

Хронична обструктивна белодробна болест и сърдечна недостатъчност

Д-р Атанас Ангелов

Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет, Варна

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ), подобно на сърдечната недостатъчност (СН), е заболяване с висока болестност и смъртност. Предполага се, че през 2020 г. ХОББ ще бъде на трето място сред причините за смърт в света¹¹. Заболяването е сред водещите причини за посещение при общопрактикуващия лекар и често се съчетава със сърдечно-съдови (СС) заболявания⁴⁹. По-високата честота на СС заболявания сред болните с ХОББ се обяснява с концепцията за системния възпалителен процес, който е характерен за заболяването^{11, 21}. При болните с тежка ХОББ се установява до 2.7 пъти по-често повишен CRP в сравнение със здрави контроли⁶¹. Този възпалителен процес е фактор за развитието на ендотелна дисфункция в съдовете от белодробната и системната циркулация. Създават се и условия за поява на „протромботично състояние“^{11, 15, 61}. И трите фактора от триадата на Вирхоф са налице при болните с ХОББ, което обяснява и по-високата честота на белодробен тромбоемболизъм при тях^{22, 66}. Коронарната болест и ХОББ споделят няколко общи рисков фактора (РФ) – тютюнопушене, заседнал начин на живот и нисък социален статус. И при двете заболявания са налице възпалителен процес и нарушения в коагулацията^{11, 21}. Коронарната болест, а не дихателната недостатъчност, е водещата причина за смърт при болните с ХОББ⁴². Пациентите с ХОББ са с повишен риск за СС събитие, независимо от другите РФ. Счита се, че ФЕО1 (форсиран експираторен обем за 1 секунда) е също толкова добър предиктор за настъпване на СС смърт, както и серумният холестерол³¹.

Студии върху пациенти с бронхообструктивни заболявания установяват, че при всеки пети болен с ХОББ е налице неразпозната до момента СН^{54, 57}. При пациенти с ХОББ и СН обичайно се касае за левостранна СН, но това не изключва структурни и функционални промени в дясната камера. И двете заболявания – СН и ХОББ, се характеризират с прогресивен ход, чести екзацербации, налагащи хоспитализация, значимо влошено качество на живот и съответно високи разходи за лечение⁵⁷.

Епидемиология

Честотата на СН или левокамерна (ЛК) систолна дисфункция при лицата с ХОББ достига 20%⁵⁵. Честотата на ХОББ сред пациентите със СН варира между 11 и 52% в Северна Америка и 9 и 41% в Европа според данни от различни студии²⁸. Географските вариации в честотата се определят от различия във възрастовата структура на изследваните популации и в честотата на РФ, преди всичко тютюнопушенето²⁸. Според EuroHeart Failure Survey II честотата на ХОББ сред хоспитализираните по повод СН болни е 19%⁵¹.

През последното десетилетие се наблюдава нарастване на честотата на ХОББ сред пациентите със СН, като вероятните причини са подобрената диагностика и насоченото търсене за това коморбидно състояние, както и демографски фактори, свързани със „застаряването“ на населението^{26, 28}. Според данни от изследвания от последните 5 години ХОББ е налице при поне всеки трети болен със СН. Iversen и съпр. установяват наличие

на ХОББ при 35% от 532 хоспитализирани по повод СН пациенти в Дания. Половината от тях са били с напреднала форма на белодробното заболяване³³. Според най-голямото проучване при над 377 000 пациенти от 61 лекарски практики в Шотландия честотата на ХОББ е около седем пъти по-висока сред болните със СН в сравнение с тази в общата популация (обичайна честота между 4 и 10%, в зависимост от възрастта)^{26, 44}. Според Hawkins и сътр. в Шотландия само за 5 години честотата на ХОББ при пациентите със СН е нарастнала от 19.8 през 1999 г. до 23.8% през 2004 г.²⁶ Подобна тенденция се наблюдава и в студии от Северна Америка^{7, 38}. Проведено наше изследване при хоспитализирани по повод остра СН лица над 80 г. установява честота на ХОББ 18% през 2006 г. и съответно 29% през 2011 г.⁴ Според проучването OPTIMIZE-HF (n=20118) честотата на ХОББ е 25% сред хоспитализирани по повод СН пациенти с потисната ЛК фракция на изтласкване (ЛКФИ). Тези болни са имали и по-висока честота на други коморбидности (ритъмни нарушения, периферна артериална болест, мозъчносъдова болест, бъбречна недостатъчност, анемия и депресия) в сравнение с контролната група без белодробно заболяване⁴⁸.

Честотата на ХОББ сред болните със СН расте прогресивно с възрастта докъм 75-а година, след което намалява. Вероятно хроничното белодробно заболяване скъсява продължителността на живота под тази възрастова граница²⁸. Друга възможна причина е липсата на по-загълбочено диагностично търсене при по-възрастните пациенти²⁶. Честотата на ХОББ е по-висока сред мъжете със СН, както и сред пациентите със СН със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ)^{23, 24, 46, 68}.

Диагностични проблеми при пациенти със СН и ХОББ

Сред коморбидните състояния при болните със СН ХОББ е заболяването, което най-често създава диагностични затруднения и дори може да забави поставянето на диагнозата СН⁴². Поради припокриване в симптоматиката, клиничната оценка на тежестта на СН (особено ако се касае за СНзФИ) при наличие и на хронично белодробно заболяване може да се окаже предизвикателство⁴⁷. Симптоми като задух при усилие, нощна кашлица или пароксизмален нощен задух са чести и при двете заболявания^{3, 10}. Аускултацията на сърцето при болните с ХОББ е по-малко информативна³⁶.

Конвенционалното рентгеново изследване на гръдната клетка е с по-ниска сензитивност за по-

ставяне на диагнозата СН²⁰. Наличието на тежък белодробен емфизем може да маскира в известна степен някои от характерните рентгенови белези за наличие на белодробна конгестия и кардиомегалия – нормален кардиоторакален индекс, въпреки наличието на дилатирани сърдечни кухини²⁸. Възможно е обаче и обратното – при тежка ХОББ може да се намерят рентгенови данни за белодробна конгестия и при пациенти без СН⁵⁵. Някои от електрокардиографските промени при тежка ХОББ се припокриват с тези наблюдавани при лица само с кардиална патология²⁵.

Както BNP, така и NTproBNP са особено полезни за изключване на наличието на остра СН при лица с остро настъпил задух^{35, 50}. За съжаление, диагностичната акуратност на BNP при болни с едновременно наличие на СН и ХОББ е не толкова добра²⁸. Натриуретичните пептиди могат да бъдат повишени (макар и в по-малка степен в сравнение с манифестната СН) при остро настъпила хипоксемия при болни с ХОББ, като вероятната причина е повишеното налягане в дясната камера и/или обемното ѝ обременяване^{36, 55}. Особено трудно е поставянето на диагнозата СНзФИ при пациенти с ХОББ^{28, 34}. Наличие на реверзибилна бронхообструкция се наблюдава често при болни с декомпенсирана СН без наличие на ХОББ. За компенсирания СН е по-характерно вентилаторно нарушение от рестриктивен тип с намалена дифузия на въглеродния оксиг. Рестриктивният тип нарушение се дължи на следните причини: намален белодробен обем поради кардиомегалия и алвеоларна и интерстициална конгестия; развитие на белодробна фиброза, слабост на дихателната мускулатура¹⁷.

Обективното доказване на бронхообструкция със спирометрия е задължително за поставяне на диагнозата ХОББ. Въпреки това, около една трета от болните с поставена диагноза ХОББ не изпълняват критериите на класификацията GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – табл. 1^{14, 56}.

Стагий	ФЕО1/ФВК	ФЕО1
I.	<0.70	ФЕО1≥80%
II.	<0.70	50%≤ФЕО1<80%
III.	<0.70	30%≤ФЕО1<50%
IV.	<0.70	ФЕО1<30% или ФЕО1<50% и наличие на ХДН

Табл. 1. Класификация GOLD за поставяне на диагнозата ХОББ, базираща се на стойността на постбронходилататорния ФЕО1 (ФЕО1 – форсиран експираторен обем за 1 секунда; ФВК – форсиран витален капацитет; ХДН – хронична дихателна недостатъчност)²⁸

Придържането към тези диагностични критерии е от значение не само за поставянето на коректна диагноза, но и за иницирането и провеждането на лечение с бронходилататори и бета-блокери²⁸.

Препоръчва се оценката на белодробната функция при пациенти с остра СН да се извършва при постигнато еуволемично състояние. След приложение на диуретици и постигната компенсация се наблюдава подобрене на ФЕО1 с до 35% в сравнение с изходните стойности, а нерядко този показател се нормализира напълно²⁸.

До 35% от пациентите с тежка ХОББ имат лош акустичен прозорец при трансторакалната ехокардиография²⁸. Провеждането на магнитен резонанс на сърцето е алтернатива, още повече, че изследването позволява и точна оценка на функцията на дясната камера. Съществени недостатъци на метода са високата цена, продължителността на изследването и невъзможността да бъде провеждано при лица с постоянен кардиостимулатор или ресинхронизиращо устройство^{53, 55, 57}.

Прогностично значение на ХОББ при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хроничната обструктивна белодробна болест е независим предиктор за настъпване на СС събития (смърт и хоспитализация за СН) според различни проучвания²⁸. Според данни от Норвежкия регистър за СН пациентите с ХОББ имат по-висок леталитет при проследяване в продължение на 8 години (32.6% vs 37%, $p=0.03$)¹⁶. Съчетанието на СН с ХОББ увеличава риска за хоспитализации и разходите за лечение^{9, 41}.

Проучванията, които се фокусират специално върху болни със СН и придружаваща ХОББ, не са много²⁸. Масchia и сътр. изследват прогностичната стойност на ХОББ при 1020 хоспитализирани по повод СН болни, от които 23.6% са с белодробно заболяване⁴³. Пациентите с белодробно заболяване са имали сигнификантно по-висока вътреболнична смъртност (HR 1.5, $p=0.05$). Тази зависимост се запазва и през едногодишния период на проследяване (HR 1.42, $p=0.01$). Тези болни са с по-висок риск (HR 1.26, $p=0.04$) за настъпване на СС събитие (миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, хоспитализация за СН) в следващата една година след дехоспитализацията. Наличието на ХОББ е предиктор за рехоспитализация по повод на СН, като рискът за нова хоспитализация е с 35% по-висок в сравне-

ние с контролната група. Според авторите по-лошата прогноза при тази категория болни се дължи на комбинацията от патофизиологични и медикамент-свързани фактори. Пациентите със СН обичайно имат вентилаторно нарушение от рестриктивен тип. Наличието и на ХОББ, за която е характерно обструктивен тип нарушение, води до по-изразена белодробна дисфункция и дихателна недостатъчност^{43, 62}. В проучването Val-HeFT trial ХОББ е мощен предиктор за некардиооваскуларна смърт (HR 2.5, $p<0.0001$) и за хоспитализации (HR 1.71, $p<0.0001$)⁶³. Хоспитализираните по повод СН болни с придружаваща ХОББ в проучването OPTIMIZE-HF ($n=5701$) са имали по-дълъг болничен престой и по-висока вътреболнична смъртност в сравнение с контролната група⁴⁸. Те по-рядко са получавали лечение с бета-блокери и АСЕ-инхибитор по време на хоспитализацията и при изписването от клиниката⁴⁸. Iversen и сътр. изследват в петгодишно проспективно проучване прогностичното значение на белодробната функция (ФЕО1) при 532 болни, хоспитализирани по повод СН³³. Намерено е, че ФЕО1 е независим мощен предиктор за обща смъртност при болните със СН³³. Едно подпроучване на SHIFT ($n=6505$) установява, че ХОББ е с относително ниска честота (11%) сред изследваната популация. Пациентите с ХОББ обаче са имали с 34% по-висок риск за хоспитализация по повод на декомпенсация на СН (HR 1.34, $p<0.001$)⁶⁵.

Повечето студии, изследващи прогностичното значение на ХОББ при СН, се фокусират върху болните с потисната ЛКФИ или изследваната популация е смесена^{43, 45, 48}. Около половината от пациентите със СН имат запазена ЛКФИ, като тези пациенти имат подобна прогноза като болните с потисната ЛКФИ^{8, 12, 47}. Кwon и сътр. проследяват в продължение на 3 години 184 пациенти със СН със запазена или потисната ЛКФИ и придружаваща ХОББ³⁹. Не са намерени разлики между двете групи по отношение на настъпилите СС събития. Въпреки липсата на данни от други по-големи студии, се счита, че наличието на ХОББ влошава прогнозата на болните със СНзФИ в същата степен, както при тези с намалена ЛКФИ^{39, 57}.

Проведено от нас проспективно проучване при 314 хоспитализирани по повод на остра СН болни изследва рисковите фактори за рехоспитализация по повод на СН¹. Хроничните белодробни заболявания (дефинирани като ХОББ или пневмофиброза) са най-мощния независим предиктор за нова хоспитализация. При многофакторен анализ (включващ етиологията на СН, коморбидни състояния, ехокардиографски показатели и медикаментозно

лечение) се установява, че наличието на белодробно заболяване увеличава риска за рехоспитализация 2.5 пъти в следващите 12 месеца. Наличието на белодробна артериална хипертония и значима трикуспидална инсуфициенция при ехокардиографското изследване се асоциират също с по-висока вероятност за рехоспитализация. Вероятно тези ехографски промени се дължат на придружаващото белодробно заболяване при част от изследваните лица¹. По същия начин вероятно следва да се интерпретират и резултатите от друго проучване от наша страна, което изследва честотата и рисковите фактори за рехоспитализация при болни със СН². Витлянова и сътр. изследват предиктивната стойност на различни клинични и ехокардиографски показатели. От всички наблюдавани ехокардиографски променливи само повишеното налягане в белодробната артерия се асоциира с повишен риск за нова хоспитализация².

Лечение при пациенти със СН и съпътстваща ХОББ

Кардиоваскуларни медикаменти, повлияващи белодробната функция

Дискусията относно съчетанието на СН с ХОББ винаги достига накрая и до въпроса за медикаментозното лечение при тези болни. Бета-блокери (ББ) са от базисните медикаменти при лечението на СН^{47, 70}. Това обаче поражда у кардиолога или общопрактикуващия лекар дилема, когато пред себе си имат пациент с бронхообструктивно заболяване¹³. Традиционно се смята, че ББ са контраиндицирани при ХОББ поради вероятността да провокират бронхообструкция⁵². Mentz и сътр. съобщават, че пациентите с ХОББ по-рядко провеждат лечение с ББ преди хоспитализация по повод на СН, както и по-рядко такъв медикамент е включван при изписването от клиниката⁴⁸. Hawkins и сътр. установяват, че честотата на приложение на ББ нараства през годините, като все повече лекари се придържат към съвременните препоръки за лечение на СН. Въпреки това, при пациентите с ХОББ този клас медикаменти продължава да бъде със значимо по-ниска употреба²⁶. Според Euro Heart Failure Survey най-мощният предиктор за липса на лечение с ББ при СН са хроничните белодробни заболявания³⁷. Пациентите с ХОББ по-рядко са включвани и в големи клинични проучвания, изследващи ролята на ББ при лечението на СН^{18, 42}. В проучването SHIFT към момента на

рандомизацията лечение с ББ са провеждали 69% от болните с ХОББ и съответно 92% от останалите пациенти⁶⁵.

Селективната β_1 -адренергична блокада не води до значимо влошаване на ФЕО1 и субективното състояние в сравнение с плацебо при пациенти с ХОББ^{42, 59, 69}. Според наскоро публикуван мета-анализ на проучвания при лица с ХОББ ФЕО1 намалява сигнификантно с 13.4% при прилагане на неселективни ББ, но не се променя значимо след употреба на селективни ББ⁵². Липсват данни от рандомизирани проучвания за ефекта върху смъртността при болни с ХОББ при лечение с ББ. Две обсервационни студии намират, че прилагането на ББ при болни с ХОББ, дори при липса на СН заболяване, намалява общата смъртност и риска от екзацербации^{58, 60}. Hawkins и сътр. изследват ефекта на бизопролол в рандомизирано плацебо-контролирано проучване при пациенти с едновременно наличие на умерено тежка или тежка ХОББ и СН²⁷. След четиримесечно проследяване е намерена редукция във ФЕО1 в групата, получаваща ББ, но е липсвала промяна в честотата на екзацербациите на белодробното заболяване и качеството на живот. Бронходилаторният отговор към инхалаторни β_2 -агонисти е бил без промяна^{27, 40}. Според авторите безсимптомната редукция на ФЕО1 при лечение с ББ е приемлив компромис за сметка на очакваните дългосрочни ползи при тези болни. Необходими са по-големи рандомизирани проучвания, които да дадат още по-качествени отговори на следните въпроси:

1. Дозозависими ли са ефектите на ББ по отношение на обструкцията на дихателните пътища?

2. Може ли да се очаква подобрение в качеството на живот след по-дълъг период на лечение?

3. Може ли едновременното прилагане на бронходилататори (β_2 -агонисти и антихолинергични средства) да неутрализира ефектите на ББ²⁷?

Болните с ХОББ и СН заболявания не бива да бъдат лишавани от възможността за лечение с този клас медикаменти, защото доказаните ползи от лечението с ББ надвишават възможните рискове^{11, 18, 42, 57}. Наличието на бронхиална астма е противопоказание за прилагане на ББ, но повечето болни с ХОББ толерират добре селективните ББ (бизопролол, небиволол, метопролол), които имат над 20 пъти по-изразен афинитет към β_1 , отколкото към β_2 -рецепторите^{47, 52}. Липсват достатъчно данни за безопасността на лечението с ББ само при лица с много тежка ХОББ. Неселективните ББ не се препоръчват поради риска за изява на бронхоспазм, особено в началото на лечението, макар че съ-

ществуват и оскъдни данни, че карведилол е също безопасен²⁹. Появата на лека симптоматика или редукция във ФЕО1 не трябва веднага да води до преустановяване на лечението⁴². При персистиране на симптоматиката следва да се обмисли редукция в дозата или спиране на медикамента^{18, 42}. При пациент със СН и обостряне на белодробното заболяване включването на ББ трябва да се избягва до постигане на оптимална компенсация⁴². Лечението трябва да се иницира при напълно компенсирана СН с малка доза и титрирането на дозата следва да става по-бавно. Принципът за ниска начална доза и бавно титриране на дозата ("start low, go slow"), който се препоръчва при всички болни със СН, при тази категория изглежда много по-важен⁵⁷. Препоръчва се и мониториране на белодробната функция преди и по време на лечението с ББ^{18, 47}.

Лечението с ивабрадин се препоръчва при болни в синусов ритъм и ЛКФИ $\leq 35\%$, които въпреки оптималното лечение са във II–IV функционален клас NYHA и имат сърдечна честота ≥ 70 уд./мин. Медикаментът се препоръчва и като алтернатива на ББ при пациенти със систолна СН, които не толерират този клас⁴⁷. Значителна част от лицата, при които прилагането на ББ е проблем, са всъщност пациентите с ХОББ и бронхиална астма. Проучването SHIFT категорично доказва, че лечението с ивабрадин има един и същи благоприятен ефект за редукция на риска от СС смърт и хоспитализация по повод СН при болните с ХОББ и при тези без тази коморбидност⁶⁵.

Съществуват данни, че при съчетание на СН с ХОББ по-често се назначават калциеви антагонисти (като алтернатива на ББ), които обаче могат да бъдат причина за влошаване на СН^{26, 47, 48}. При болни с ХОББ приложението на високи дози диуретици се асоциира с по-висока вероятност за изява на нарушения в алкално-киселинното равновесие (метаболитна алкалоза). Все пак обичайните дози не водят до нарушения в белодробната функция⁵⁵.

Ангиотезин II е мощен констриктор на дихателните пътища. По тази причина прилагането на ACE-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери би имало благоприятен ефект при болните с ХОББ. Може да се предположи, че ACE-инхибиторите биха имали и допълнителни положителни въздействия – потискане на хроничния възпалителен процес в дихателните пътища и намаляване на вазоконстрикцията в белодробните съдове^{19, 55}.

Алдостероновите антагонисти може също да имат положителни ефекти при болните с хронични белодробни заболявания по отношение на дифу-

зията на газове, тъй като алдостеронът уврежда алвеолокапиллярната мембрана^{5, 55}.

Медикаменти за лечение на бронхиалната обструкция, повлияващи сърдечната функция

Дискусията дали да се приложи ББ при пациент със СН и ХОББ често доминира и измества въпроси относно медикаментозното лечение при тази категория болни. Приложението на инхалаторни β_2 -агонисти също се асоциира с повишен риск за хоспитализации и смъртност при болни със СН^{6, 59}. Тези медикаменти не са напълно селективни и могат да окажат въздействие чрез разположените в миокарда β_1 -рецептори. Стимулацията им повишава кислородната консумация на миокарда⁵⁵. Проучването SHARM установи, че приложението на бронходилататори е мощен предиктор за хоспитализации по повод на влошена СН и смърт. Този резултат не зависи от съвместното приложение с ББ. Нещо повече, пациентите, получавали ББ+бронходилататор, са имали по-лоша прогноза в сравнение с тези, провеждали лечение само с ББ³⁰. Макар че бронходилататорите (бета-агонисти и антихолинергични средства) подобряват симптоматиката и качеството на живот при ХОББ, при наличие на съпътстваща СН те имат неблагоприятен ефект. Не е напълно ясен точният механизъм на неблагоприятно въздействие на бета-агонистите³⁰. Различни са краткосрочните и дългосрочните им ефекти. Скоро след пероралното им приложение при лица със СН се регистрира благоприятен ефект върху хемодинамиката – нарастване на ЛКФИ, понижаване на пулмокапиллярното налягане и дори подобряване на физическия капацитет. В дългосрочен план обаче се наблюдават разнообразни неблагоприятни ефекти, свързани с положителния им инотропен и хронотропен ефект и с увеличаване на риска за ритъмни нарушения^{29, 57}.

Антихолинергичните средства имат еднаква ефективност с бета-агонистите по отношение на белодробната функция и симптоматиката, но за тях липсват данни за неблагоприятни кардиоваскуларни ефекти. Те и инхалаторните кортикостероиди се считат за безопасни при лица със СН и са възможна алтернатива на бета-агонистите^{47, 55, 57}.

Други особености при лечението на пациенти със СН и съпътстваща ХОББ

Пациентите с ХОББ са предразположени към респираторни инфекции, особено през зимния период^{32, 64}. Респираторните инфекции са честа причина за декомпенсация на СН^{51, 67}. Прилагането на противогрип-

на ваксина и на пневмококова имунизация се препоръчва за редуция на риска от декомпенсация на СН⁴⁷.

При хоспитализираните по повод на остра СН лица с придружаваща ХОББ би било полезно рутинното изследване (дори неколкостранно по време на болничния престой) на белодробната функция чрез спирометрия. Това може да се окаже полезно и за болни с недоказана до момента ХОББ. Доказването на бронхообструктивно заболяване при пациент със СН може да намали вероятността от прилагане на излишно високи дози диуретици по повод на диспнея. Колaborацията с пулмолог би била полезна с оглед на подбора на подходяща медикаментозна терапия^{33, 43}.

Заключение

Хроничната обструктивна белодробна болест е често коморбидно състояние при болните със СН и се асоциира с по-лоша прогноза. Едновременно наличие на ХОББ и СН създава често диагностични и терапевтични проблеми. Пациентите с ХОББ и СН не са противопоказани за лечение с ББ, като приложението им изисква повишено внимание и мониториране на белодробната функция със спирометрия. Препоръчва се лечението с бронходилататори при болните с ХОББ и СН да се провежда с антихолинергични средства и инхалаторни кортикостероиди.

Книгопис

1. Ангелов А., Й. Йотов. Честота и рискови фактори за рехоспитализация при при болни със сърдечна недостатъчност. *Българска кардиология*. 2013;19:26-31.
2. Витлянова, К., Т. Донова. Проспективно проучване при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Честота и риск от рехоспитализация при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. *Българска кардиология*. 2011;17:47-54.
3. Георгиев Б., А. Генов, Н. Гочева. Поставяне на диагноза сърдечна недостатъчност при наличие на симптоми, евентуално свързани с остра сърдечна недостатъчност. *Наука Кардиология*. 2009;10:5-7.
4. Мирчева Л, А. Кишева, А. Ангелов, О. Кунчев, Й. Йотов. Особености на протичането на сърдечната недостатъчност при възрастни пациенти в болнични условия. *Известия на Съюза на учените – Варна*, 2012;17:25-28.
5. Agostoni P, Magini A, Andreini D, et al. Spironolactone improves lung diffusion in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:159-164.
6. Au DH, Udris EM, Fan Vs, et al. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenergic agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest*. 2003;123:1964-1969.
7. Baker DW, Einstadter D, Thomas C, et al. Mortality trends for 23505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio. 1991 to 1997. *Am Heart J*. 2003;146:258-264.
8. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260-269.
9. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1226-1233.
10. Caroci AS, Lareau SC. Descriptors of dyspnea by patients with chronic obstructive pulmonary disease versus congestive heart failure. *Heart Lung*, 2004;33:102-110.
11. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22:454-475.
12. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities *J Card Fail*. 2007;13:569-576.
13. Dahlstroem U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:309-316.
14. Damarla M, Celli BR, Mullerova HX et al. Discrepancy in the use of confirmatory tests in patients hospitalized with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Respir Care*. 2006;51:1120-1124.
15. Danesh J, Whincup P, Walker M et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
16. De Blois J, Simard S, Atar D et al. COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail*. 2010;16:226-229.
17. Dimopoulou I, Daganou M, Tsintzas OK et al. Effects of severity of long-standing congestive heart failure on pulmonary function. *Respir Med* 1998;92:1321-1325.
18. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. *Eur Heart J*. 2009;11 (Suppl. A):A21-A25.
19. Forth R, Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? *Thorax*. 2003;58:556-558.
20. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest*. 2004;125:669-682.
21. Ghoorah K, De Soyza A, Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions. *Cardiology in Review*. 2013;21:196-202.
22. Gunen H, Gulbas G, In E et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:1243-1248.
23. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, et al. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2003;24:863-870.
24. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Burchardt H, et al. Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:129-135.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.