

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ

Сумський державний університет

Медичний інститут

Даниленко Оксана Валеріївна

УДК 616.12-008.331.1-039.3-06:616.24-007.272-036.12(043.3)

**ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

14.01.38 – загальна практика – сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Атаман Юрій Олександрович

доктор медичних наук,

доцент кафедри сімейної медицини

СУМИ – 2017

ЗМІСТ

ВСТУП.....	с.4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	с.8
1.1 Розповсюдження і значення хронічного обструктивного захворювання легень	с.8
1.2 Особливості поєднання хронічного обструктивного захворювання легень і артеріальної гіпертензії	с.11
1.3 Фармакотерапія поєднаної патології хронічного обструктивного захворювання легень і артеріальної гіпертензії.....	с.15
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	с.22
2.1 Клінічна характеристика хворих, що взяли участь у дослідженні	с.22
2.2 Матеріали та методи дослідження	с.23
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	с.28
3.1 Гендерні особливості й частота артеріальної гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень	с.28
3.2 Особливості клінічного перебігу ХОЗЛ при наявності АГ за результатами спірометрії.....	с.28
3.3 Ефективність лікування Амлодипіном у хворих з АГ у поєднанні з ХОЗЛ.....	с.30
3.4 Оцінка якості життя за допомогою опитувальників САТ та mMRC...с.33	
ВИСНОВКИ.....	с.35
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	с.36
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	с.37

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ХОЗЛ- хронічне обструктивне захворювання легень

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ІХС – ішемічна хвороба серця

ББ – бета-блокатори

ІАПФ - інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЖЄЛ – життєва ємкість легень

ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди

АК - антагоністи кальцію

ЧСС – частота серцевих скорочень

ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за 1 секунду

ФЖЄЛ – форсована життєва ємкість легень

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ЯЖ – якість життя

СОАС - синдрому обструктивного апное уві сні

РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система

GOLD – глобальна ініціатива по ХОЗЛ

САТ - COPD Assessment Test - опитувальник з якості життя хворих на ХОЗЛ

mMRC - Medical Research Council Dyspnoea Scale - модифікована шкала ради з медичного дослідження

ВСТУП

Актуальність теми

ХОЗЛ залишається однією з найбільших проблем охорони здоров'я на сьогоднішній день. У медико-соціальному та економічному плані воно є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі; люди страждають від цього захворювання роками і передчасно вмирають від нього або від його ускладнень. У всьому світі спостерігається прискорене зростання випадків ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення [36].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що у 4-6% європейців є ознаки ХОЗЛ. Це захворювання дедалі частіше виявляють у осіб до 45 років. Так, на 1000 представників кожної статі захворюваність на ХОЗЛ становить у Великобританії серед чоловіків 17 випадків, серед жінок - 14, в Китаї - 4,2% серед чоловіків і 1,8% — серед жінок [64,48].

Поширеність ХОЗЛ в Україні становить близько 3000 випадків на 100000 населення і щорічно зростає на 8% [73]. У найближчі роки прогнозується подальше зростання захворюваності на ХОЗЛ в Україні [48]. Захворювання дихальної системи в Україні є однією з найпоширеніших причин тимчасової втрати працездатності. Рівень первинної інвалідизації дорослого та працездатного населення внаслідок хвороб органів дихання за останні 5 років складав 18–20 на 10 тисяч населення і є порівняний із таким при гіпертонічній хворобі, а в структурі первинної інвалідності переважають інваліди другої групи [21].

На сьогодні опубліковано велику кількість результатів досліджень, які демонструють існування прямого асоціативного зв'язку між ХОЗЛ і кардіоваскулярними клінічними наслідками [6, 71]. Кардіоваскулярні захворювання у хворих на ХОЗЛ розглядаються в якості провідних причин смертності та летальності в розвинених країнах світу та в Україні, клінічна значущість яких прогресивно зростає в міру старіння популяції [12].

Згідно з результатами популяційних досліджень, у хворих на ХОЗЛ ризик

серцево-судинної смерті зростає в 2-3 рази і становить приблизно 50% від загальної кількості смертей [70]. З іншого боку, наявність ХОЗЛ, в свою чергу, також негативно впливає на перебіг серцево-судинних захворювань. У дослідженні Multifactor Primary Prevention Trial в Швеції було продемонстровано, що у пацієнтів з щоденним кашлем і виокремленням мокротиння ймовірність померти від серцево-судинних захворювань на 42% більше, ніж у тих, хто не має будь-яких респіраторних симптомів [79]. Так, в дослідженні The Lung Health Study зазначено, що 10% зменшення об'єму форсованого видиху за 1-ю секунду (ОФВ1) збільшує загальну смертність на 14%, серцево-судинну - на 28%, ризик розвитку ІХС - на 20% [61].

Прогноз ХОЗЛ залежить від ступеня обструкції й віку. При легкому ступені він відносно сприятливий, а при важкому – стає гірше (особливо на тлі розвитку гіперкапнії). Летальність після виписки зі стаціонару варіює, залежить від рівня функції легень, наявності системних уражень і супутніх захворювань та частоти загострень ХОЗЛ [55].

Мета нашої роботи з'ясувати клінічні та функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих з артеріальною гіпертензією

Задачі:

1. Дослідити частоту артеріальної гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. Визначити гендерні особливості, які виявились у хворих АГ у поєднанні з ХОЗЛ.
3. Вивчити особливості клінічного перебігу ХОЗЛ при наявності АТ (задишка, ФЗД).
4. Оцінити ефективність лікування Амлодипіном хворих з АГ у поєднанні з ХОЗЛ.
5. Визначити якість життя за допомогою опитувальника CAT та mMRC.

Об'єкт дослідження – хворі на хронічне обструктивне захворювання легень з супутньою артеріальною гіпертензією, хворі на ХОЗЛ без супутньої патології.

Предмет дослідження – клінічні прояви, дані інструментальних і лабораторних методів обстеження у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Методи дослідження. У роботі були використані:

- Загальноклінічне обстеження: збір скарг, анамнезу хвороби, фізикальні методи (огляд, пальпація, перкусія, аускультация, контроль АТ).

- Дослідження ФЗД

- Загальноприйняті опитувальники (COPD Assesment Test та mMRC);

- Оброблення отриманих даних методом варіаційної статистики з використанням пакета прикладних програм “Microsoft Excel”.

Практичне значення отриманих результатів

1. Використання Амлодипіну в комплексному лікуванні пацієнтів, хворих на комбінацію таких захворювань, як ХОЗЛ та АГ, є відносно безпечним як для показників зовнішнього дихання, так і для загального стану пацієнтів, що дозволяє рекомендувати даний лікарський засіб для хворих на ХОЗЛ та АГ.

2. Параметри якості життя, отримані за допомогою опитувальника САТ та mMRC, слід використовувати як критерії оцінки стану хворих ХОЗЛ і ефективності проведених лікувально-реабілітаційних заходів.

Особистий внесок здобувача

Робота виконана на кафедрі сімейної медицини та на базі КУ «Сумська міська клінічна лікарня №1». Представлені в роботі матеріали є особистим внеском автора. Огляд літератури, підбір та обробка фактичного матеріалу, розподіл хворих на групи, теоретичне обґрунтування, статистична обробка матеріалу виконані автором самостійно. Підготовка матеріалів до друку проводилась сумісно з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження

Матеріали магістерської роботи представлено на науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини» (м. Суми, 2017 р.)

Опубліковано тези: «Дослідження особливостей перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання

легень»//Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини». – Суми-2017.

Обсяг і структура роботи

Робота викладена на 45 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених пацієнтів та опису методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних джерел (81 джерело). Робота ілюстрована 7 таблицями та 5 рисунками.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

1.1 Розповсюдження і значення хронічного обструктивного захворювання легень

ХОЗЛ залишається однією з найбільших проблем охорони здоров'я на сьогоднішній день. У медико-соціальному та економічному плані воно є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі; люди страждають від цього захворювання роками і передчасно вмирають від нього або від його ускладнень. У всьому світі спостерігається прискорене зростання випадків ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення [36].

ВООЗ передбачає, що до 2020 року ця патологія з 121-го місця найпоширеніших у світі захворювань посяде 51-е місце, як причина смертності- з 61-го підніметься на 31-е, а за соціально-економічними збитками – посяде 51-е місце [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2003.]. За даними ВООЗ, ХОЗЛ забирає в 2 рази більше життів, ніж рак легенів, і щорічно у всьому світі від цієї патології помиратимуть 10 млн курців [81, 36]. Існує декілька причин стрімкого збільшення рівня захворюваності ХОЗЛ і смерті від його ускладнень, серед яких можна виділити низький рівень ранньої діагностики ХОЗЛ, низьку інформованість населення про симптоми і наслідки цієї патології, недостатню настороженість лікарів терапевтів щодо пацієнтів з ранніми симптомами і чинниками ризику розвитку ХОЗЛ, недостатнє оснащення поліклінічних відділень сучасною апаратурою для проведення спірометричних досліджень [64, 36].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що у 4-6% європейців є ознаки ХОЗЛ. Це захворювання дедалі частіше виявляють у осіб до 45 років. Так, на 1000 представників кожної статі захворюваність на ХОЗЛ становить у Великобританії серед чоловіків 17 випадків, серед жінок - 14, в Китаї - 4,2% серед чоловіків і 1,8% — серед жінок. [64,48].

Поширеність ХОЗЛ в Україні становить близько 3000 випадків на 100000

населення і щорічно зростає на 8% [73]. У найближчі роки прогнозується подальше зростання захворюваності на ХОЗЛ в Україні [48]. Захворювання дихальної системи в Україні є однією з найпоширеніших причин тимчасової втрати працездатності. Рівень первинної інвалідизації дорослого та працездатного населення внаслідок хвороб органів дихання за останні 5 років складав 18–20 на 10 тисяч населення і є порівняний із таким при гіпертонічній хворобі, а в структурі первинної інвалідності переважають інваліди II групи[21].

ХОЗЛ веде до інвалідизації, у середньому, через 10 років після встановлення діагнозу, у половині випадків – це особи молодші 50 років [77]. Фінансові витрати, які пов'язані з ХОЗЛ, тільки в Євросоюзі складають більше 10 млрд. доларів на рік [64].

Нові дані дослідження HEED, в якому взяло участь 1800 пацієнтів, показали, що незважаючи на лікування, якість життя 89 % пацієнтів на ХОЗЛ залишається поганою. Навіть у тих пацієнтів, які хворіють на ХОЗЛ легкого ступеня важкості, спостерігається висока виразність симптомів (кашель – у 74 %, продукція харкотиння – у 63 % і задишка – у 58 %), а більше 70 % хворих обмежені в своїй щоденній діяльності [69].

Причини такого стрімкого зростання рівня ХОЗЛ насамперед зумовлені погіршенням екологічних умов довкілля - забруднення повітря промисловими викидами, пилом, чадним газом; радіація, викиди автотранспорту і, найголовніше, загрозливим розмахом тютюнокуріння у світі та зміною вікової структури населення - його старінням у економічно розвинених країнах. Встановлено, що в людей старших 30 років вентиляція легень знижується з кожним роком. Значне місце серед причин посідають респіраторні вірусні інфекції, що послаблюють імунітет, алергени, а також генетично успадкована недостатність протеїну α 1антитрипсину [49], недостатнє вживання антиоксидантних вітамінів А, С, Е, високий вміст солі в дієті та недостатнє вживання ненасичених жирних кислот [47,56]. Поєднання кількох чинників ризику збільшує частоту ХОЗЛ у кілька разів. Внаслідок сумації факторів ризику навколишнього середовища і генетичних порушень виникає хронічний

запальний процес, у який утягуються всі морфологічні структури бронхів різного калібру, інтерстицій та альвеоли. Головним наслідком дії такого комплексу є хронічне запалення [13].

Основною причиною звертання хворих на ХОЗЛ за медичною допомогою є розвиток загострень захворювання, яке вимагає не тільки призначення додаткової терапії, але й госпіталізації [16, 7]. Частий розвиток загострень ХОЗЛ призводить до швидкого прогресу хвороби та до низької якості життя. Більше того, важке загострення хвороби є основною причиною смерті [15, 48].

У майбутньому прогнозується збільшення кількості хворих на ХОЗЛ не тільки через збільшення кількості курців, але через ріст популяції та низького рівня життя. Основними причинами такого прогнозу є: хронічний перебіг захворювання з прогресуючою бронхообструкцією, пізня маніфестація симптомів, відсутність ефективних методів лікування, здатних зупинити хворобу та наявність коморбідної патології, яка, в одних випадках, може бути патогенетично пов'язана з ХОЗЛ, а в інших випадках розцінюється як випадкове поєднання різних хвороб [55, 43].

Отримані в останні роки результати наукових досліджень дали змогу з новітніх позицій оцінювати патологічні морфо-функціональні зміни, які відбуваються в організмі хворого на ХОЗЛ. Ключовим елементом прогресування захворювання є хронічне дифузне запалення з залученням у патологічний процес бронхіальної стінки, інтерстиціальної тканини та ендотелію судин у легенях [26, 15]. Особливістю ХОЗЛ є захоплення в запальний процес термінальних бронхіол із розвитком перибронхіального фіброзу, емфіземи легень, навантаження на праві відділи серця, що призводить до фатального кінця [24]. Більшість авторів переконливо довели, що запалення респіраторних і термінальних бронхіол веде до бронхіальної обструкції, в основі якої лежать набряк стінки бронхів, нагромадження слизу, аномалії рухів стінки бронхів і звуження просвіту бронхів. Гіперактивність бронхів спричинюється запальним процесом у слизовій оболонці. Зміни мукоцільярного транспорту та запальний набряк при ХОЗЛ призводять до порушення бронхіальної прохідності та формують зворотній компонент

бронхіальної обструкції [30]. Незворотній компонент бронхіальної обструкції викликаний морфологічними змінами стінки бронхів і розвитком значних пневмосклеротичних змін [59]. Особливої агресії перебіг ХОЗЛ набуває при середньо-важкому перебігу з початком морфологічної перебудови дихальних шляхів (склероз, фіброз, бронхоспазм, набряк, гіперкринія, дискринія), наслідком яких є ремоделювання бронхів і наступне галопуюче прогресування його системних проявів. Безперервно прогресуючий перебіг ХОЗЛ веде до суттєвого погіршення якості життя пацієнтів, що проявляється постійним посиленням задишки, зниженням толерантності до фізичного навантаження, обмеженням в щоденній діяльності, страхом смерті та схильністю до ліків [60,15].

1.2 Особливості поєднання хронічного обструктивного захворювання і артеріальної гіпертензії

Пік захворюваності на ХОЗЛ, звичайно, приходить на 55–65 років [13].

Відомо, що для цієї вікової популяції властиві поліморбідність і коморбідність [11].

На сьогодні опубліковано велику кількість результатів досліджень, які демонструють існування прямого асоціативного зв'язку між ХОЗЛ і кардіоваскулярними клінічними наслідками [6, 71]. Кардіоваскулярні захворювання у хворих на ХОЗЛ розглядаються в якості провідних причин смертності та летальності в розвинених країнах світу та в Україні, клінічна значущість яких прогресивно зростає в міру старіння популяції [12].

На думку більшості дослідників, основним механізмом розвитку системної АГ у хворих на ХОЗЛ є гіпоксія. Існують патогенетичні передумови виділення симптоматичної пульмогенної артеріальної гіпертензії. Провідна роль гіпоксії у формуванні артеріальної гіпертензії підтверджується в багаточисельних дослідженнях, присвячених синдрому обструктивного апное уві сні (СОАС). У 40–90 % хворих, що страждають на СОАС, виявляється АГ. У основі її формування лежать наступні патофізіологічні механізми: розвиток гіпоксії;

різкі коливання інтраторакального тиску, що виникають під час епізодів апное, які приводять до значної активації симпатичної нервової системи; активація РААС; локальний ацидоз судинної стінки з розвитком ендотеліальної дисфункції. Звичайно, не можна повністю ототожнювати ці процеси, проте слід визнати деяку схожість патогенезу цих патологічних станів [23].

Згідно з результатами популяційних досліджень, у хворих на ХОЗЛ ризик серцево-судинної смерті зростає в 2-3 рази і становить приблизно 50% від загальної кількості смертей [70]. З іншого боку, наявність ХОЗЛ, в свою чергу, також негативно впливає на перебіг серцево-судинних захворювань. У дослідженні Multifactor Primary Prevention Trial в Швеції було продемонстровано, що у пацієнтів з щоденним кашлем і виокремленням мокротиння ймовірність померти від серцево-судинних захворювань на 42% більше, ніж у тих, хто не має будь-яких респіраторних симптомів [79]. Так, в дослідженні The Lung Health Study зазначено, що 10% зменшення об'єму форсованого видиху за 1-ю секунду (ОФВ1) збільшує загальну смертність на 14%, серцево-судинну - на 28%, ризик розвитку ІХС - на 20% [61].

Вперше зв'язок АГ з бронхообструктивним синдромом був відзначений Н.М. Мухарлямовим [35], який описав підйоми АГ після наростання явищ бронхообструкції і зниження цифр АГ без застосування гіпотензивних препаратів на тлі купірування бронхоспазма і зменшення явищ гіпоксемії. У генезі цієї форми АГ Н.М. Мухарлямов припускав участь гіпоксії і гіперкапнії, порушення ролі легень в метаболізмі вазоактивних речовин (катехоламінів, серотоніну, гістаміну, кінінінів, ангіотензину II). Так, основним тригером, що стимулює розвиток АГ (як системної, так і легеневої) на тлі ХОЗЛ, вважається гіпоксія. У міру посилення ступеня вентиляційних порушень збільшується відсоток хворих зі стійким підвищенням артеріального тиску. На тлі інтермітуючої або хронічної гіпоксії зі зменшенням оксигенації головного мозку відбувається формування застійних вогнищ збудження в підкоркових структурах з вазоконстрикторною домінантою і активацією симпатoadреналової системи (САС). Розвивається гіперкатехоламінемія, підвищення симпатичної стимуляції нирок сприяють активації ренін-

ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) з прогресуванням патологічної вазоконстрикторної реакції, що призводить до підйому артеріального тиску [19]. Протилежною точкою зору є твердження про автономний, незалежний характер АГ і ХОЗЛ [38]. Відповідно до цього висувається концепція коморбідності, що припускає формування взаємозв'язків і взаємовпливу між існуючими захворюваннями, а також наявність загальних патогенетичних механізмів, таких як хронічне запалення низьких градацій, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція [20]. Ці патологічні процеси більш виражені у хворих з поєднанням АГ та ХОЗЛ, ніж у пацієнтів з ізольованою АГ, а рівень їх активності корелює з виразністю бронхообструкції [40].

Поєднання ХОЗЛ з серцево-судинними захворюваннями призводить до подвійного навантаження на органи та системи організму. Так, при ХОЗЛ має місце гіперактивація нейрогуморальних систем організму (ренін-ангіотензин-альдостеронової, симпатоадреналової, вазопресинової) внаслідок гіперкапнії та вазодилатації, що при поєднанні з АГ призводить до ще більшого зростання артеріального тиску.

Співіснування декількох хвороб змінює перебіг кожної з них, сприяє більш ранньому формуванню ускладнень і створює труднощі для терапії. Зниження ОФВ₁ на кожні 10% супроводжується зростанням серцево-судинної летальності на 28%, а ризик нефатальних форм ІХС – на 20% [66]. Ось чому останнім часом у міжнародних консенсусах та вітчизняному протоколі щодо ХОЗЛ враховується лікування супутніх захворювань та системних ефектів [37]. Існує прямий асоціативний зв'язок між ХОЗЛ і кардіоваскулярними наслідками: смерть пацієнтів найбільш часто виникає не в результаті респіраторного захворювання, а від причин, які пов'язані з функціональними порушеннями серцево-судинної системи [42].

Недостатня увага до системних ефектів, а інколи неадекватна оцінка їх впливу на основні клінічні ознаки ХОЗЛ і структурно-функціональні, метаболічні та імунні порушення, є нерідко причиною діагностичних і лікувальних помилок [8]. Визнання наявності екстрапульмональних проявів у хворих на ХОЗЛ є клінічно значимим, що вимагає розширення об'єму

дослідження у відповідній категорії пацієнтів [25, 72]. За рекомендацією Ю.І.Фещенко, у клінічному діагнозі ХОЗЛ, відповідно до чотирьохступеневої класифікації, яка включає оцінку симптомів і показники ОФВ₁/ФЖЄЛ у ремісії або при загостренні, слід відображати наявність супутніх захворювань або системних ефектів [46]. Отже, своєчасна діагностика супутніх захворювань або системних ефектів і вибір раціональної терапії, які засновані на розкритті клітинно-молекулярних механізмів запального процесу при ХОЗЛ, може покращити результати лікування цієї складної патології.

На думку Ю.М. Мостового (2008), у хворих на ХОЗЛ, яке розпочалося ще в молодому (до 30 років) або зрілому віці (31–45 років), імунологічне запалення прогресує, уражаючи не тільки легені, але й інші органи. При цьому запалення довго, десятиліттями, якщо і лікується, то лише за необхідності і переважно тільки симптоматично. А за цей час в організмі хворої людини виникають ряд патологічних процесів, які поглиблюють один одного. Імунологічне запалення, яке розпочалося в бронхолегеневій системі, веде до хронічної гіпоксії тканин, яка наростає протягом тривалого часу. У результаті цього в постійно напруженому режимі функціонує серцево-судинна, ендокринна, нейрогуморальна та інші системи організму [34].

Одними із потенційних системних ефектів ХОЗЛ розглядається кардіоваскулярна патологія, серед якої важливе місце займають ушкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції, метаболічна кардіоміопатія, стабільна стенокардія напруження на тлі СІХС, артеріальна чи легенева гіпертензія з подальшим розвитком хронічного легеневого серця [64, 63]. Результати багатоцентрових досліджень свідчать, що у 50 % пацієнтів на ХОЗЛ є порушення серцево-судинної системи [80].

Абнормальний за своєю суттю запальний процес при ХОЗЛ на перших стадіях хвороби локалізується в дихальних шляхах і легеневій паренхімі, але з часом проявляються його системні ефекти [54]. В останні роки все ширше обговорюються системні екстрапульмональні ефекти (прояви, реакції, наслідки) ХОЗЛ, які обтяжують його перебіг, і є важливою частиною “причинного патогенетичного кола” [74]. На думку багатьох авторів, розвиток

позалегеневих ефектів ХОЗЛ має важливе клінічне й прогностичне значення [27]. Встановлено, що тим коморбідним фоном, на якому маніфестує ХОЗЛ, часто є метаболічні порушення (периферична міопатія, зменшення маси тіла, кахексія, порушення ендокринного обміну, зокрема, цукровий діабет), артеріальна гіпертензія [53, 65], ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, інфільтративні захворювання та пухлини легень, а також первинна легенева гіпертензія [42]. На думку багатьох науковців, багато чинників ризику ХОЗЛ програмують не тільки виникнення й прогресування бронхіальної обструкції з наступним зниженням легеневої функції, але й зумовлюють маніфестацію екстрапульмональних ефектів, які в майбутньому змінюють клінічну картину та погіршують прогноз ХОЗЛ [50]. Разом із тим, зважаючи на старший вік хворих на ХОЗЛ, у них часто зустрічаються супутні захворювання [1]. Значною мірою це стосується поєднання ХОЗЛ і гіпертонічної хвороби [53].

На сьогодні доведено, що різні коморбідні стани та супутні захворювання можуть мати більш виразний вплив на клінічні наслідки у пацієнтів на ХОЗЛ, ніж безпосередньо порушення бронхіальної прохідності та редукція легеневої функції. Про це, зокрема, свідчать результати епідеміологічних досліджень, згідно з якими основною причиною смерті пацієнтів із документованим ХОЗЛ є не порушення з боку бронхо-легеневого комплексу [80]. Так, найбільш часто пацієнти на ХОЗЛ помирають від кардіоваскулярних причин (25% випадків), пухлин різної локалізації (переважно від раку легенів, 20–33% випадків) та інших різних причин (близько 30% випадків) [62].

1.3 Фармакотерапія ХОЗЛ і АГ

На сьогодні питання раціональної фармакотерапії та оптимального вибору лікарських засобів при різних захворюваннях мають особливу актуальність. Це визначається, з одного боку, розширенням фармацевтичного ринку та появою великої кількості нових лікарських засобів і, з другого боку збільшенням поширеності різних коморбідних станів, які багато в чому ускладнюють проведення лікарської терапії і вимагають особливо пильної уваги до контролю

ефективності та безпеки лікарських засобів [21]. Сучасному лікарю часто доводиться працювати з пацієнтами, які одночасно страждають від кількох захворювань. При поліпатіях гемодинамічні та метаболічні фактори постійно впливають один на одного за типом синдрому «взаємозв'язку» та «взаємообтяження». Синергізм ушкоджувальної дії коморбідних патологічних станів значно поглиблює клінічну картину кожного з них, створюючи додатковий несприятливий вплив на органи-мішені [78]. Окрім цього, слід враховувати підвищений ризик виникнення побічних ефектів і ускладнень при взаємодії медикаментозних засобів внаслідок поліпрагмазії, якої важко уникнути при мікст-патологіях [2]. Отже, поєднана соматична патологія створює труднощі як у встановленні діагнозу, так і при проведенні лікування [2].

На сучасному етапі терапія ізольованого перебігу ХОЗЛ здійснюється у відповідності з клінічними настановами, які визначені Наказами МОЗ України за №128 від 19.03.2007 року та за №555 від 27.06.2013 року та сучасними міжнародними рекомендаціями (GOLD перегляду 2013–2016 рр.) терапії ХОЗЛ [36], однак проблема лікування ХОЗЛ і надалі залишається актуальною як для наукових працівників, так і для практичних лікарів. І це викликано наявністю системних ефектів і супутньої патології у хворих на ХОЗЛ [34].

Основною метою базової терапії ХОЗЛ є контроль симптомів захворювання, зменшення частоти й важкості загострень, а також попередження розвитку та зменшення важкості ускладнень [14]. Базова терапія повинна проводитися постійно [32]. Для досягнення більшого успіху в лікуванні ХОЗЛ терапія повинна бути більш цілеспрямованою, диференційованою та персоналізованою [46]. Водночас, як зазначають ряд авторів, знизити смертність пацієнтів на ХОЗЛ не здатний ні один лікарський препарат, а з нефармакологічних методів у цьому відношенні ефективні лише відмова від куріння та оксигенотерапія [68]. Для базової терапії ХОЗЛ в Україні застосовують широкий спектр препаратів, які включають β_2 -агоністи (короткої і тривалої дії), холінолітики (короткої і тривалої дії), метилксантини, інгаляційні та пероральні глюкокортикостероїди (ГКС), комбінації іГКС /

ТДБА, нестероїдні протизапальні засоби, муколітики й антиоксиданти, а при загостренні хвороби антибіотики [9], програми легеневої реабілітації, а при необхідності застосування додаткової кисневої терапії [28]. У той же час зазначені групи лікарських засобів можуть викликати небажані ефекти з боку серцево-судинної системи (вплив на частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск) і збільшувати частоту серцево-судинних подій (стенокардія, інфаркт міокарда) [75].

На жаль, ні один із препаратів базової терапії, які на сьогодні застосовуються для лікування ХОЗЛ, не дозволяє завжди досягти контролю над симптомами хвороби у значної кількості хворих, особливо при його важкому перебігу [30]. Навіть при адекватному використанні рекомендованих стандартів лікування лікарі нерідко константують випадки недостатнього контролю захворювання, особливо, якщо воно обтяжено коморбідною патологією [41].

Згідно з новою редакцією керівництва GOLD, вибір препарату або комбінації препаратів для базової терапії ХОЗЛ залежить від декількох факторів – виразності симптомів, ступеня вентиляційних порушень і частоти загострень, інакше кажучи від того, до якої клінічної групи (А, В, С, D) відноситься пацієнт [76].

Препарати першої лінії (першого вибору) представлені засобами, ефективність і безпека яких доведена в рамках великих мультицентричних досліджень, і власне вони повинні призначатися в першу чергу [51]. Препаратами першого вибору, тобто такими, що мають найбільшу на сьогоднішній день доказову базу, у пацієнтів групи А є β_2 -агоністи короткої дії або холинолітики короткого дії, в групі В – β_2 -агоністи короткої дії або холинолітики тривалої дії, в групах С і D – комбінація β_2 -агоністів короткої дії і іГКС або холинолітиками тривалої дії [67].

Препарати другого вибору та альтернативні лікарські засоби мають меншу доказову базу і / або менш сприятливе співвідношення ефективності й безпеки, ніж препарати першої лінії. Їх можна застосовувати в тих випадках, коли застосування препаратів першої лінії неможливе з яких-небудь причин (протипоказання, непереносимість, економічні фактори тощо), або на додаток

до терапії першої лінії при її недостатньої ефективності [57].

Не слід побоюватися призначення потрібної і навіть багатокомпонентної схеми лікування, якщо терапія першої лінії не забезпечує контроль над симптомами захворювання та загостреннями [58].

Монотерапія β_2 -агоністами й холінолітиками короткої дії не може надійно попередити прогресуюче зниження дихальної функції легенів у хворих на ХОЗЛ. Водночас, у цілому ряді досліджень було доведено, що комбінована базова терапія середньоважкого та важкого ХОЗЛ із включенням препаратів, які направлені на різні ланки його патогенезу, дозволяє в більшій мірі зменшити вираженість симптомів і скоротити ризик загострень, ніж монотерапія [39].

У відповідності до міжнародного узгоджувального документа GOLD 2013 року і Наказу МОЗ України за № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легенів» від 27.06.2013 року, оптимальною стратегією у веденні хворого на ХОЗЛ має бути якомога раннє виявлення захворювання, відмова від тютюнокуріння, своєчасне призначення постійної базової фармакотерапії та запобігання загостренню [38].

Для лікування АГ у хворих на ХОЗЛ найчастіше застосовуються антагоністи кальцію, діуретики, α -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), сартани [29]. При виборі антигіпертензивного препарату у хворих на ХОЗЛ перевагу слід віддавати лікарським засобам, які не тільки ефективно знижують артеріальний тиск, але і відповідають ряду нижчевказаних вимог [18]:

- Адекватний контроль артеріального тиску в нічні та ранні ранкові години;
- Сумісність препаратів з базисними засобами лікування ХОЗЛ;
- Відсутність ефектів, що погіршують бронхіальну прохідність, які поглиблюють гіпоксію;
- Позитивний вплив на гемодинаміку малого кола кровообігу;
- Виражені кардіо- та вазопротективні ефекти;

- Відсутність впливу на фармакодинаміку антигіпертензивних препаратів в умовах гіпоксії.

ІАПФ не впливають на бронхіальну прохідність і можуть призначатись при наявності ХОЗЛ, але слід пам'ятати про те, що одним із побічних ефектів препаратів даної групи є сухий кашель (до 10 %), який у тяжких випадках здатний затруднювати дихання та погіршувати якість життя хворих, хоча він не пов'язаний із бронхообструкцією [29, 52].

Діуретики переважно не впливають на тонус бронхів і вентиляційно-перфузійне співвідношення у пацієнтів із ХОЗЛ і можуть застосовуватись у даного контингенту хворих. Гіпокаліємічний ефект може розвинутиись при застосуванні діуретиків тому потрібно здійснювати контроль рівня калію у крові [29,52].

β -Блокатори (ББ) до недавнього часу вважались протипоказаними при ХОЗЛ, оскільки при їх призначенні блокуються не лише β 1-адренорецептори, що забезпечує антигіпертензивний ефект, але і β 2-адренорецептори, що призводить до спазму середніх і дрібних бронхів, погіршення вентиляції, гіпоксемії, що клінічно проявляється посиленням задишки та збільшенням частоти дихання. Після створення високоселективних β 1-блокаторів, а також препаратів із подвійним механізмом дії - α - і β -блокаторів, думка щодо їх призначення при ХОЗЛ стала неоднозначною [29, 22]. Прийнято вважати, що бісопролол можна з обережністю застосовувати особам з обструктивними хворобами легень за умови супутньої адекватної бронхолітичної терапії під ретельним контролем клінічного стану та параметрів функції зовнішнього дихання [44].

Препаратами вибору вважаються антагоністи кальцію (АК), так як вони не погіршують бронхіальну прохідність, не зумовлюють гіпокаліємію, не мають прокашльового ефекту властивого ІАПФ. АК мають вазодилатуючий вплив на артеріоли малого та великого кіл кровообігу, бронходилатуючу дію, впливаючи на гладку мускулатуру не лише артерій, а і бронхіального дерева, що є підґрунтям для їх призначення у комплексному лікуванні бронхообструктивного синдрому.

Одним з серцево-судинних препаратів, що найчастіше призначається є амлодипін, його застосовують для лікування АГ і стенокардії з 1995 р. [31].

Амлодипін також є одним з найбільш вивчених АК. Це твердження засноване на величезній базі даних доказової медицини про наявність в препараті істотних антигіпертензивних, антиангінальних, антиатеросклеротичних ефектів, позитивного впливу на серцево-судинний прогноз, хорошій переносимості. За кількістю авторитетних рандомізованих контрольованих досліджень (PRAISE-1, PRAISE-2, PREVENT, ALLHAT, VALUE, ASCOTBPLA, у 2008 р. — ACCOMPLISH) амлодипін займає провідні позиції в лікуванні різних варіантів АГ [17].

У 1993 році були сформульовані вимоги до «ідеального» АК, які включали: високу селективність до міокарду, повільний початок і велику тривалість дії, стабільність концентрації у крові, мінімальну кількість побічних ефектів, таким препаратом є амлодипін [31, 17].

Серед групи АК, які використовуються у терапії АГ, амлодипін вважається одним з найбільш прийнятних препаратів. Вплив амлодипіна (у вигляді блокування повільних кальцієвих каналів і зниження внутришньоклітинної гіперкальціємії) у 80 разів більш виражений по відношенню до гладком'язових клітин судин у порівнянні із скоротливим міокардом. Амлодипін має велику селективність відносно коронарних і мозкових судин, практично позбавлений негативного інотропного ефекту і впливу на функцію синусного вузла і атріовентрикулярну провідність, що надає йому перевагу серед інших препаратів у клінічній практиці. Для амлодипіну характерна виражена периферична вазодилатація, що знижує потребу міокарда в кисні, покращує діастолічну функцію міокарда [3, 33].

Вигідною відмінністю амлодипіну від інших АК вважається відсутність у нього впливу на частоту серцевих скорочень (ЧСС), підвищення якої при фізичному навантаженні є одним із пускових механізмів ішемії [33].

Амлодипін добре зарекомендував себе в терапії АГ у пацієнтів різного віку, успішно знижує систолічного АТ (САТ) і підтримує діастолічний АТ (ДАТ) на рівні не нижче 70 мм рт. ст. Амлодипін володіє тривалою дією, що

дозволяє застосовувати його один раз на добу. У діапазоні доз 2,5–10 мг/доб амлодипін викликає істотне зниження АТ [3, 4].

Амлодипін характеризується високою біодоступністю. Цей показник коливається у межах 60–80 % у порівнянні з 3–10 % в інших дигідропіридинів. Для амлодипіну характерний сповільнений початок, дуже тривалий період напівжиття у плазмі крові (35–52 год у порівнянні з 3–6 год в інших дигідропіридинів). Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові — від 6 до 12 год [5].

Зв'язування амлодипіну з білками плазми крові складає 95–98 % [3].

Прогноз ХОЗЛ залежить від ступеня обструкції й віку. При легкому ступені він відносно сприятливий, а при важкому – стає гірше (особливо на тлі розвитку гіперкапнії). Летальність після виписки зі стаціонару варіює, залежить від рівня функції легень, індексу маси тіла, наявності системних уражень і супутніх захворювань та частоти загострень ХОЗЛ [55].

Мета профілактики ХОЗЛ – запобігання (ослаблення) впливу агресивних факторів ризику на дихальні шляхи: відмова від куріння, рання діагностика початкових форм ХОЗЛ, правильний вибір професії та раціональне працевлаштування [45].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика досліджуваних хворих

Для дослідження пацієнти були підібрані в пульмонологічному відділенні КУ «Сумська міська клінічна лікарня №1» м. Суми. Протягом 2015-2017 рр. обстежено 110 хворих з діагнозом «Хронічне обструктивне захворювання легень» середнього і тяжкого ступеня віком від 42 до 74 років. Формулювання діагнозу ХОЗЛ проводили за матеріалами Наказу МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».

Розподіл хворих за стадіями захворювання проводився відповідно до класифікації приведеній у міжнародній програмі GOLD перегляду 2011 р. Згідно цій класифікації II стадія ХОЗЛ діагностована у 70 пацієнтів, III – 40 пацієнтів. Хворі з IV стадією ХОЗЛ не включалися. Це можна пояснити тим, що такі хворі потребують лікування в умовах блоку інтенсивної терапії.

Тривалість захворювання у пацієнтів із середньотяжким перебігом ХОЗЛ коливалась від 6 до 12 років, із тяжким – від 10 до 20 років.

I групу склали 68 пацієнти (61,8%), хворих на ізольоване ХОЗЛ. Серед них було 43 (63,2%) чоловіків та 25 (36,8%) жінок. Середній вік хворих склав $55 \pm 4,6$ років.

Пацієнти II групи – 42 (38,2%) хворих на ХОЗЛ у поєднанні з артеріальною гіпертензією, серед них 28 чоловіків (66,7%) та 14 жінок (33,3%). Середній вік хворих склав $59 \pm 5,1$ років.

Групи були зіставлені за віком, статтю і тривалістю ХОЗЛ.

Детальна характеристика хворих представлена в табл. 1

Таблиця 1

Характеристика груп хворих

Параметри	Група 1 Хворі з ізольованим ХОЗЛ	Група 2 Хворі з ХОЗЛ і АГ
Кількість	68 (61,8%)	42 (38,2%)
Чоловіки	43 (63,2%)	28 (66,7%)
Жінки	25 (36,8%)	14 (33,3%)
Середній вік, років	55±4,6	59± 5,1
Тривалість, років	10,5±3,5	11,2±4,7
Пачкороки куріння	35±6,1	37±5,2

Верифікацію діагнозу АГ проводили згідно рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2007). Критеріями включення у дослідження були: наявність у пацієнта верифікованого ХОЗЛ на підставі скарг, даних анамнезу, клінічної картини, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Критеріями виключення з дослідження була наявність у пацієнтів ускладнень АГ, ішемічної хвороби серця, декомпенсованого хронічного легеневого серця, ендокринних захворювань, які потребують медикаментозної корекції, патології нирок, хронічній серцевій недостатності, онкологічних захворювань і будь-яких інших станів, які могли б перешкодити інтерпретації та оцінці результатів дослідження.

2.2 Методи дослідження

1. Було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг (скарги на задишку, кашель, вираженість і тривалість скарг, зв'язок з фізичним навантаженням, ефективність використовуваних пацієнтом лікарських засобів), даних анамнезу (тривалість захворювання на хронічне обструктивне захворювання легень та АГ, сімейний анамнез, інформація про перенесені та супутні захворювання), фізикальне обстеження, яке включає оцінку загального

стану, вимірювання систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску на обох руках в сидячому положенні хворого за стандартною методикою, також визначали частоту серцевих скорочень.

Вимірювання артеріального тиску проводилося методом Короткова за допомогою сфігмоманометра “Microlife” в спокійній обстановці при кімнатній температурі, після короткочасного відпочинку не менше 5—10 хвилин. При вимірюванні АТ рука пацієнта знаходилася в положенні, при якому середина манжети знаходилася на рівні серця. В положенні “сидячи” вимірювання проводилося у пацієнтів, розташованих на стільці з опорою на спинку. Рука пацієнта була розташована на столі поряд із стільцем і до кінця вимірювання лежала нерухомо з упором в області ліктя. Манжета накладалася на плече так, щоб середня частина пневмокамери знаходилася над проекцією плечової артерії, а її нижній край розташовувався на 2,5 см вище за ліктьову ямку. При нагнітанні повітря в манжету фіксувалися свідчення манометра у момент припинення пульсації артерії як оцінне значення САТ, після чого компресія продовжувалася ще на 30 мм рт. ст.. Швидкість зниження тиску повітря в манжеті складала 2—3 мм рт. ст. за 1 сек. При артеріальному тиску вище 200 мм рт. ст. допускалося збільшення цього показника до 4—5 мм рт. ст. за 1 сек. Повторні вимірювання проводилися з інтервалом не менше 2 хвилини. Під час первинного вимірювання АТ визначався на обох руках. При виявленні стійкої значної асиметрії (більше 10 мм рт. ст. для САТ і 5 мм рт. ст. для ДАТ) всі подальші вимірювання проводилися на руці з вищими рівнями артеріального тиску.

Якщо перші два вимірювання артеріального тиску розрізнялися між собою не більше ніж на 5 мм рт. ст., вимірювання припинялися і за рівень артеріального тиску приймали середнє значення цих величин. Якщо мала місце відмінність більше 5 мм рт. ст., проводилося третє вимірювання, яке порівнювалось за приведеними вище правилами з другим, а потім (при необхідності) і четверте вимірювання. Обстеження проводилось щоденно вранці у 8 годин, у 13 годин, ввечері в 17 годин.

2. Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.13, та положеннями, сформульованими в документі GOLD (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2011 р.): на основі даних анамнезу, загально клінічного обстеження, ЕКГ, ЕхоКС, рентгенографії органів грудної клітки, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД).

3. Дослідження ФЗД проводили за загальноприйнятою методикою на апараті «Комплекс "Кардіо+», виробник Україна "Метекол". Визначали об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1), форсовану життєву ємкість легень (ФЖЕЛ), індекс Тифно - ОФВ1/ФЖЕЛ.

4. Рівень диспное оцінювали за допомогою модифікованої шкали ради з медичного дослідження mMRC (Medical Research Council Dyspnoea Scale), (GOLD, 2011).

Опитувальник складався з наступних тверджень, вибір одного з них відображає рівень диспное у пацієнтів:

[0] Задишка не турбує, окрім випадків інтенсивного фізичного навантаження.

[1] Турбує утруднене дихання при швидкій ходьбі або при підйомі на невеликий пагорб.

[2] Повільніше ходить у порівнянні з людьми своєї вікової категорії через задишку або змушений(-а) зупинитися, щоб віддихатися, при ходьбі у своєму темпі.

[3] Зупиняється щоб віддихатися пісоля того, як пройде приблизно 90 метрів або через декілька хвилин ходьби.

[4] Занадто утруднене дихання, щоб виходити з дому або дихання утруднене при одяганні та роздяганні.

5. Рівень впливу ХОЗЛ на якість життя хворих визначали за допомогою тесту COPD Assessment Test (CAT).

Таблиця 2

COPD Assessment Test (CAT)

Я взагалі не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я кашляю постійно
У мене в грудях зовсім немає харкотиння (слизу)	0	1	2	3	4	5	Мої груди повністю заповнені харкотинням (слизом)
Мені зовсім не тисне в грудях	0	1	2	3	4	5	Мені дуже сильно тисне в грудях
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки	0	1	2	3	4	5	Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	0	1	2	3	4	5	Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями
Виходячи з дому, я почуваюся впевнено, незважаючи на захворювання легені	0	1	2	3	4	5	Виходячи з дому, я почуваюся невпевнено через захворювання легені
Я міцно сплю	0	1	2	3	4	5	Я погано сплю через захворювання легені
У мене багато енергії	0	1	2	3	4	5	У мене зовсім немає енергії

Результати тесту оцінювали за сумою набраних балів:

0 – 10 балів – незначний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта;

11 – 20 – помірний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта;

21 – 30 – виражений вплив ХОЗЛ на життя пацієнта;

31 – 40 – дуже виражений вплив ХОЗЛ на життя пацієнта.

6. Обробка результатів дослідження проводилася методами параметричної та непараметричної статистики. Використовувався пакет статистичних програм Microsoft Excel 10.0

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1 Гендерні особливості й частота артеріальної гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Дані таблиці 1 свідчать, що у дослідженні приймали участь 110 хворих на ХОЗЛ, де 68 (61,8%) хворих мали ізольоване ХОЗЛ, серед яких 43 чоловіків (63,2%) і 25 жінок (36,8%) та 42 (38,2%) хворих на ХОЗЛ з АГ, серед яких 28 чоловіків (66,7%) та 14 жінок (33,3%).

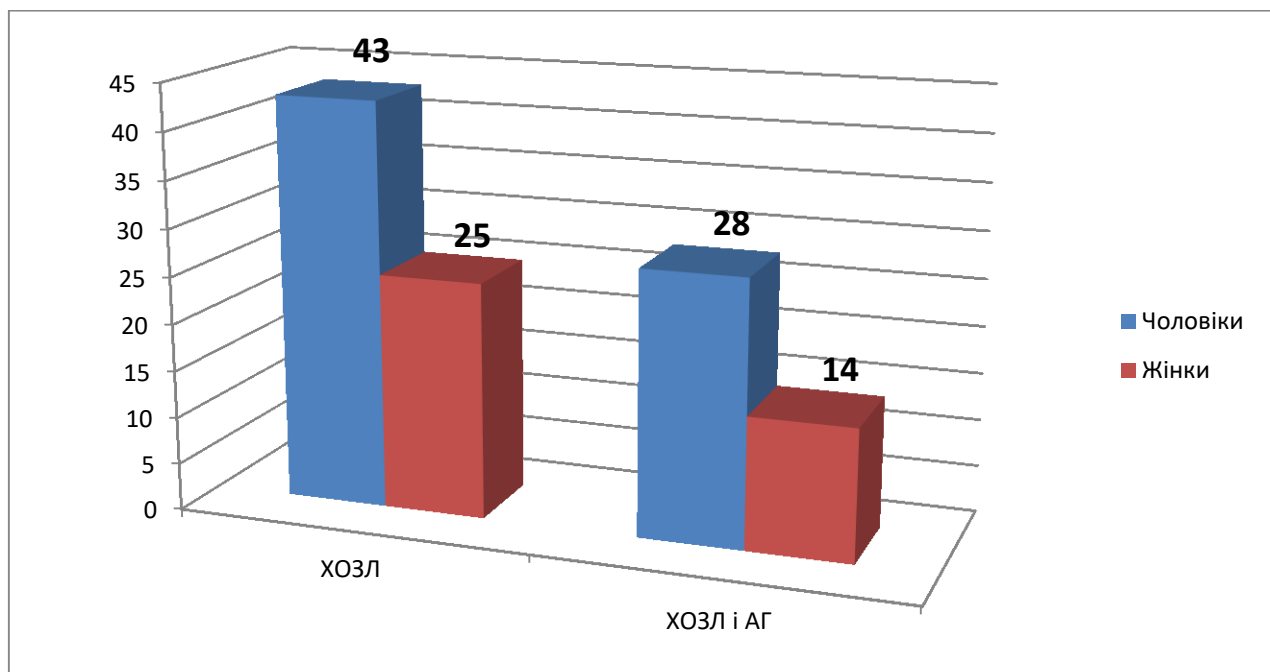


Рисунок 1. Розподіл хворих за статтю

ХОЗЛ було більш поширено серед чоловіків, ніж серед жінок - у 13,2% у групі 1 та 16,7% у групі 2 відповідно, $p < 0,001$

3.2 Особливості клінічного перебігу ХОЗЛ при наявності АГ за результатами спірометрії

Дослідження функції зовнішнього дихання проводилося за допомогою апарата спірометрії «Комплекс "Кардіо+», виробник Україна "Метекол". Визначали ряд показників, такі як: ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за 1

секунду), ФЖЄЛ (форсовану життєву ємність легень), індекс Тіфно та інші. В цьому пункті увага буде конкретно зосереджена на показниках об'єму форсованого видиху за 1 секунду та форсованій життєвій ємності легень.

Таблиця 3

Показники спірометрії

Основні Характеристи ки	Група 1	Група 2	p
ОФВ1, мл/с	1610,50±124	1495,27±106	<0,01
ФЖЄЛ, мл/с	2583±220,7	2,185±172	<0,01
ОФВ1, %	57,9±2,8	49,3±3,05	<0,01

У всіх групах хворих співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ було меншим на 70%, що відповідає критерію діагнозу ХОЗЛ, проте найнижчим цей показник був у хворих на ХОЗЛ із АГ.

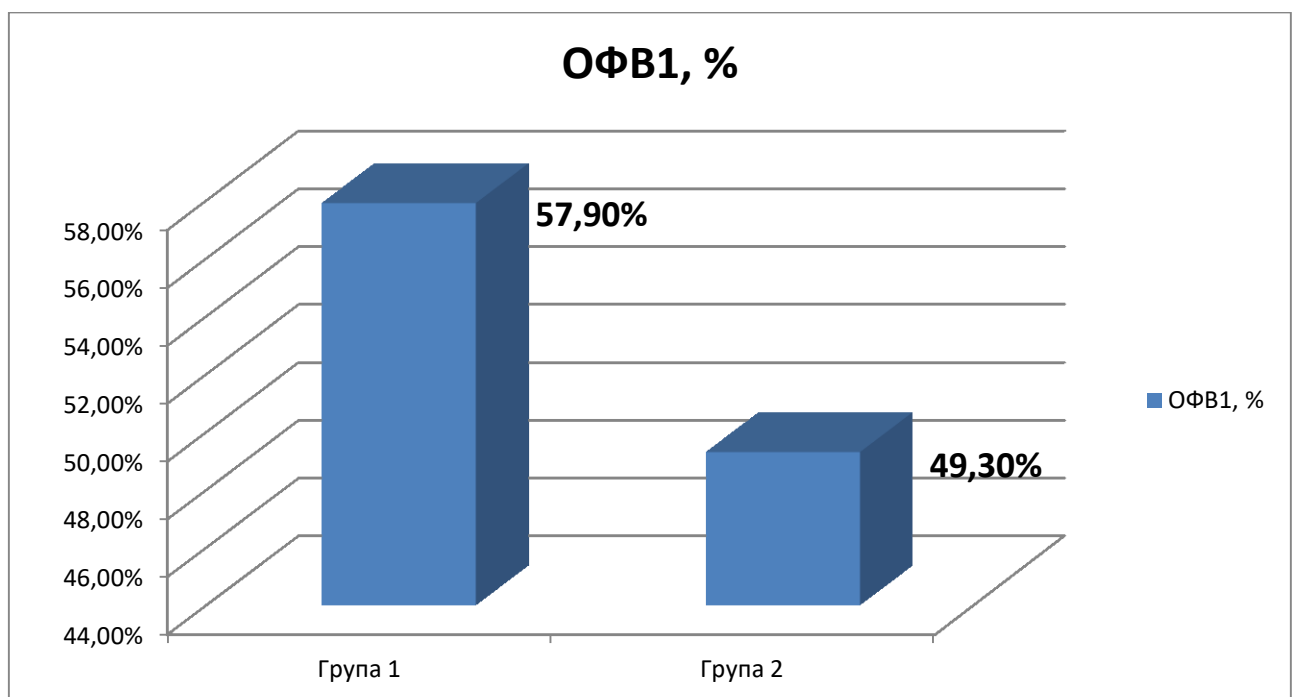


Рисунок 2. Рівень ОФВ1 у хворих ХОЗЛ і АГ

Дослідження функції зовнішнього дихання показало ($p < 0,01$), що хворі з артеріальною гіпертензією мали нижчі показники ОФВ1 ($49,3 \pm 3,05$), порівняно із такими у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ ($57,9 \pm 2,8$)

3.3 Ефективність лікування Амлодипіном у хворих з АГ у поєднанні з ХОЗЛ

Зниження АТ до цільових рівнів є однією з складових покращення прогнозу хворих із ХОЗЛ і має відповідати загальним вимогам до антигіпертензивної терапії: початок лікування з мінімальних доз одного препарату, використання препаратів тривалої дії для досягнення добового ефекту при одноразовому прийомі, при незадовільному ефекті перехід на препарати іншого класу після попереднього збільшення дози першого засобу, використання оптимальних комбінацій препаратів для досягнення максимального ефекту і мінімалізації небажаних проявів. Всім пацієнтам групи II призначено амлодипін. Інструментальне і лабораторне обстеження проводилось на тлі базової терапії ХОЗЛ до призначення амлодипіну та через 2 тижні, наприкінці терміну лікування. Обстеження проводилось щоденно вранці у 8 годин, у 13 годин, ввечері в 18 годин..

На початку дослідження показники офісного САТ у пацієнтів становили $173,4 \pm 3,25$ мм рт. ст.. Частота САТ вища за 160 мм рт. ст. була 78,8% та 79,2% відповідно ($p < 0,01$). Вже через 2 тижні САТ у всіх хворих не перевищував 140 мм рт. ст. і становив у середньому $138,9 \pm 2,01$. Частота серцевих скорочень на час включення в дослідження була $71,0 \pm 4,3$ удару за хвилину і суттєво не змінювалася протягом усього періоду спостереження ($p > 0,05$). На тлі лікування препаратом амлодипіном відмічалися позитивні зміни показників моніторингу АТ (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка показників офісного АТ залежно від лікування

	До лікування	Після лікування	p
Напади задишки у будь-який час	2,6±0,52	2,1±0,39	<0,01
Напади задишки після діяльності	2,72±0,43	2,2±0,41	<0,01
САТ мм рт. ст.	173,4±3,25	138,9±2,01	<0,01
ДАТ, мм рт. ст.	105,2±2,61	89,2±3,17	<0,01

Додавання Амлодипіну до стандартної терапії пацієнтів з ХОЗЛ та АГ сприяло покращенню показників офісного АТ: середній рівень САТ знизився на 20% ($p < 0,01$), та ДАТ на 15, 2% ($p < 0,01$).

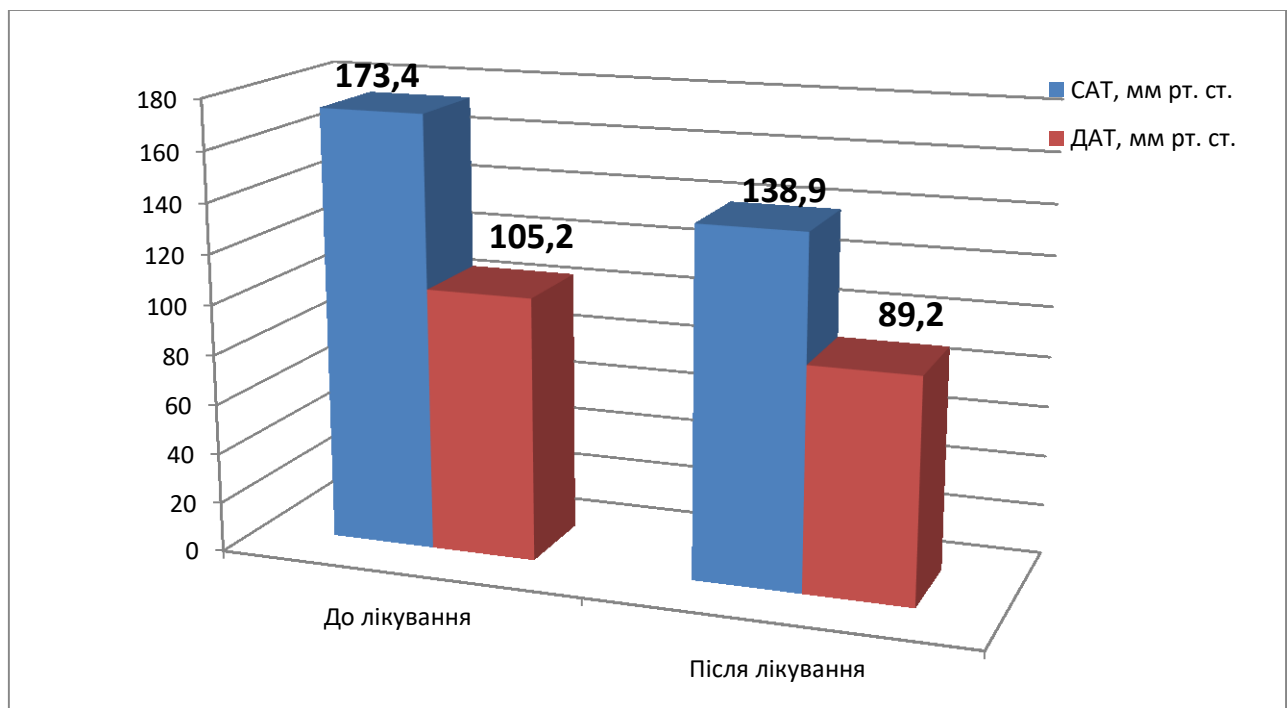


Рисунок 3. Динаміка показників офісного артеріального тиску в залежності від проведеного лікування

З боку біохімічних показників (АЛТ, АСТ, білірубін) ми не виявили змін під впливом амлодипіну (табл. 5), хоча відомо, що метаболізм амлодипіну здійснюється в печінці. Рівень креатиніну також не змінився, як і інші показники, що вивчались. Дані про безпечність різних форм амлодипіну неодноразово відмічалися різними авторами.

Таблиця 5

Зміни біохімічних показників крові протягом лікування

Біохімічні показники	До лікування	Після лікування	p
Креатинін (мкмоль\л)	79,2	76,8	>0,05
Аст (ОД\л)	27,1	25,6	>0,05
Алт (ОД\л)	26,9	27,4	>0,05
Білірубін (мкмоль\л)	16,4	15,7	>0,05

Визначалась статистично недостовірна різниця ($p > 0,05$) клінічних даних до та після лікування хворих.

У декількох хворих під час клінічного спостереження були виявлені побічні ефекти терапії, що були легко вираженими: серцебиття і відчуття жару спостерігалися у 3 (7,14%) хворих, але ці скарги були не різко виражені та не були причиною відміни препарату.

Особлива увага приділялась контролю за виникненням периферійних набряків. Згідно з даними літератури при застосуванні традиційного амлодипіну частота периферійних набряків сягає близько 10%. У процесі спостереження у 1 (2,3%) пацієнта розвилися на 2-му тижні спостереження набряки нижніх 1/3 гомілок.

Проаналізувавши отримані дані вимірів артеріального тиску, 3

упевненістю можна сказати, що у пацієнтів, у котрих застосовувався Амлодипін відмічено ліпший контроль тиску.

3.4 Оцінка якості життя за допомогою опитувальників CAT та mMRC

Одним із важливих пунктів обстеження є з'ясування якості життя (ЯЖ). За останніми рекомендаціями GOLD та уніфікованим протоколом CAT- тест може використовуватися для оцінки якості життя пацієнтів із ХОЗЛ, оскільки доведено, що він корелює із більш складними та громіздкими тестами. Перед заповненням опитувальників якості життя пацієнтам проведено інструктаж, а заповнення їх проводилось в комфортних для пацієнта умовах.

Таблиця 6.

Якість життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від наявності артеріальної гіпертензії

	Група 1	Група 2	P
Дані CAT	21,5±2,38	25,5±1,55	<0,01

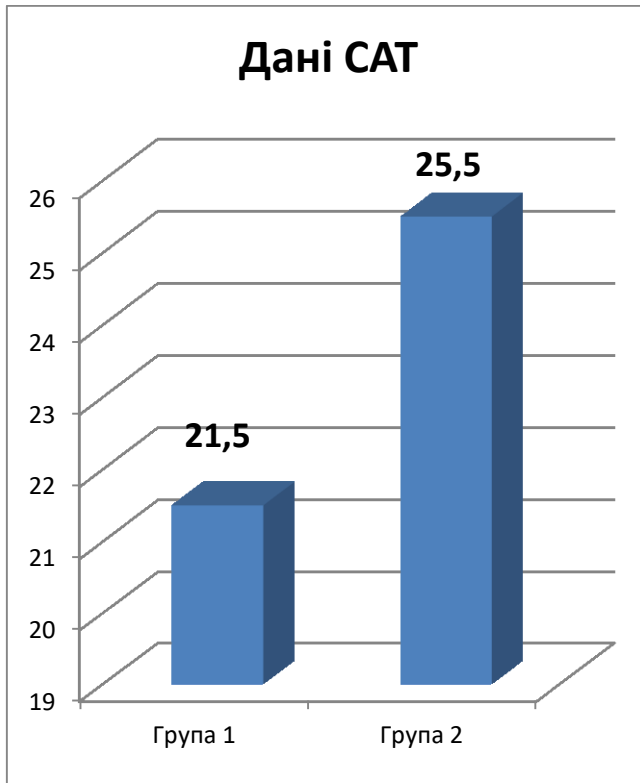
Проаналізувавши дані опитування за CAT та провівши підрахунок балів, отримали наступні результати, серед хворих I групи – 21,5±2,38 балів, II групи – 25,5±1,55 (табл.6). Пацієнти II групи мали вищий бал згідно опитування за CAT та відповідно мали гіршу якість життя, ніж хворі I ($p<0,01$)

Таблиця 7.

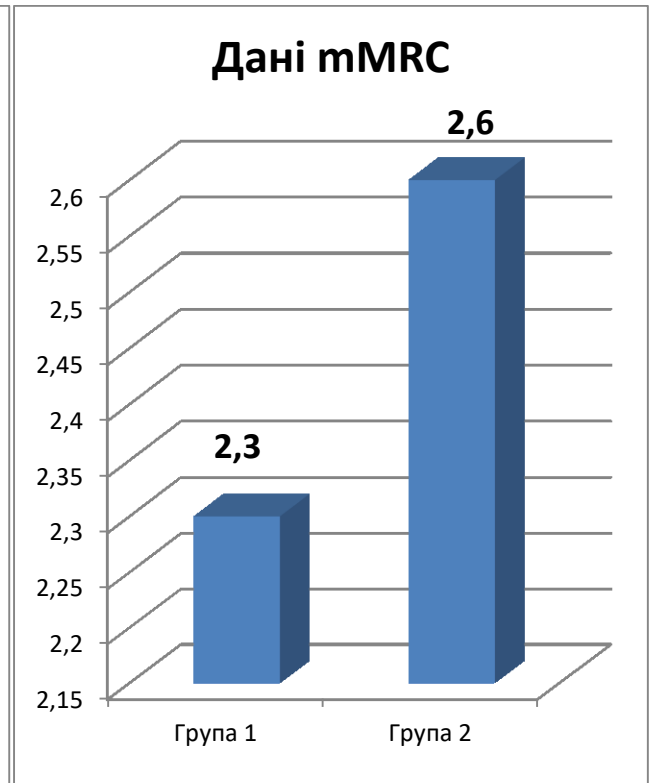
Рівень диспное у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від наявності артеріальної гіпертензії

	Група 1	Група 2	P
Дані mMRC	2,3±0,47	2,6±0,52	<0,01

Група хворих на ХОЗЛ із АГ мала вищий рівень диспное порівняно із таким у хворих з ізольованим ХОЗЛ ($p<0,01$).



(4)



(5)

Рисунок 4. Якість життя хворих на ХОЗЛ залежно від наявності АГ

Рисунок 5. Рівень диспное у хворих на ХОЗЛ залежно від наявності АГ

Встановлено, що наявність коморбідної серцево-судинної патології у пацієнтів із ХОЗЛ вірогідно посилює негативний вплив захворювання на виразність клінічних ознак, ступінь обмеження фізичної активності, поглиблює психологічні та соціальні проблеми пов'язані із захворюванням та погіршує загальний показник ЯЖ. Зважаючи на результати опитування за mMRC та САТ хворі на ХОЗЛ мають тяжчий перебіг основного захворювання за наявності супутньої АГ.

ВИСНОВКИ

1. Доведено більш тяжкий клінічний перебіг ХОЗЛ в поєднанні з артеріальною гіпертензією порівняно з хворими без порушень з боку серцево-судинної системи. Хворі із артеріальною гіпертензією мали нижчі показники $ОФВ_1$ ($38,62 \pm 6,05\%$), порівняно із такими у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ

2. На тлі лікування амлодипіном відмічалися позитивні зміни показників моніторингу АТ. Середній САТ знизився на $14,9\%$ ($p < 0,05$). Зміни середнього діастолічного АТ були достовірними ($p < 0,05$)

3. За результатами опитування за mMRC та САТ хворі на ХОЗЛ мають тяжчий перебіг основного захворювання за наявності супутньої артеріальної гіпертензії.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

1. Використання Амлодипіну в комплексному лікуванні пацієнтів, хворих на комбінацію таких захворювань, як ХОЗЛ та АГ, є відносно безпечним як для показників зовнішнього дихання, так і для загального стану пацієнтів, що дозволяє рекомендувати даний лікарський засіб для хворих на ХОЗЛ та АГ.

2. Параметри якості життя, отримані за допомогою опитувальника САТ, слід використовувати як критерії оцінки стану хворих ХОЗЛ і ефективності проведених лікувально-реабілітаційних заходів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – №2. – С. 104–116.
2. Амосова К.М. Особливості діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / К.М. Амосова, Л.Ф. Конопльова, Д.Ш. Січінава // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – №2. – С. 8–11.
3. Арсеньєва К.Е. S(-) амлодипін: нові можливості фармакотерапії артеріальної гіпертензії // РМЖ – 2008. - №16(21) – С. 1466–1496.
4. Арсеньєва К.Е. Вживання амлодипіну в кардіологічній практиці // РМЖ – 2009. - № 17(8) – С. 610–613.
5. Багрій А.Е. Роль блокаторів кальцієвих каналів в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. журн. – 2006.- №1 – д.
6. Бова А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца: подходы к лечению сочетанной патологии / А.А.Бова, Д.В.Лапицкий // Клин. мед.– 2009.–№2.–С.8–13.
7. Бутир М.М. Сучасні можливості і помилки в терапії хронічного обструктивного захворювання легень / М.М. Бутир, М.М. Островський, А.Б. Зубань // Здоров'я України. – 2010. – № 10 (239). – С. 12–13.
8. Верткин А. Л. Сопутствующие заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль хронического системного воспаления и клинических фармакологических нишах рофлумиласта / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, О.М. Губжокова // Лечащий врач.– Февраль, 2014. – № 2. – С.92–96.
9. Вишнинецкий И.И. Лечение хронического обструктивного заболевания легких: проблемы и перспективы на стыке медицины и экономики / И.И. Вишнинецкий // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 5. – С. 6–8.
10. Гаврисюк В.К. Системные проявления ХОЗЛ: особенности клиники, диагностики и лечения / В.К. Гаврисюк // Укр. пульмонол. журн. – 2009. –№ 2.– С. 7.

11. Гашинова Е. Ю. Системные эффекты и коморбидность у амбулаторных пациентов с ХОЗЛ / Е.Ю. Гашинова // Укр. пульмонол. журн.–2013. –№2. – С.41–45.

12. Гребеник М. В. Післяінфарктне ремоделювання серця в умовах хронічної бронхіальної обструкції і шляхи його корекції : дис... доктора мед.наук: 14.01.02 // Гребеник Мар'ян Васильович. –Івано-Франківськ, 2008.– 310с.

13. Дворецкий Л.И. Пожилой больной ХОЗЛ: стратегия и тактика бронхолитической терапии / Л.И. Дворецкий // Пульмонология и аллергология. –2006. –№4. –С.13–16.

14. Дзюблик А.Я. Базисное лечение ХОЗЛ: современные направления и будущие перспективы / А.Я. Дзюблик // Здоров'я України. – 2011. – № 7. – С.42–43.

15. Дзюблик А.Я. Обострение ХОЗЛ: современное состояние проблемы / А.Я. Дзюблик, Т.А. Перцева // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 2. – С. 10.

16. Дзюблик А.Я. Обострение хронического обструктивного заболевания легких: современные принципы диагностики и лечения / А.Я. Дзюблик, Я.А.Дзюблик // Укр. пульмонол. журн. –2010.–№1.–С.8.

17. Дядик А.І., Багрій А.Е., Щукина Е.В. і ін. Вживання S-амлодипина в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію і ішемічну хворобу серця // Здоров'я України. – 2008. - № 23–24 – С. 54–55.

18. Задионченко В.С. Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких / В.С. Задионченко // М.: Анахарсис, 2005.- 176с.

19. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В. и др. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких - клинико-патогенетические параллели и возможности терапии // Российский кардиологический журнал. – 2009.- № 6.-С. 62-69.

20. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легки // Кардиология.- 2003.- №9. – С..535.

21. Заліська О.М. Дослідження соціально-економічних аспектів збитковості внаслідок хронічного обструктивного захворювання легень / О.М.Заліська, В. В. Толубаєв // Укр. пульмонол. журн.–2011. –№1. –С.33–36.

22. Затейщиков Д.А., Евдокимова М.А. Бета-адреноблокаторы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место бисопролола // Мед. вестник. – 2005. - № 26.

23. Зелвеян П.А., Ощепкова Е.В. Проблема взаимосвязи синдрома апноэ во сне и артериальной гипертонии // Практикующий врач. –2002. - №2 – С. 28–30.

24. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клин. мед. – 2005. – № 6. – С. 72–76.

25. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология : клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения : дисс. ... доктора мед. наук : 14.00.05 / Кароли Нина Анатольевна. – Саратов, 2007. – 398 с.

26. Клинико-фармакологические основы современной пульмонологии / под. ред. Е.Е. Баженова, В.А. Ахмедова, В.А. Остапенко. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 359 с.

27. Клинико-функциональное состояние и качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких до и после лечения фенспиридом в амбулаторных условиях / С.И. Буторов, И.В. Буторов, Н.И. Бодруг [и др.] // Терапевтический архив.–2008. –№3. –С.24–28.

28. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / Коваленко В.М., Корнацький В.М.- К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», 2011.- 165 с

29. Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф. Особенности фармакотерапии сочетанной патологии у пожилых больных с хронической обструктивной болезнью легких // Consilium medicum. – 2005. – Т.07, №12.

30. Лещенко И.В. Основные направления лечения хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко // Терапевтический архив. –

2007. – № 8. – С. 75–84.

31. Лутай М.І., Лисенко А.Ф., Моїсеєнко О.І. Використання оптичних ізомерів відомих серцево-судинних засобів – дорога до підвищення їх ефективності і переносимості // Укр. кардіол. журн. – 2009. - № 4.

32. Милютин О.В. Роль хронического воспалительного процесса в прогрессировании атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией / О.В. Милютин, Е.Н. Чичерина / Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 43–46.

33. Морозова Т.Е., Захарова В.Л. Місце амлодипіну в кардіологічній практиці // Лікар, що лікує. – 2008. - №2. – С. 14–17.

34. Мостовой Ю.М. Хроническое обструктивное заболевание легких и распространенные болезни сердечно–сосудистой системы : в фокусе внимания – кардиобезопасность / Ю.М. Мостовой // Здоров'я України. – 2009. – № 9/1. – С. 9–10.

35. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Кардиология. 1974; №12(34). С. 55—61.

36. Наказ МОЗ України від 27. 06. 2013 року № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легені»

37. Наказ МОЗ України за № 152 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця” Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» від 02. 03. 2016 року.

38. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертензией //Российский кардиологический журнал. –2000. –№2 (22) –с. 20– 25.

39. Островський М.М., Варунків О.І., Малофій Л.С. Нові можливості

впливу на бронхообструктивний синдром при загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень / // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 14. – С. 116–121. 160

40. Павлов С.В. Состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в процессе антигипертензивной терапии // Автореферат канд.мед.н., Москва, 2013.- 24 с.

41. Распутіна Л. В. Гендерні особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Л.В. Распутіна // Biomedical and biosocial anthropology. – 2013. – № 21. – С.165-169.

42. Середюк В.Н. Хронічне легеневе серце в поєднанні з артеріальною гіпертензією: клініко-патогенетичні особливості та диференційовані підходи до медикаментозної терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / В.Н. Середюк ; Держ. вищ. навч. закл. "Івано-Франк. нац. мед. ун-т". – Івано-Франківськ : Б.В., 2014. – 44 с.

43. Татарский А.Р., Суханова Е.В., Бобков Е. В., Кирюхин А. В. Комбинированная ингаляционная длительная терапия при хронической обструктивной болезни легких растворами ипратропиума бромидом и амброксола у интенсивно курящих пациентов // Пульмонология.—2005.— № 5.- С.102-106.

44. Терещенко С.Н. Бета-блокатори у хворих з відносними протипоказаннями до їх застосування. // Журнал серцева недостатність. -2003.- т.4, № 1 (17) .- С.-. 55 -56.

45. Фещенко Ю.И. Контроль над ХОЗЛ – возможен ли он сегодня? / Ю.И. Фещенко // Здоров'я України.– 2011. – № 1.– С. 1–3.

46. Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 6–8.

47. Фещенко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких// Укр. пульмонол. журн.—2002.— № 1.— С. 5—10.

48. Фещенко Ю.І. Бронхообструктивні захворювання: від стандартних підходів до персоніфікованої медицини / Ю.І. Фещенко // Укр. мед. часопис.– 2015. –№5. –С.6–7.

49. Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання // Нова медицина.— 2005.—№ 1.— С. 18—20.

50. Циганкова Т.І. Рецепторна функція нейтрофільних гранулоцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень / Т.І. Циганкова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 97–98.

51. Цой А.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких – новые успехи в лечении / А.Н. Цой // Материалы Совета экспертов, 14–15 февраля 2009 г., Германия, Берлин, Международный конгресс-центр // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 107–110.

52. Черніх В.П. Фармацевтична енциклопедія. – К.: Моріон, 2005. – С.845.

53. Чернюк Н.В. Зміни цитокінового статусу організму у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з артеріальною гіпертензією / Н.В. Чернюк / Укр. мед. альманах – 2009. – Т. 12, № 4. – С.202–204.

54. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин / Пульмонология. – 2008 – № 2. – С. 5–16.

55. Швайко Л.И. Эволюция взглядов на проблему лечения хронического обструктивного заболевания легких / Л.И. Швайко // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 16.

56. Шмелев Е.И. Современный взгляд на проблему бронхообструктивного синдрома // Здоров'я України.—2006.— № 17.— С. 26—27.

57. Юдина Л.В. Новые возможности улучшения качества диагностики и лечения заболеваний внутренних органов / Л.В. Юдина // Здоров'я України. – 2011. – № 7. – С. 32–33.

58. Яшина Л.А. Результаты мультицентрового исследования шестимесячного применения фенспирида у больных ХОЗЛ / Л.А. Яшина // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 14.

59. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events / S. Mora,

N. Rifai, J.E. Buring, P.M. Ridker // *Circulation*. – 2006. – P. 114 (5). – P.381– 387.

60. Ambrose J.A. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease : an update / J.A. Ambrose, R.S. Barua // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 1 (60). – P. 293–300.

61. Anthonisen 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

62. Campbell–Scherer D. Multimorbidity : a challenge for evidence-based medicine / D. Campbell-Scherer // *Evid. Based Med.* – 2010. – Vol. 15 (6). – P.165–166.

63. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD / W.B. White, G.E. Cooke, P.R. Kowey [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 144 / 3. – P. 758–765

64. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE 2010 Guideline CG101. – Режим доступа:<http://www.nice.org.uk/guidance/cg101>

65. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study / G.E. Caughey, E.N. Ramsay, A.I. Vitry A [et al.] // *J. Epidemiol. Community Health*. – 2010. – Vol. 64 (12). – P. 1036– 1042.

66. COPD and comorbidities/ A. Cavailles, G. Brinchault-Rabin, A. Dixmier [et al.] // *Eur. Resp. Rev.* – 2013.– Vol. 22 (130). – P. 454–75.

67. Decramer M. D. Clinical Trial Design Considerations in Assessing Long-Term Functional Impacts of Tiotropium in COPD The UPLIFT Trial /M.D. Decramer // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 742–750.

68. Diagnosis and management of stable of chronic ob.pul. disease. A clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem,V. Snow, P. Shekelle [et al] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – P. 633–638.

69. Evaluation of correlation of BODE index with health-related quality of life among patients with stable COPD attending a tertiary care hospital / S.K. Sakar, S. Basuthakur, A. Das [et al.] // *Lung India*. – 2015. – Vol. 32 (1). – P.24–8.

70. García-Olmos L., Alberquilla A., Ayala V. et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study // *BMC Fam Pract.*- 2013.- Jan 16; 14:11. Epub 2013 Jan 16.

71. Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation / S.A. Hunt, W.T.Abraham, M.H. Chin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* –2009.–Vol.53(15). –P.1–90.

72. Halpin D. Mortality in COPD : Inevitable or Preventable? Insights from the Cardiovascular Arena. COPD / D. Halpin // *J. of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2008. – Vol. 5 (3). – P. 187–200.

73. Inflammation–induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress / B.R. Clapp, A.D.Hingorani, R.K. Kharbanda [et al.] // *Cardiovasc. Res.* –2004. –Vol.64. –P.172–178.

74. Jiménez-Ruiz CA. "Smoking cessation treatment for COPD smokers : the role of counselling"/ C.A. Jiménez-Ruiz, K.O. Fagerström // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2013. – Vol. 79 (1). – P. 33–37.

75. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187

76. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Gelermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] / *Lancet.* – 1992.– Vol. 340. – P. 1111–1115.

77. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia/ G.E.Caughey, A.I. Vitry, A.L. Gilbert et al. // *BMC Public Health.* –2008. –Vol.8. –P. 221.

78. Pulmonary microvascular blood flow in chronic obstructive pulmonary disorder and emphysema The MESA COPD study / K. Hueper, J. Vogel-Claussen, M.A. Parikh [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192 (5). – P. 570–80. – doi: 10.1164/rccm.201411–2120 OC.

79. Rosengren A, Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 962–9

80. The validity of the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in general practice / L. Sichletidis, D.Chloros, D. Spyrtos [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2007. – Vol. 16 (2). – P. 82–88.

81. WHO Model Prescribing information, Drugs used in bacterial infection //WHO. – Geneva, Switzerland, 2002.