все это свидетельствовало о положительной оценке больными с коморбидными состояниями результатов проводимой амбулаторной реабилитации и медикаментозной терапии (с включением статинов, АСК, β -АБ, ИАПФ или АК/БРА), а также подчеркивало возросшее у них субъективное ощущение бодрости, прилива сил и снижения утомляемости.

Заключение

Таким образом, включение больных с очень высоким риском ССО – курящих, перенесших ОИМ и страдающих стенокардией напряжения III ФК, АГ и ХОБЛ в короткую (4-месячную) программу контролируемой физической реабилитации III этапа (в амбулаторных условиях) дает положительный клинический эффект. Этот эффект усиливается при сочетании ФТ с кардиопроактивной терапией (ИАПФ или АК/БРА) и характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью, коррекцией объемных показателей сердца, снижением степени хронической бронхообструкции, улучшением параметров психо-социального статуса и качества жизни. При этом присоединение к ФТ фиксированной комбинации Амл/Вал (препарат Эксфорж®) обеспечивало наиболее благоприятные изменения ряда изучаемых показателей, способных влиять на клиническое состояние больного и риск сердечно-легочных осложнений.

Литература/References

- Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: a concise review. *Med Clin North Am* 2011; 95: 1125–41.
- Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068–75.
- Holguin F, Folch E, Redd SC et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128: 2005–11.
- Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96: 756–9.
- Kjoller E, Kober L, Iversen K, Torp-Pedersen C. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 71–7.
- Salisbury AC, Reid KJ, Spertus JA. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am J Cardiol* 2007; 99: 636–41.
- Irisbren C, Teccaia IS, Sydney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 343: 1773–80.
- Antthonisen NR, Connett JE, Enright PL et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2013*. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf. Accessed July 20, 2013.
- 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): 347–65.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33 (5): 1165–85.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. *Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (4 Pt. 2): S1–S40.
- Wüst RC, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2 (3): 289–300.
- Whittom F, Jobin J, Simard PM et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30 (10): 1467–74.
- Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EF, Schols AM. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2007; 62 (11): 944–9.
- Jobin J, Maltais F, Doyon JF et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarar and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil* 1998; 18 (6): 432–37.
- Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SN. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29 (6): 771–8.
- Gosker HR, Hesselink MK, Duimel H et al. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 30 (1): 73–9.
- Maltais F, Simard AA, Simard C et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (1): 288–93.
- Johnston K, Grimmer-Somers K. *Pulmonary rehabilitation: overwhelming evidence but lost in translation? Physiother Can* 2010; 62: 368–73.
- Ли В.В., Задионченко В.С., Адашева Т.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика. *КардиоСоматика*. 2013; 1: 5–10. / Li VV., Zadionchenko VS., Adasheva TV. i dr. *Khronicheskaja obstruktiwnaja bolezn' legkikh i arterial'naja gipertoniia – metafizika i dialektika. Cardiosomatics*. 2013; 1: 5–10. [in Russian]
- Адашева Т.В., Федорова И.В., Задионченко В.С. и др. Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция. *Рациональная фармакотер. в кардиологии*. 2008; 5: 39–45. / Adasheva TV., Fedorova IV., Zadionchenko VS. i dr. *Antigipertenziwnaja terapiia u bol'nykh khronicheskoi obstruktiwnoi bolezn'iu legkikh: preimuschestva antagonistov kaltsiia. Ratsional'naja farmakoter. v kardiologii* 2008; 5: 39–45. [in Russian]
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). www.goldcopd.com.
- Devereux RA, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–8.
- Johnston K, Grimmer-Somers K. *Pulmonary rehabilitation: overwhelming evidence but lost in translation? Physiother Can* 2010; 62: 368–73.
- Fischer MJ, Scharloo M, Abbink JJ et al. Drop-out and attendance in pulmonary rehabilitation: the role of clinical and psychosocial variables. *Respir Med* 2009; 103: 1564–71.
- Garrod R, Marshall J, Barley E, Jones PW. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2006; 27: 788–94.
- Sabit R, Griffiths TL, Watkins AJ et al. Predictors of poor attendance at an outpatient pulmonary rehabilitation programme. *Respir Med* 2008; 102: 819–24.

29. Bustamante MJ, Valentino G, Krämer V et al. Patient Adherence to a Cardiovascular Rehabilitation Program: What Factors Are Involved? *Int J Clin Med* 2015; 6: 605–14.
30. Turk-Adawi KI, Oldridge NB, Tarima SS et al. Cardiac Rehabilitation Enrollment Among Referred Patients. Patient and organizational factors. *J Cardiopulmon Rehabil Prevent* 2014; 34: 114–22.
31. Hassan HA, Aziz NA, Hassan Y, Hassan F. Does the duration of smoking cessation have an impact on hospital admission and health-related quality of life amongst COPD patients? *Int J COPD* 2014; 9: 493–9.
32. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Сулим Ю.Н., Выгодин В.А. Клиническая эффективность фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II вальсартана с антагонистом кальция амлодипином у курящих больных с ССЗ и хронической обструктивной болезнью легких. *Кардио-Соматика*. 2015; 1: 24–35. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Sulim Yu.N., Vygodin V.A. Klinicheskaia effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii blokatora retseptorov k angiotenzinu II valsartana s antagonistom kallytsia amlodipinom u kuriaschbikh bol'nykh s SSZ i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Cardiosomatics*. 2015; 1: 24–35. [in Russian]
33. Baessler A, Hengstenberg C, Holmer S et al. Long-term effects of in-hospital cardiac rehabilitation on the cardiac risk profile. A case-control study in pairs of siblings with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22: 1111–8.
34. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
35. Prugger Cb, Wellmann J, Heidrich J et al, on behalf of the EUROASPIRE Study Group. Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J* 2014; 35: 590–8. DOI:10.1093/eurheartj/ehf538.
36. Sturcbio A, Gianni AD, Campana B et al. Coronary Artery Risk Management Programme (CARIMAP) Delivered by a Rehabilitation Day-Hospital. Impact on patients with coronary artery disease. *J Cardiopulmon Rehabil Prevent* 2012; 32: 386–93.
37. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–3.
38. Бубнова М.Г., Сеченова Е.В., Аронов Д.М. Оценка эффективности ранней комплексной постстационарной реабилитации больных коронарной болезнью сердца после вмешательства на коронарных сосудах на диспансерно-поликлиническом этапе Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2011; 1: 86–91. / Bubnova M.G., Sechenova E.V., Aronov D.M. Otsenka effektivnosti rannei kompleksnoi poststatsionarnoi reabilitatsii bol'nykh koronarnoi bolezni'u serdtsa posle vmeshatel'stv na koronarnykh sosudakh na dispanserno-poliklinicheskom etape Effektivnaia farmakoter. v kardiologii i angiologii. 2011; 1: 86–91. [in Russian]
39. Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных осложнений. Российское кооперативное исследование. *Кардиология*. 2006; 9: 33–8. / Aronov D.M., Krasnitskii V.B., Bubnova M.G. i dr. Fizicheskie trenirovki v kompleksnoi reabilitatsii i vtorichnoi profilaktike na ambulatorno-poliklinicheskom etape u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa posle ostrykh koronarnykh oslozhenii. Rossiiskoe kooperativnoe issledovanie. *Kardiologia*. 2006; 9: 33–8. [in Russian]
40. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. и др. от имени исследователей. Клинические эффекты годичной программы физических тренировок у больных АГ трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда. Российское рандомизированное контролируемое клиническое исследование. *Системные гипертензии*. 2015; 12 (4): 61–8. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Krasnitskii V.B. i dr. ot imeni issledovatelei. Klinicheskie efekty godichnoi programmy fizicheskikh trenirovok u bol'nykh AG trudospobnogo vozrasta, pereznesших ostryi infarkt miokarda. Rossiiskoe randomizirovanoe kontroliruemoe klinicheskoe issledovanie. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (4): 61–8. [in Russian]
41. Aronov DM, Bubnova MG, Anzhirova NV, Novikova N.K. Clinical efficacy of physical rehabilitation program in patients after myocardial infarction complicated by congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 2015; 17 (Suppl. 1): 109. DOI:10.1002/ejhf.277.
42. Bubnova MG, Aronov DM, Krasnitsky VB et al. Effectiveness of physical rehabilitation program in hypertensive patients after acute myocardial infarction (A COOPERATIVE RUSSIAN TRIAL). *J Hypertension* 2014; 32 (e-Suppl. 1): e420.
43. Awad-Elkarim AA, Bagger JP, Albers CJ et al. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing. *Heart* 2003; 89: 843–7.
44. Verdecchia P, Schilaci G, Borgioni C et al. Adverse prognosis significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 871–8.
45. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313: 711–5; discussion 715–716.
46. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Effects of valsartan and 17-beta-estradiol on the oxidation of low-density lipoprotein in vitro. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 347–9.
47. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 714–21.
48. Mancini GBJ, Etminan M, Zhang B et al. Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease *JACC* 2006; 47 (12): 2554–60.
49. Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 2001; 141 (2): 49–57.

Сведения об авторах

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Сулим Юлия Николаевна – врач-кардиолог отд-ния кардиологии и функциональной диагностики ООО «Скандинавский центр здоровья»

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ, засл. деят. науки РФ

Новикова Наталья Константиновна – канд. пед. наук, ст. науч. сотр. лаб. кардиологической реабилитации отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ

Выгодин Владимир Анатольевич – вед. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ ПМ

Мещерякова Наталья Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. легочной реабилитации и исследования состояния здоровья легочных больных ФГУ НИИ пульмонологии