

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК 616.12-008.46+616.24-007.272-008]-036.12-085

Кулібаба Віктор Сергійович

**Аспекти перебігу та лікування хронічної серцевої
недостатності у пацієнтів хворих на хронічне
обструктивне захворювання легень**

14.01.02- внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Деміхова Надія Володимирівна,
доктор медичних наук,
доцент кафедри сімейної медицини

Суми – 2016

Перелік умовних скорочень

- АГ – артеріальна гіпертензія
АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент
ББ – β -блокатори
БРА – блокатори ренін ангіотензину
ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я
ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка
GOLD – глобальна ініціатива по ХОЗЛ
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
Ехо КГ – ехокардіографія
ІХС – ішемічна хвороба серця
ЛП – ліве передсердя
ЛШ – лівий шлуночок
НУНА – класифікація Нью-Йоркської Асоціації Серця
ОГК – органи грудної клітини
ПШ – правий шлуночок
ПП- праве передсердя
РААС – ренін – ангіотензин-альдостеронова система
САТ – систолічний артеріальний тиск
САС – симпатоадреналова система
СН – серцева недостатність
ФЗД – функція зовнішнього дихання
ФК – функціональний клас
ХОЗЛ- хронічне обструктивне захворювання легень
ХСН – хронічна серцева недостатність
ШОКС – шкала оцінки клінічного стану

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	2
ЗМІСТ.....	3
ВСТУП. АКТУАЛЬНІСТЬ	4
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури. Аспекти лікування хворих на ХСН та ХОЗЛ	
1.1. Погляд на ХОЗЛ як на проблему що наростає.....	8
1.2. Хронічна серцева недостатність як одна з найголовніших проблем медицини.....	10
1.3. Поєднання патологій.....	12
1.4. Вплив препаратів.....	13
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Матеріали і методи дослідження.....	20
2.2. Методи дослідження.....	20
2.3. Клінічна характеристика досліджуваних хворих.....	23
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	
3.1. Результати досліджень у пацієнтів хворих на ХОЗЛ та ХСН.....	31
3.2. Показники артеріального тиску.....	31
3.3. Рівні холестерину у пацієнтів хворих на ХОЗЛ та ХСН.....	32
3.4. Розгляд результатів спірометрії.....	33
3.5. Якість життя пацієнтів хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з хронічною серцевою недостатністю.....	35
ВИСНОВКИ	36
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	38

ВСТУП

Актуальність

Людство знаходиться на етапі нової науково-технічної революції, але на нас підстерігають старі та оновлені проблеми. Які саме?

Ми всі в причетні не тільки до науково-технічної революції, а й до забруднення навколишнього середовища, повітря, знищення тварин та зелених насаджень. І кожен повинен пам'ятати, що доведеться сплатити за це свою ціну, можливо в більшій мірі нашим дітям та онукам.

На сьогодні все більше людей становляться «дітьми міст», оскільки урбанізація є невід'ємною частиною нового світу. Але міське середовище для людей є штучним і відірваним від природного, в якому тисячоліттями проходило їх життя та еволюція в стані рівноваги і стабільної біологічної цілісності. Деградоване сучасне середовище виявляє комплексну шкідливу дію на здоров'я населення внаслідок забруднення атмосферного повітря, дефіциту сонячного світла, води, а також стресових факторів, зумовлених напруженим ритмом життя, перенаселенням, недостатністю зелених насаджень, шкідливими соціальними звичками тощо.

Приблизно 5,5 мільйонів людей у всьому світі щороку помирають передчасно через забруднення повітря, про це йдеться в доповіді, представленій на зборах Американської асоціації з просування науки за 2015 рік. За деякими даними, в Китаї близько 1,6 мільйонів смертей щорічно пов'язано з забрудненням повітря; в Індії цей показник сягає 1,3 мільйонів.

Згідно з матеріалами міністерства охорони оточуючого середовища Китаю, яке посилається на матеріали супутниковий досліджень, влітку-восени 2015 року хмара густого смогу вкривала територію в 660 тис. км² в регіоні Пекін-Тяньцзінь-Хебей, на цій території знаходиться близько 30 міст.

Відповідно до матеріалів, в ряді місцевостей вміст атмосферних поллютантів перевищував допустимі Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я (ВООЗ) норми в 25 разів [87].

Нажаль, це лише верхівка айсберга. В даний момент всі повинні розуміти, що через деякий час кожна столиця буде виглядати так, як виглядав Пекін влітку-восени 2015р.

На сьогодні можна стверджувати про небезпеку значного і неухильного росту респіраторної патології серед населення нашої планети.

Однією із тяжких патологій дихальної системи, які провокуються негативними впливами техносфери є хронічний обструктивний бронхіт та хронічна астма з фіксованою бронхообструкцією, що згідно з МКХ-10 розглядається як одна нозологічна форма – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [89]. До факторів ризику щодо розвитку цього захворювання відносять безліч причин, і серед них – забруднення атмосфери хімічними та фізичними реагентами, а також неухильно зростаюча «епідемія» тютюнопаління. Відповідно до прогностичних матеріалів «Вивчення загальних збитків від захворювань» ХОЗЛ, що знаходився на шостому місці серед причин смерті у 1990 році, до 2020 року (за іншими матеріалами – до 2030 року) вийде на 3, а за деякими даними – на 2 позицію серед причин смертності [89,83].

Ще однією надзвичайно тяжкою патологією, яка турбує сучасну медицину, є хронічна серцева недостатність (ХСН). Її поширеність в популяції становить 1-2% [74]. Декотрі джерела стверджують, що до 62% хворих старшої вікової групи з ХОЗЛ мають в анамнезі також ХСН [69,80]. Отже виникає необхідність лікування одночасно обох патологій, що являє собою доволі складну задачу, адже дія препаратів для лікування цих захворювань має негативні ефекти один на одного, тому постає питання щодо найбільш ефективної та безпечної схеми протидії захворюванню.

Одними з найефективніших препаратів для лікування ХСН можна вважати такі групи препаратів як: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), β -блокатори, сечогінні та інші. Відповідно до сучасних стандартів лікування ХОЗЛ в Україні, не рекомендується застосування деяких

із цих груп препаратів у хворих на ХОЗЛ та ХСН [61]. Вважається, що ці препарати можуть погіршити стан хворих, але чи це справді так?

Мета

Визначити можливість та рамки використання певних груп препаратів у пацієнтів, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутньою хронічною серцевою недостатністю на основі клінічних даних та спостережень за пацієнтами.

Задачі дослідження

1. Оцінити вплив різних груп антиішемічних препаратів на легеневу систему та загальний стан пацієнтів.
2. Оцінити застосування деяких груп антиішемічних препаратів (β -блокатори, ІАПФ) у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ХСН.
3. Оцінити безпеку застосування β -блокаторів та ІАПФ у пацієнтів, хворих на ХОЗЛ та ХСН.

Об'єкт дослідження

Пацієнти, хворі на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю.

Наукова новизна

Вивчено особливості стану пацієнтів з ХОЗЛ та ХСН. Розроблено диференційований підхід до лікування хворих з таким поєднанням патологій.

Особистий внесок здобувача

Автор проаналізував та систематизував великий прошарок літератури відповідно теми. Було проведено відбір та обстеження пацієнтів з даною патологією в динаміці їх лікування різними групами антиішемічних препаратів.

Автором було здійснено узагальнення та аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, статистично оброблені, інтерпретовані та узагальнені результати, сформовані висновки та практичні рекомендації.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Аспекти лікування хворих на ХСН та ХОЗЛ

1.1. Погляд на ХОЗЛ як проблему що наростає

Як відомо із джерел, ХОЗЛ – захворювання, що характеризується не повністю зворотним обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке зазвичай прогресує і пов'язане з запальною відповіддю легень на шкідливі подразники (частки пилу, гази, інші агресивні агенти, в тому числі і тютюновий дим) [79,89].

Хронічне обструктивне захворювання легень є не окремим конкретним захворюванням, а збірним поняттям, використовуваним для опису хронічних захворювань легень, обмежуючих повітряний потік до легень. Найбільш відомі терміни «хронічний бронхіт» та «емфізема» більше не використовуються, наданий момент вони включені до поняття ХОЗЛ. (данні ВООЗ) [89].

За спостереженням медиків різних країн в останній час відмічено неухильне зростання кількості людей хворих на хронічний обструктивний бронхіт та хронічну астму з фіксованою бронхообструкцією (за деякими авторами), які згідно з МКХ – 10 розглядаються як одна нозологічна форма – ХОЗЛ [79, 80,89].

А згідно з прогнозами ВООЗ, до 2030 р. ХОЗЛ стане третьою за частотою причиною смерті в світі.

По даним отриманими ВООЗ у 2004р. на момент дослідження 64 мільйони чоловік в світі хворіли на цю патологію, і 3 мільйони померли від неї у 2005р., що склало 5% смертності у всьому світі. Дана патологія діагностовано у 6% населення Європи. В Україні щороку від ХОЗЛ помирає не менше ніж 41,2 людини на 100 000 населення, це більше ніж смертність від БА чи пневмоній.

Одним із значних факторів що зумовлює важливість ХОЗЛ, також є висока вартість лікування цієї патології як для системи охорони здоров'я так і для суспільства в цілому: так в економічно розвинутих країнах загострення ХОЗЛ асоціюється з суттєвими матеріальними витратами. В Європейському Союзі затрати системи охорони здоров'я, пов'язані з ХОЗЛ, складають близько 38,6 мільярдів євро.

На сьогодні у всьому світі ХОЗЛ входить в перелік 20 основних причин втрати років здорового життя (показник DALY визначають як суму років, втрачених через передчасну смертність, і років життя в стані непрацездатності, стандартизованих по ступеню) [29, 50, 51, 60]

ХОЗЛ це одна з патологій котрим можливо запобігти та лікувати.

Захворювання має хвилеподібний перебіг, загострення можуть маскуватися під протікання грипу та інших респіраторних інфекцій.

У розвитку ХОЗЛ грають роль як екзогенні так і ендогенні чинники.

До таких чинників відносять:

- тютюнопаління (як активне так і пасивне);
- вік (захворювання більш характерне для пацієнтів старше 45);
- забруднене повітря летючими агресивними агентами (полютантами);
- стать (частіше хворіють чоловіки);
- вплив соціально побутових та професійних умов;
- захворювання носоглотки;
- часті ГРВЗ, бронхіти, пневмонії;
- несприятливий клімат;
- алергії;
- генетичні чинники.

Розвиток обструктивного синдрому (порушення прохідності та дренажної функції бронхів) є наслідком дії поєднаних чинників:

- спазму 9иттєвій99огічн м'язів бронхів;

- метаплазія епітелію з циліндричного в багат шаровий плоский і його гіперплазія;
- гіперсекреція слизу;
- запального набряку та інфільтрації слизової оболонки;
- порушення синтезу сурфактанта;
- колапсу дрібних бронхів і облітерації бронхіол;
- алергійних змін у слизовій оболонці;

Клінічно проявляється:

- Хронічний кашель;
- Виділення невеликої кількості мокротиння;
- Задишка, має прогресуючий перебіг, експіраторного характеру;
- На пізніх етапах – бочкоподібна грудна клітина;
- Застійні явища з боку серцево-судинної системи;

В той же час, окрім ХОЗЛ, істотний вплив на організм пацієнтів має патологія серцево-судинної системи що знаходиться на першому місці серед причин смертності у світі. [1, 2, 57, 69]

1.2. Хронічна Серцева Недостатність як одна з найголовніших проблем медицини

Але не тільки ХОЗЛ є проблемою для сьогодення медиків, іншою надзвичайно небезпечною медико-соціальною проблемою залишається ХСН

Вона являє собою найвагомішу патологію серцево-судинної системи.

Згідно з статистичними даними різних європейських країн, поширеність ХСН серед населення сягає від 1,5 до 5,5%, зростаючи пропорційно віку. У осіб віком понад 70 років, може становити 10-15% відсотків.

Лікування даної патології потребує значних коштів як від пацієнтів так і від бюджету країни, так в розвинених країнах ця цифра може становити 1-2% від загальних витрат на медичний сектор. [74]

СН це форма порушення кровообігу, коли насосна функція серця не відповідає потребам організму.

ХСН – складний клінічний синдром, викликаний структурними чи функціональними порушеннями наповнення шлуночків чи викиду крові (АССF/АНА, 2013) [81]

Причини серцевої недостатності(АССF/АНА, 2013):

- Дилатаційна кардіоміопатія (ідіоматична, сімейна);
- Ендокринні кардіоміопатії (діабетична, гіпертиреоїдна, ожиріння);
- Токсичні кардіоміопатії (алкогольна, кокаїнова, хімотерапевтична);
- Запальні кардіоміопатії (міокардити, сполучнотканині захворювання, СНІД, хвороба Чагаса);
- Інші (тахіаритмічна, післяродова, перегрузка залізом, амілоїдоз, саркоїдоз, стресова (Токоцубо));

Патогенетично проявляється:

- Порушенням серцевої функції: легеневого капілярного тиску, альвеоло-капілярної дифузії газів;
- Порушення периферичного кровообігу нирок та м'зів;
- Активації нейроендокринної системи: катехоламіни ангіотензин2, альдостероннатрійуретичний пептид.

Клінічні прояви патології:

- Втолюваність;
- Задишка;
- Кашель;
- Втрата свідомості;
- Серцебиття;
- Ортопноє;
- Ціаноз;
- Вологі хрипи в легенях;

- Гепатомегалія;
- набряки ніг;

Ця патологія спостерігається не менше ніж у 1,5 – 2% населення планети.

1.3. Поєднання патологій

Поєднання вищезазначених патологій у практиці лікаря не є рідкістю, а є повсякденною проблемою яка ускладнює лікування та значно погіршує подальший прогноз. [14,23, 24,52].

Хронічне обструктивне захворювання легень та хронічна серцева недостатність, є патологіями які зустрічаються у значній кількості пацієнтів по всьому світі. Так наприклад 14 мільйонів жителів США хворіють на ХОЗЛ, та ще більше 5 мільйонів на хронічну серцеву недостатність.

Під час лікування серцевої недостатності виділяють декілька важливих задач:

- Припинення розвитку симптоматичної ХСН (для I стадії);
- Запобігання симптомам ХСН (для II – А – III);
- Сповільнення прогресування захворювання шляхом захисту серця та органів мішеней;
- Зменшення госпіталізацій та затрат (I- III);
- Поліпшення прогнозу (для I – III);

Для рішення поставлених задач використовуються медикаментозні та не медикаментозні методи та засоби лікування.

Серед медикаментозних методів рішення даної проблеми можна виділити декілька груп препаратів:

- Препарати що довели свою ефективність при захворюваності та зниженні смертності на ХСН.

- Препарати, що не мають впливу на прогноз ХСН, але які впливають на пацієнта в деяких клінічних варіантах.

До препаратів що використовуються при ХСН відносяться – інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, івабрандин, селективні бета адрено блокатори. [14,23,25,81,55].

1.4. Вплив препаратів

ІАПФ повинні обов'язково (окрім випадків непереносимості) застосовуватися у всіх хворих з ХСН та систолічною дизфункцією лівого шлуночка.

Механізм дії ІАПФ полягає у пригніченні АПФ і в одночас стимулює розщеплення брадикініну до неактивних фрагментів. Наслідком зниження концентрації ангіотензину II у циркуляторному руслі й тканинах є пригнічення низки спричинюваних ним ефектів.

Найважливішою клінічною властивістю ІАПФ є їх здатність покращувати клінічний прогноз хворих із ХСН. (поліпшення виживання хворих, зниження ризику повторних коронарних подій).

Також до властивостей ІАПФ крім нормалізації тиску можна віднести відновлення порушеної функції ендотелію, зменшення тиску в легеневій артерії, зменшення вазоконстрикції, обмеження облітерації дихальних шляхів, зниження активності запальних процесів.

Але у пацієнтів хворих на ХОЗЛ, при використанні ІАПФ виникають проблеми пов'язані з побічною дією цієї групи препаратів, а саме сухим кашлем.

Кашель не продуктивний, пов'язаний із підвищенням концентрації брадикініну та деяких інших вазо активних субстанцій у бронхах і спостерігається у 5-10% хворих.

Слід пам'ятати, що наявність бронхообструктивних захворювань не є фактором ризику такого кашлю, оскільки ІАПФ не мають бронхообструктивного ефекту. А вираженість кашлю є 14иттєвій1414огі.

Хоча кашель у даних пацієнтів не пов'язаний з бронхообструкцією, але може суттєво погіршити якість життя хворих з ХОЗЛ, а в ряді випадків може помилково розцінюватися як загострення захворювання. Найменшою мірою таку побічну дію, як сухий кашель, порівняно з іншими препаратами цієї групи має лізіноприл – 1,6%, так еналаприл - 7%, каптоприл 5,1, периндоприл – 2,2%, (Yesil S et al., 1994)

З огляду на винятково важливе (з позиції впливу на клінічній прогноз ХСН) значення лікування ІАПФ, слід рекомендувати хворим їх прийом у разі, якщо кашель помірний і не значно турбує пацієнта (що рідко буває у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень).

Серед групи препаратів ІАПФ перевагу потрібно віддавати тим, 14иттєвій1414о найменшу схильність до побічних ефектів, а особливо звернути увагу на лізіноприл.

При відчутті значного дискомфорту, спричиненого кашлем, ІАПФ має бути замінено на АРА II або іншу групу препаратів. [31,32,54,68]

Бета адреноблокатори.

Ще однією групою препаратів що використовуються при лікуванні серцевої недостатності це препарати групи **β -адреноблокаторів**.

В-адреноблокатори мають призначатися усім хворим (окрім випадків протипоказань та непереносимості) з ХСН II-IV ФК, зумовленою ІХС, ДКМП або артеріальною гіпертензією, які перебувають на підтримуючому лікуванні ІАПФ і діуретином та мають стабільну гемодинаміку.

Сформульована сучасна доктрина використання ББ при ХСН ґрунтується на майже 30-річному досвіді відповідних експериментальних та клінічних пілотних досліджень і мотивована результатами широко відомих багато центрових досліджень – US CarvedilolHeartFailureProgram (USCP,

1996), CIBIS-II (1999), Merit-HF (1999) та COPERNICUS (2001), що охопили загалом понад 10 000 хворих.

Використання ББ що використовувалися у даних дослідженнях (карведілолу, бісопрололу та 15иттєвій15 форми метапрололу сукцинату) приводило до до зниження (статистично високо достовірного) частоти летальних наслідків за період на 34 – 65%, випадків раптової смерті – на 41 – 56% порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо.

Механізм терапевтичного ефекту ББ при ХСН.

У хворих з ХСН ББ чинять терапевтичну дію внаслідок нейтралізації низки патогенних ефектів, спричинюваних перманентно існуючою гіпернорадреналінемією. Ключовими механізмами впливу ББ на кардіоміоцити 15иттєвій1515огічно міокарда є усунення перевантаження кардіоміоцитів Ca^{2+} і збільшення тривалості діастолі.

Але одним із протипоказань до застосування цієї групи препаратів є бронхообструктивний синдром.

Під час досліджень, було виявлено декілька повідомлень про гострий бронхоспазм після прийому ББ, що призвело до виключення пацієнтів з коморбідною кардіореспіраторною патологією із великих досліджень по вивченню дії даної групи препаратів.

Традиційно вважається що бета блокатори протипоказані при ХОЗЛ через бронхоконстрикторні властивості та конкуренцію з β_2 -агоністами. Цим пояснюється той факт, що багато лікарів уникають призначення цієї групи препаратів хворим з ХОЗЛ. Аналіз частоти й причин смертельних випадків в дослідженні VALIANT (14700 пацієнтів, валсартан в порівнянні з каптоприлом після гострого інфаркту міокарду) показав що при майже однакових показниках ФВ ЛЖ (34 і 35%) пацієнти з ХОЗЛ в порівнянні з пацієнтами без ХОЗЛ характеризувалися більш високими показниками летальності від будь яких причин серцево-судинної смертності.

При призначенні ББ виникає блокада не тільки β_1 -адренорецепторів котрі обумовлюють антигіпертензивний та кардіопротекторний ефект, в той час дія на β_2 -адренорецептори призводить до спазму малих і середніх бронхів. Дозу препарату котра викличе бронхоспазм майже неможливо передбачити.

Деякі автори відмічають різницю в короткострокових та довгострокових ефектах ББ. Так з початку прийому відмічено збільшення гіперреактивності з боку дихальної системи, що нівелюється при їх довгостроковому прийомі. В той же час високо селективні β_1 блокатори такі як атенолол та метапролол, котрі мають селективність до β_1 рецепторів більшу ніж 20 разів ніж до β_2 рецепторів, з менше шансів викликати бронхоспазм. В результаті досліджень встановлено що однократний чи довготривалий прийом препаратів цієї групи не призводить до значного зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду.

На даний час є вагомі докази, що використання ББ знижує смертність хворих на ХОЗЛ з перенесеним інфарктом в анамнезі.

Існують також докази що використання бета блокаторів зменшує ризик загострень та покращує виживання пацієнтів. Так в одному з досліджень в котрому приймало участь 2230 хворих на ХОЗЛ було показано що постійний прийом ББ знижує ризик загострень та летальних випадків на 27 і 30% відповідно.

В той же час одне із нещодавніх досліджень показало що ББ знижують виживаємість у кисневозалежних пацієнтів із ХОЗЛ. Аналогічні данні було отримано в більш ранніх рандомізованих дослідженнях.

У 2002 році було опубліковані результати метаналізу 19 плацебо – контрольованих досліджень, що дозволило зробити висновок про безпеку кардіоселективних ББ в осіб із ХОЗЛ.

Проте в погоджувальному документі щодо застосування ББ у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (2004р.) зазначено, що вони можуть викликати життєвозагрозливе підвищення опору дихальних шляхів.

Бісопролол, метопролола сукцинат уповільненої дії, карваділол та небівалол достовірно зменшують ризик як раптової смерті так і смерті від прогресування ХСН. Знижує частоту госпіталізацій та смерті хворих на ХСН.

Серед кардіоселективних ББ, бісопролол має найменший вплив на легеневу функцію у пацієнтів з ХОЗЛ.

Дослідження доводять що прийом бісопрола при поєднанні ХСН та ХОЗЛ знижувало ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за першу секунду), але без негативних наслідків, тому бісопролол прийнято вважати найбільш безпечним ББ при ХОЗЛ [5]. Але на даний момент не вивчена безпека початку терапії бета блокаторів в період загострення ХОЗЛ, у зв'язку з чим ББ не повинні призначатися під час загострень ХОЗЛ.

В цілому можна сказати що терапія селективними β_1 блокаторами викликає суттєвий вплив на виживання пацієнтів з ХСН, а наявність у пацієнтів ХОЗЛ є основною причиною чому ці пацієнти не отримують лікування в повній мірі. Терапію селективними бета блокаторами можна вважати безпечною у пацієнтів з поєднаними СН та ХОЗЛ. Позитивний вплив від прийому селективних β_1 блокаторів при ХСН перевищує будь який ризик пов'язаний з терапією, навіть у пацієнтів з ХОЗЛ.

Тобто кардіоселективні ББ, такі як метапролол, бісопролол та небівалол можуть використовуватися в терапії пацієнтів з ХСН та супутнім ХОЗЛ, але їх призначення повинно проводитися під контролем ЕКГ та бронхіальної прохідності, , при зниженні якої препарат повинен бути відміненим [28,42,54,68].

Блокатори рецепторів ангіотензину II

Наступна група препаратів це **блокатори рецепторів ангіотензину II**

При необхідності блокади ренін-ангеотензинової системи БРА можуть бути кращою альтернативою за препарати інших груп, оскільки позбавлені основних побічних ефектів інших груп препаратів –ІАПФ та бета блокаторів, а саме кашлю та бронхоспазму. Але існують данні що не всі препарати даної

групи позбавлені ІАПФ-пов'язаних побічних ефектів. Так наприклад лозартан може викликати кашель аж у 25% випадків.

В сучасних рекомендаціях деяких країн відображається лише дія 3 БРА, а саме кандісартана, валсартана та лозартана котрі використовуються при ХСН при непереносимості ІАПФ.

Одне із німецьких досліджень довело гарну переносимість пацієнтів на препарати БРА для групи хворих на ХОЗЛ III – IV стадії, хоча поліпшення роботи дихальних м'язів або переносимість фізичних навантажень не відмічається. Аналіз даних отриманих від досліджень проведених в Канаді дали результати згідно яких можна стверджувати що сартани дають більші шанси на довший термін життя при поєднанні серцево судинної з респіраторною патологією, особливо при додатковому засосуванні статинів.

В цілому базуючись на не чисельних дослідженнях що проводились можна стверджувати про безпечність використання блокаторів рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з ХСН поєднаної з ХОЗЛ. [33, 52, 55, 82]

Івабрандин

Дослідження продемонстрували прямий взаємозв'язок між підвищенням ЧСС та загальною кардіальною смертністю, особливо у пацієнтів зі стабільною ІХС.

Івабрандин – селективний блокатор F – каналів (If-токів) в клітинах синусового вузла, зменшуючий ЧСС без інших гемодинамічних ефектів. При істиній непереносимості бета блокаторів, саме івабрандин є препаратом вибору у пацієнтів при ХСН з фракцією викиду лівого шлуночка менше 40% і чсс більше 70 уд/18в.. Препарат продемонстрував позитивний ефект на зниження захворюваності та смертності у данної групи пацієнтів. Вчасності відмічено зниження смертност

і на 18%. Ризик госпіталізації в наслідок загострення знизився на 25%, включаючи повторні госпіталізації, що робить лікування даним препаратом економічно доцільним.

Багатоціліве обсерваційне дослідження RYTHMOS продемонструвало у пацієнтів з поєднаною патологією ХСН+ХОЗЛ схильність до тахікардії.

Таким чином підсумку можна дати оцінку, що івабрандин повинен використовуватися у пацієнтів з ХСН II-IV 19в., з фракцією викиду лівого шлуночка менше 40% для зниження ризику суми смертей та госпіталізацій через ХСН з ЧСС більше 70 уд/19в., при непереносності ББ, а також у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду. [81,32, 49, 51, 54]

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали та методи дослідження

Робота виконана у Сумському Державному Університеті на клінічній базі кафедри сімейної медицини (керівник – доцент кафедри сімейної медицини, доктор медичних наук Деміхова Н.В.).

В умовах пульмонологічного відділення Сумської Обласної Клінічної Лікарні та терапевтичного відділення Липово-Долинської Центральної Районної Лікарні обстежено 80 пацієнтів хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутньою хронічною серцевою недостатністю.

Дослідження проводилось одним із методів аналітичного дослідження, а саме за допомогою Cohort study (когортне дослідження).

Пацієнти були розділені на 3 групи. Першу групу склали пацієнти у котрих для лікування ХСН застосовувались β -блокатори (16 пацієнтів), до другої групи увійшли пацієнти у котрих використовувались ІАПФ (34 пацієнти), третю, порівняльну групу склали пацієнти у котрих застосовувались інші групи препаратів для лікування ХСН (блокатори кальцієвих каналів, блокатори рецепторів ангіотензину II, сечогінні, івабрандин, та комбінації цих препаратів)(30 пацієнтів). Пацієнти всіх груп приймали вказані препарати не менше ніж на протязі 3 місяців.

2.2. Методи дослідження.

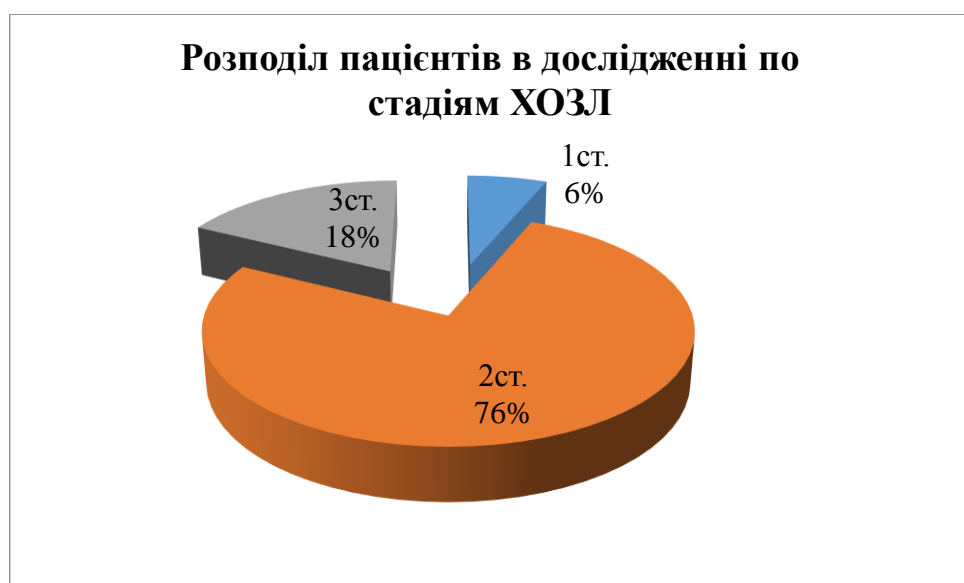
1. Було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг (скарги на задишку, кашель, болі в області серця, симптоми серцевої недостатності, вираженість скарг, тривалість, зв'язок з фізичним навантаженням, ефективність використовуваних пацієнтом лікарських засобів), даних анамнезу (тривалість захворювання на хронічне обструктивне захворювання легень та хронічну серцеву недостатність, сімейний анамнез, інформація про перенесені та супутні захворювання)

2. Фізикальне обстеження, котре включало в себе: оцінювання загального стану пацієнта, вимір систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ/ДАТ) на 2 руках сидячи за стандартною методикою, також визначали частоту серцевих скорочень, частоту дихання.

3. Діагноз ХОЗЛ встановлювався на основі наказу МОЗ України №128 від 12.03.07 [61] та стандартів GOLD (Глобальної ініціативи по хронічному захворюванню легень)[79, 26], базується на анамнестичних даних, клінічних аналізах, рентгенографії ОГК, ЕКГ, спірометрії (вивчення ФЗД) (таб. 1.) (мал. 1).

Таб. 1. Розподіл пацієнтів по стадіях захворювання.

Стадія ХОЗЛ	Загальна група пацієнтів	Група 1	Група 2	Група 3
I ст.	5	1	2	2
II ст.	61	12	26	23
III ст.	14	3	6	5



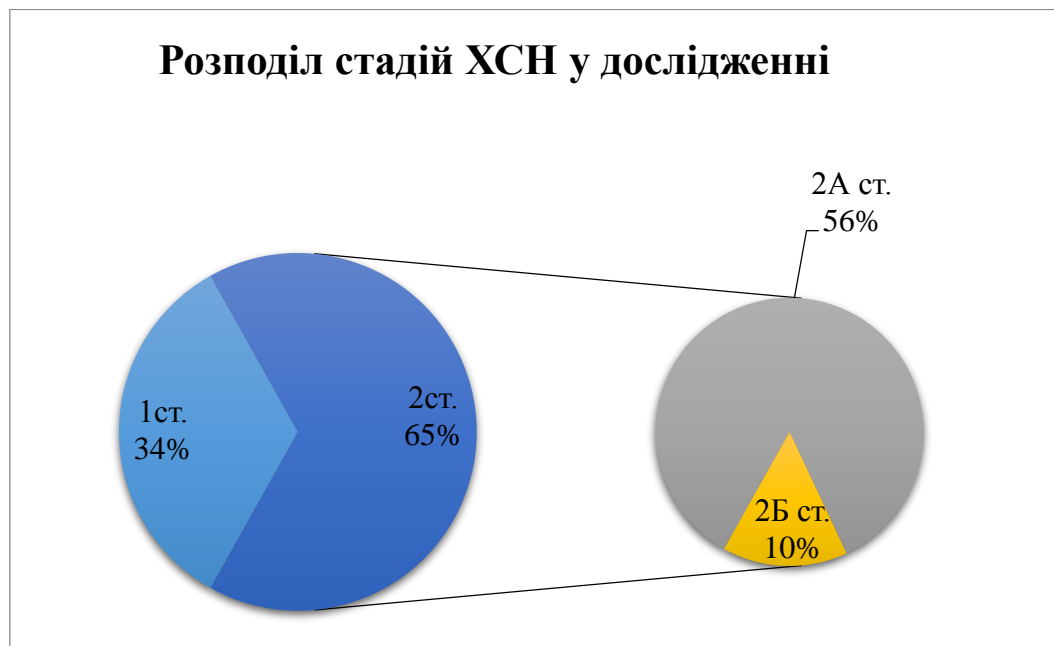
Мал. 1. Стадії ХОЗЛ.

В дослідженні не досліджувались пацієнти з четвертою стадією ХОЗЛ, оскільки такі пацієнти можуть знаходитися лише в палатах або блоках інтенсивної терапії.

4. Стан пацієнтів з ХСН оцінювали згідно шкали кліні., стану хворих на ХСН – ШОКС (таб. 2)(мал. 2). Функціональний клас пацієнтів з ХСН встановлювався відповідно до класифікації ОССН за 2002 рік.[33]

Таб. 2. Розподіл пацієнтів по стадіях ХСН.

Стадія ХСН	Загальна група пацієнтів	Група1	Група2	Група3
1 ст.	27	14	12	11
2А ст.	45	11	18	16
2Б ст.	8	1	4	3



Мал.2 Відсотковий розподіл стадій ХСН у дослідженні.

В цьому дослідженні не приймали участь пацієнти з III, кінцевою стадії ХСН, через важкість стану і необхідність лікування в спеціальних умовах.

5. Дослідження функції зовнішнього дихання проводилося за допомогою апарата спірометрії СМП-21/01-Р-Д (Росія). Визначали ряд показників, такі як: ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за 1 секунду), ФЖЕЛ (форсовану життєву ємність легень), індекс Тіфно ОФВ1/ФЖЕЛ, ДО, ПОШ вид. Ступінь задишки визначали за шкалами GOLD від 2006 року. [26]

6. Якість життя пацієнтів визначали за допомогою опитувальника для хворих з респіраторними захворюваннями госпіталю Святого Георгія (St. George`s Respiratoryb Questionnaire, SGRQ by P.W. Jones), котрий складається з 17 питань, котрі зведено в 3 частини (в 2.2). Розрахунок сумарного балу здійснюється по 100 бальній шкалі. Зміни показників на 4 и більше бали вважається статистично значимими.

Статистичний аналіз з метою порівняння 2-х груп пацієнтів проведено за допомогою статистичного пакета «statistika» та Exel XP для Windows на персональному комп'ютері. Результати представлені як $M \pm m$, де M є середнім значенням показника, m – середня похибка, у якості порогу достовірності прийнято (p), що $\leq 0,05$. Достовірність різниці результатів (t) оцінювано за критерієм Ст'юдента.

2.3. Клінічна характеристика пацієнтів хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН.

Встановлення діагнозу у пацієнтів відбувалося спираючись на основні скарги пацієнтів, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження, інструментальні та лабораторні методи дослідження (таб.3).

Внаслідок накопичення матеріалів пацієнтів вдалося розділити на 3 клінічні групи, згідно того лікування що застосовувалось. До першої групи було віднесено пацієнтів у лікуванні котрих лікарі застосовували бета-

блокатори. Другу групу склали пацієнти в лікуванні котрих використовували ІАПФ. До третьої групи, котру можна вважати порівняльною, було віднесено пацієнтів у котрих застосовувались інші групи препаратів для лікування ХСН. В третьої групи застосовувались препарати що не мають клінічно значимого негативного впливу на легеневу систему хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Також для подальшої дослідницької роботи обраховувались дані загальної вибірки пацієнтів котрі приймали участь в дослідженні.

- Загальна група пацієнтів;
- Група 1- Пацієнти у котрих застосовувались бета-блокатори;
- Група 2- Пацієнти у котрих застосовувались ІАПФ;
- Група 3- Пацієнти у котрих застосовувались інші групи препаратів.

Таб. 3. Зведена таблиця даних.

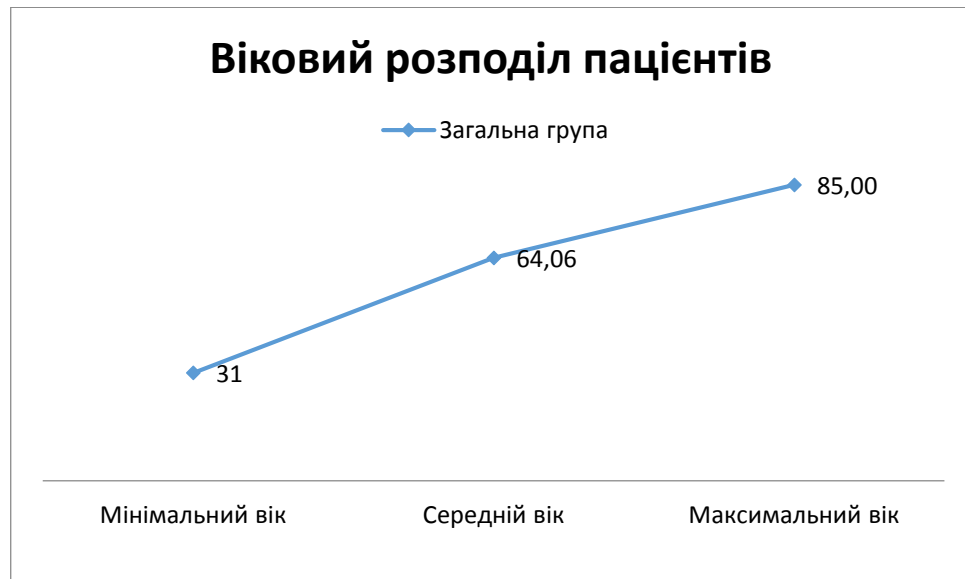
Основні Характеристики		Загальна група пацієнтів	Група 1	Група 2	Група 3
Число пацієнтів		n=80	n=16	n=34	n=30
Стать	Ч	56 (70%)	7 (43,75%)	26 (76,5%)	23 (76,7%)
	Ж	24 (30%)	9 (56,25%)	8 (23,5%)	7 (23,3%)
Вік, роки		63,8 ± 1,12	61,9 ± 2,9	64,3 ± 1,7	64,7 ± 1,8
Середня кількість ліжкоднів		11,6 ± 0,25	11,63 ± 0,72*	11,6 ± 0,35*	11,7 ± 0,36
Сума ліжкоднів		933	186	395	352
ХОЗЛ	I ст.	5 (6%)	1 (6,25%)	2 (5,9%)	2 (6,7%)
	II ст.	61 (76%)	12 (75%)	26 (76,46%)	23 (76,6%)
	III ст.	14 (18%)	3 (18,75)	6 (17,64%)	5 (16,7%)
Тривалість захворювання на ХОЗЛ		9,6 ± 0,41	11,5 ± 0,42*	9,05 ± 0,62*	9,6 ± 0,68
ХСН	1 ст.	27 (33,75%)	4 (25%)	12 (35,3%)	11 (36,7%)
	2А ст.	8 (10%)	11 (68,75%)	18 (52,8%)	16 (53,3%)
	2Б ст.	45 (56,25%)	1 (6,25%)	4 (11,9%)	3 (10%)
	3 ст.	-	-	-	-

Тривалість захворювання на ХСН		10,2 ± 0,41	11,5 ± 0,93*	9,55 ± 0,58*	10,3 ± 0,73
ЛН	0 ст.	11 (14%)	1 (6,25%)	5 (15%)	5 (17%)
	1 ст.	13 (16%)	2 (12,5%)	5 (15%)	6 (20%)
	2 ст.	39 (49%)	7 (43,75%)	17 (50%)	15 (50%)
	3 ст.	17 (21%)	6 (37,5%)	7 (20%)	4 (13%)
САТ, мм рт., ст.		144,94 ± 2,3	140,94 ± 4,2	140,88 ± 3,2	151,9 ± 5
ДАТ, мм рт., ст.		90,75 ± 1,3	88,13 ± 2,6	89,12 ± 2	94 ± 2,1
ОФВ1, мл/с		1989,65 ± 66	1922,67 ± 124	1843,23 ± 106	1947,14 ± 113
ФЖЄЛ, мл/с		2714,05 ± 102,3	2790 ± 201,5	2585,48 ± 162	3210 ± 172

Примітка: різниця показників достовірна, $p < 0,05^*$.

Проводячи підбір пацієнтів, для коректності було використано наступні критерії виключення, які відносились до стану дихальної системи: ХОЗЛ IV ст., бронхіальна астма, гострі респіраторні захворювання в період дослідження, тяжка комбінована серцево-легенева недостатність. З боку серцевої системи : гострий інфаркт міокарда, гостра серцево-судинна недостатність, нестабільна стенокардія, перенесені кардіохірургічні втручання, значимі ураження клапанів серця, злякисна гіпертензія. Також не було включено в дослідження пацієнтів з автоімунними захворюваннями, печінковою недостатністю, злякисними захворюваннями.

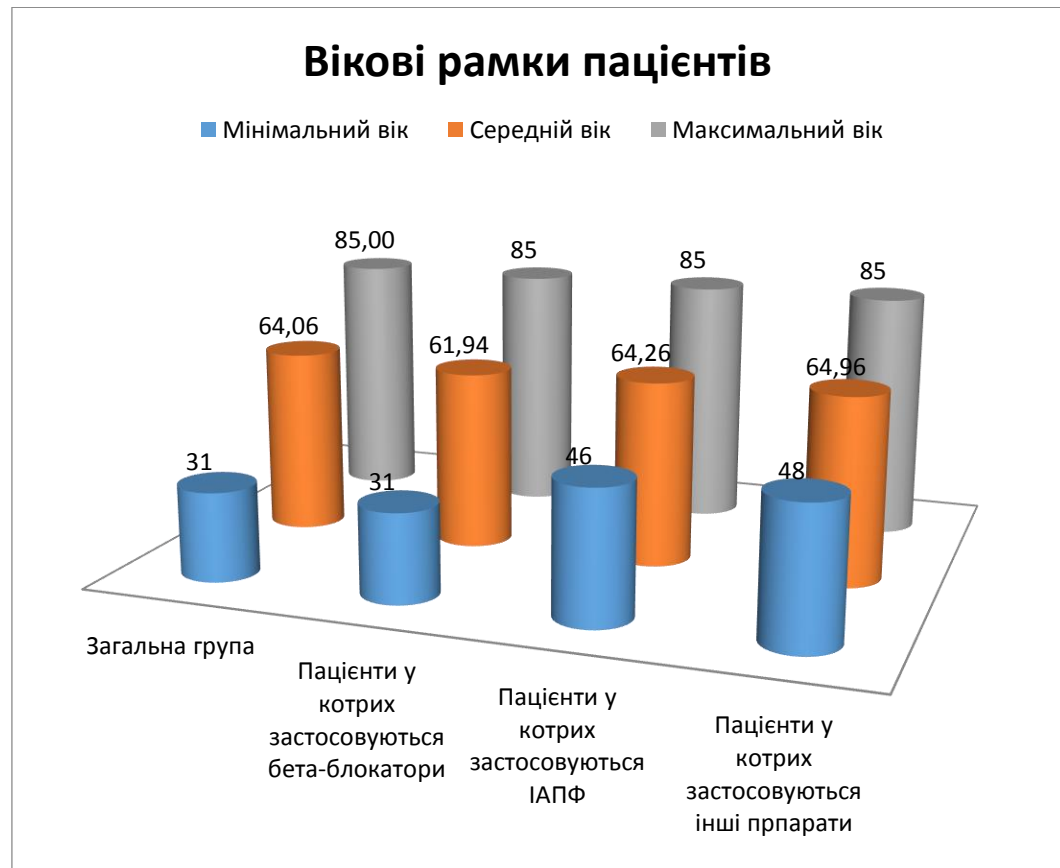
Сформовані групи були приблизно зіставні за статтю та віковими показниками. Середній вік пацієнтів в загальній групі склав $64,06 \pm 1,12$ роки. Максимальний вік пацієнтів склав 85 років, а мінімальний, не характерні для цього захворювання 31 рік (мал.3-4.), (таб.4).



Мал. 3. Віковий розподіл пацієнтів

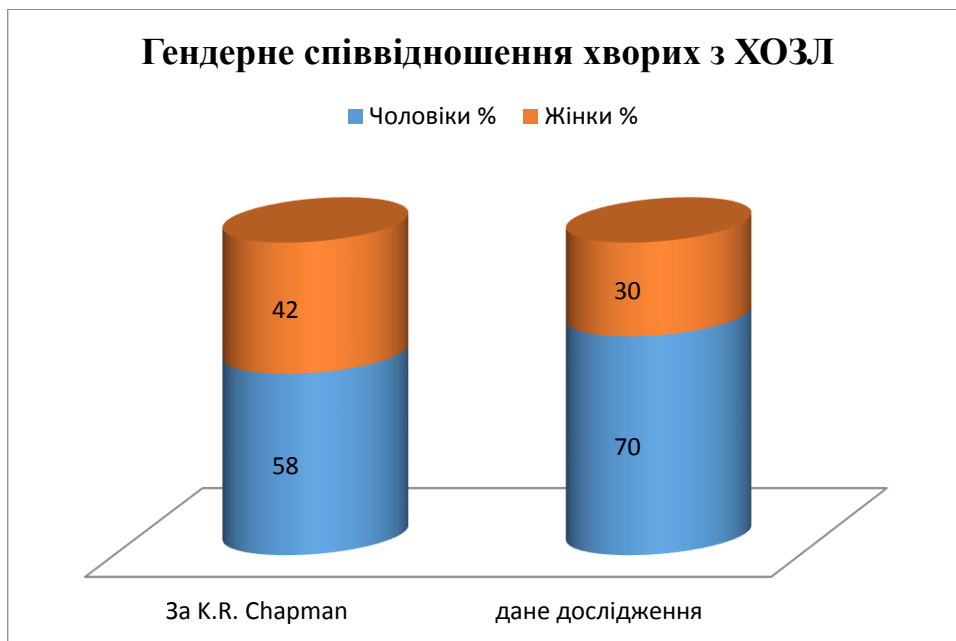
Таб.4. Розподіл піддослідних по групам.

Вік	Група1	Група2	Група3
Мінімальний	31	46	48
Середній показник	61,9 ±2,9	64,3±1,7	64,7±1,8
Максимальний	85	85	85



Мал. 4. Віковий розподіл в когортах.

Щодо гендерного співвідношення, то в загальній групі воно склало 70% (56) чоловіків до 30% (24) жінок, що відрізняється від світових даних. Так за дослідженням Charman R.S та співавторами цей відсоток склав 58% чоловіки і 42% жінки відповідно (мал5), (таб 6) [87].



Мал.6. статеве співвідношення.

Таб. 6. Гендерне співвідношення в середині груп

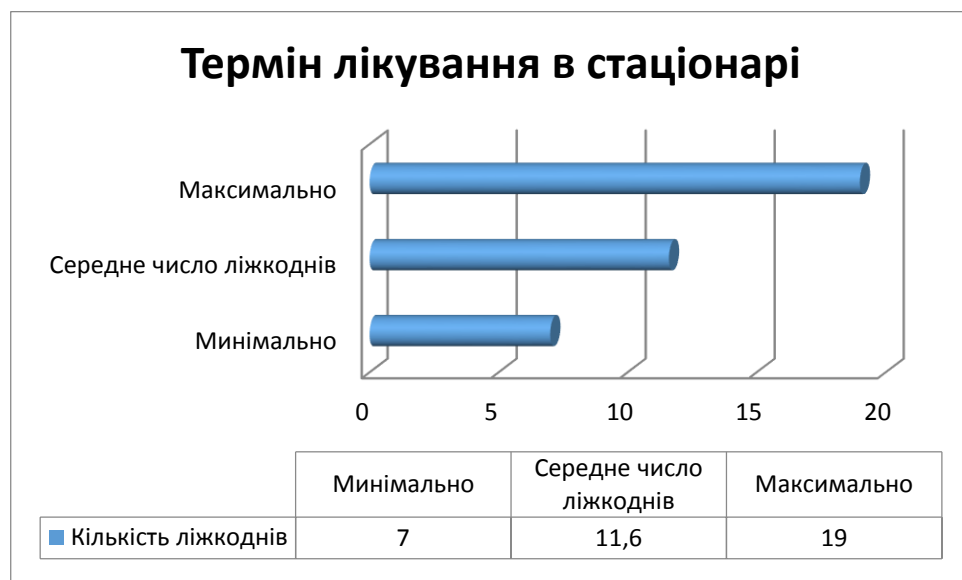
Стать	Загальна група пацієнтів	Група 1	Група 2	Група 3
Чоловіки	56 (70%)	7 (43,75%)	26 (76,5%)	23 (76,7%)
Жінки	24 (30%)	9 (56,25%)	8 (23,5%)	7 (23,3%)

Також необхідно загострити свою увагу на кількості ліжко-днів, так в загальній групі (80чоловік) сума ліжко-днів склала 933, це приблизно $11,7 \pm 0,25$ дні на кожного пацієнта (мал.7), (таб. 7). Такі цифри відображають величину втрат як держави так і кожного пацієнта що знаходиться на лікуванні в стаціонарі.

Таб. 7. Розподіл за тривалістю стац., лікування

	Загальна група пацієнтів	Група 1	Група 2	Група 3
Середня кількість ліжко-днів	11,6±0,25	11,63±0,7*	11,6±0,35*	11,7±0,36
Сума Ліжко-днів	933	186	395	352

Примітка: різниця показників достовірна, $p < 0,05^*$.



Мал. 7. Термін стаціонарного лікування.

Для кращого розуміння необхідно розглядати з середини перші 2 групи, на предмет застосованого лікування. А саме уточнити які саме препарати використовувались всередині цих когорт (мал. 7-8).



Мал. 7. Група 1



Мал.8. Група 2

Кожному пацієнту що брав участь в дослідженні було дано рекомендації щодо режиму фізичних навантажень та відпочинку, та роздано методичні рекомендації. Також було рекомендовано припинити тютюнопаління (для тих хто палить), зменшити вживання алкоголю, знизити вживання кухонної солі (для поліпшення контролю АТ), підвищити фізичну активність, додати, або збільшити вміст фруктів та овочів в дієті.

Контроль ефективності проводився на основі аналізу динаміки проявів, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Розділ 3

Результати досліджень та їх обговорення

3.1. Результати досліджень у пацієнтів хворих на ХОЗЛ та ХСН

Характеристика лабораторних та інструментальних методів дослідження.

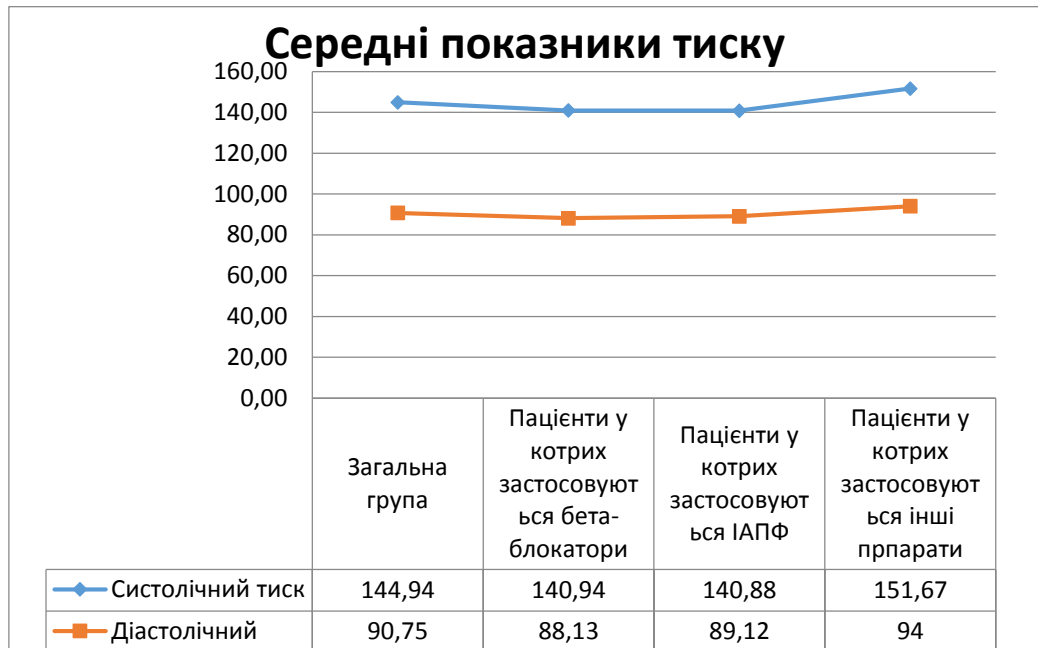
Таб. 8. Зведені дані.

Основні Характеристики	Загальна група пацієнтів	Група 1	Група 2	Група 3
Число пацієнтів	n=80	n=16	n=34	n=30
САТ, мм рт., ст.	144,94±2,3	140,94±4,2	140,88±3,2	151,9±5
ДАТ, мм рт., ст	90,75±1,3	88,13±2,6	89,12±2	94±2,1
ОФВ1, мл/с	1989,65±66	1922,67±124	1843,23±106	1947,14±113
ФЖЄЛ, мл/с	2714,05±102,3	2790±201,5	2585,48±162	3210±172
ОФВ1, %	66,25±1,7	67,9±2,8	66,7±3,05	64,9±2,9
ФЖЄЛ, %	66,2±2,08	71,4±4,9	63,4±2,9	66,7±3,5
Холестерин, ммоль/л	5,3±0,22	5,1±0,4*	5,2±0,26*	5,4±0,26

Примітка: різниця показників достовірна, $p < 0,05^*$.

3.2. Показники артеріального тиску

Проаналізувавши отримані дані вимірів артеріального тиску, з упевненістю можна сказати що в групах пацієнтів у котрих застосовувались β -блокатори, та ІАПФ відмічено ліпший контроль тиску ніж в групі з іншими препаратами. Це наочно можна побачити відобразивши інформацію на графіку (мал 9).



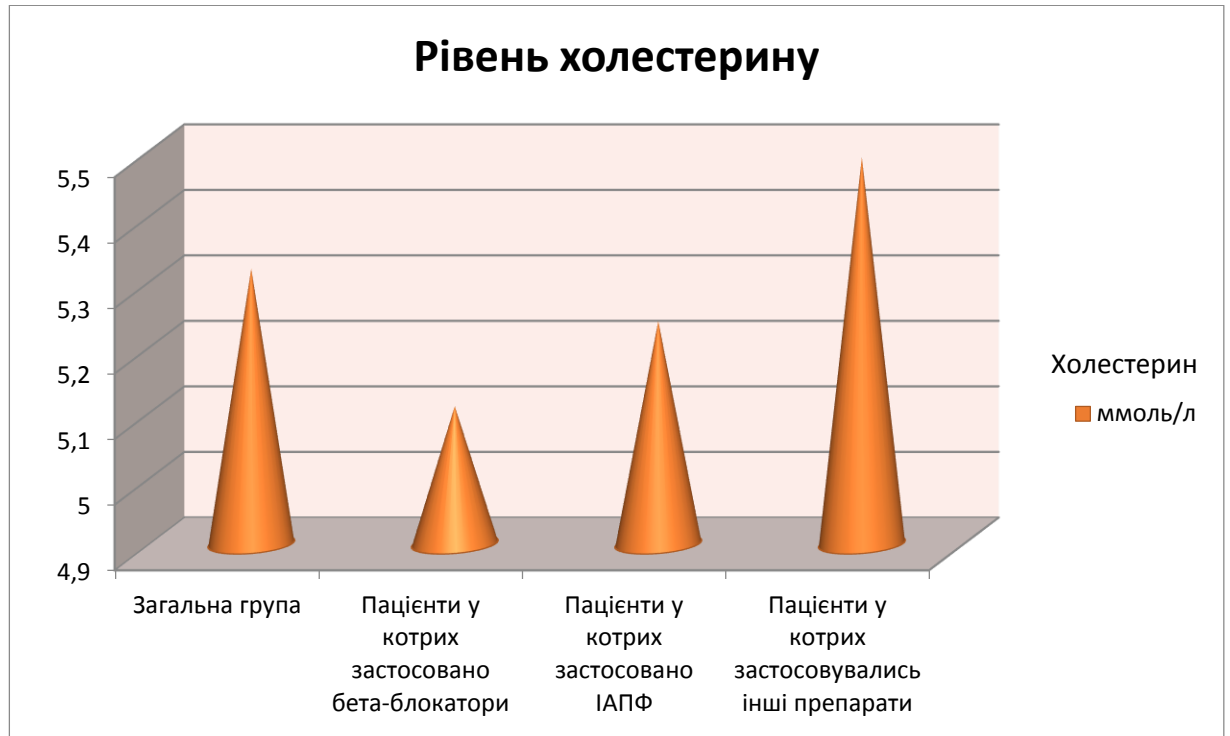
Мал. 9. Співвідношення показників артеріального тиску.

Систолічний тиск в групах де застосовувались β -блокатори та ІАПФ приблизно на 11 пунктів нижче ніж в групі в котрій застосовувались інші групи препаратів. ДАТ нижче приблизно на 6 та 5 одиниць відповідно, та відповідає цільовому рівню.

3.3. Рівні холестерину у пацієнтів хворих на ХОЗЛ та ХСН

Наступним пунктом необхідно розглянути рівень холестерину в кожній із груп пацієнтів. На основі проаналізованих даних відмічено нижчий рівень холестерину в групі в котрій застосовувались ІАПФ, приблизно на 0,2 ммоль/л, в групі в котрій застосовувались β -блокатори рівень холестерину нижчий на 0.3 ммоль/л ніж в групі котрій застосовувались інші групи препаратів (мал.10). Ця відмінність незначна, але може свідчити про кращий прогноз для пацієнтів. Також ці данні підтверджують матеріали подані в літературі про холестерин регулюючі властивості β -блокаторів та ІАПФ

[5,16].



Мал.10. Рівень холестерину в крові пацієнтів.

3.4. Розгляд результатів спірометрії.

Дослідження функції зовнішнього дихання проводилося за допомогою апарата спірометрії СМП-21/01-Р-Д (Росія). 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.

Таб.9. Зведені показники спірометрії.

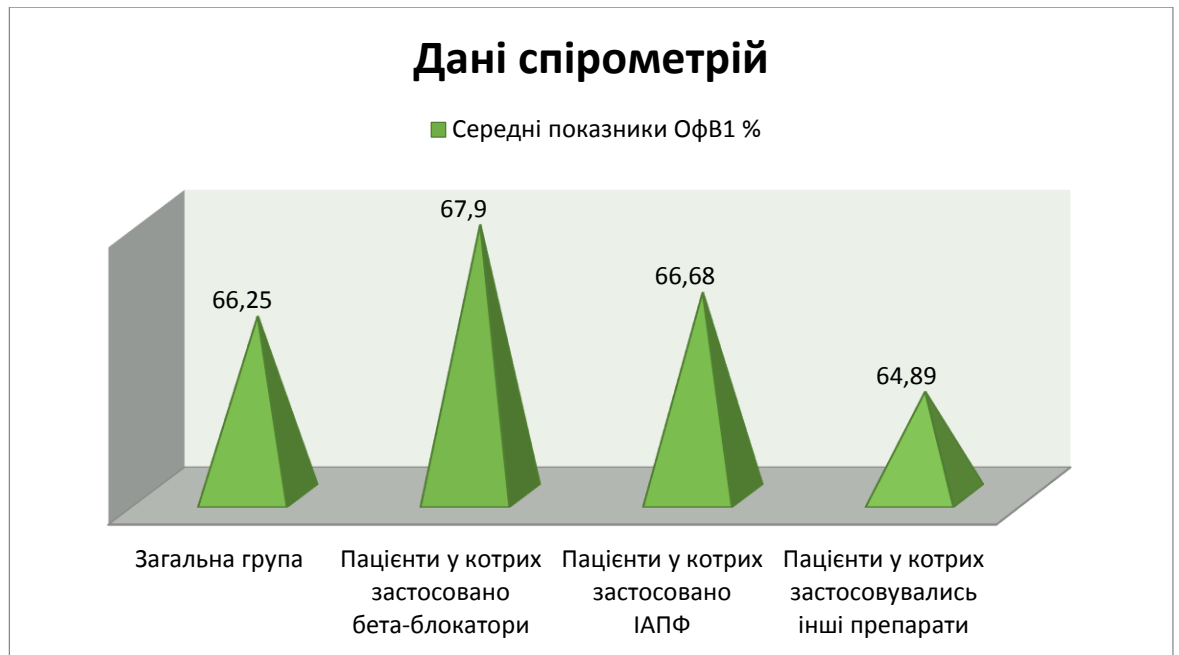
Основні Характеристики	Група 1	Група 2	Група 3
ОФВ1, мл/с	1922,67±124	1843,23±106	1947,14±113
ФЖЄЛ, мл/с	2790±201,5	2585,48±162	3210±172
ОФВ1, %	67,9±2,8	66,7±3,05	64,9±2,9
ФЖЄЛ, %	71,4±4,9	63,4±2,9	66,7±3,5

Згідно з матеріалами (таб. 9), визначається що показники ФЖЄЛ та ОФВ1 вищі в порівняльній групі (група 3) в середньому на 25мл/с в порівнянні

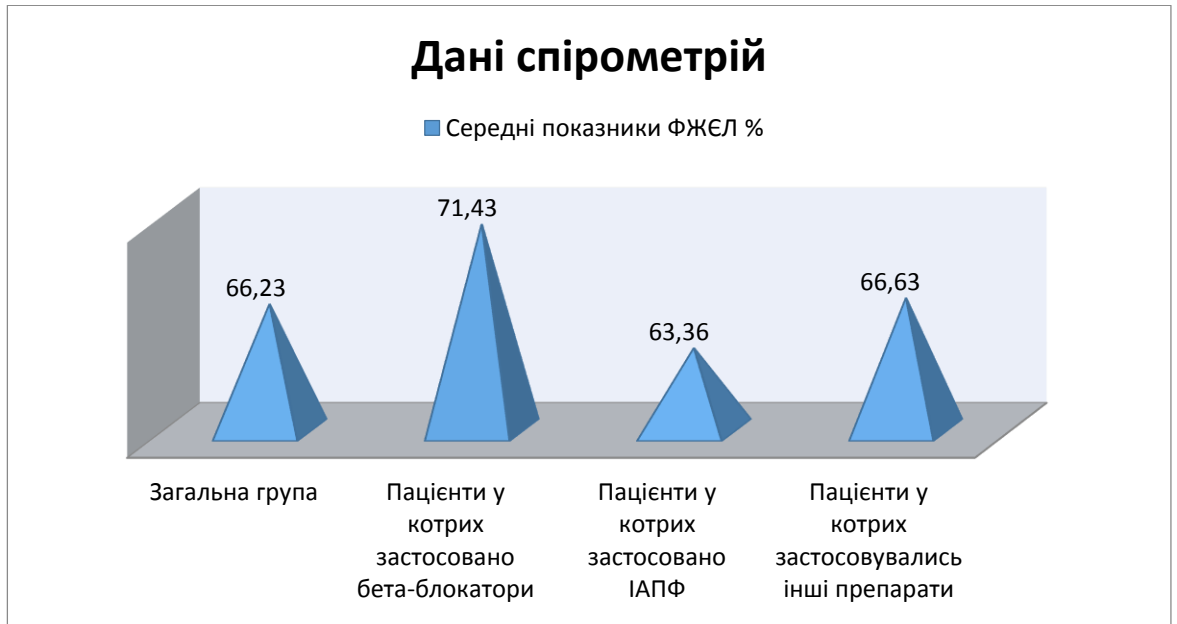
з групою 1, і майже на 104мл/с з групою 2 при вимірюванні ОФВ1, та на 420мл/с і 625мл/с при вимірюванні ФЖЄЛ.

Може скластися враження що застосовані групи препаратів гірше впливають на дані показники ніж порівняльна група, але в процентному відношенні ці показники мають вищий рівень в групі 1 на 3%, і майже на 2% при вимірюванні ОФВ1 в групі 2, показники ФЖЄЛ були вищими в групі 1 на 4,7%. ФЖЄЛ в групі 2 є дещо нижчим на 3% ніж в вибірці 3 (мал. 11-12). Такі рівні даних показників враховуючи можливість статистичної похибки доводять, що щонайменше це безпечність застосування β -блокаторів та ІАПФ у хворих на поєднану патологію ХОЗЛ та ХСН. Тобто прийом β -блокаторів та ІАПФ терміном не менше ніж 3 місяці не несе суттєвого негативного впливу на показники спірометрії та загальний стан дихальної системи пацієнтів.

Для більш конкретних результатів та прогнозів щодо стану пацієнтів необхідні подальші дослідження та контрольні дані спірометрій через певний часовий проміжок, під час якого пацієнти продовжать прийом препаратів, бета-блокаторів та інгібіторів АПФ.



Мал. 11. Показники ОФВ1.



Мал. 12. Показники ФЖЄЛ

3.5. Якість життя пацієнтів хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з хронічною серцевою недостатністю

Одним із важливих пунктів обстеження є з'ясування якості життя (ЯЖ)

Якість життя пацієнтів визначали за допомогою опитувальника SGRQ.

Таб. 10. сумарний бал ЯЖ

Результати SGRQ	Загальна група пацієнтів	Група1	Група2	Група3
Сумарний бал	66,1±2,1	62±4,4	65,4±3,8	71,6±1,1

Виходячи з цих даних, результати груп в котрих використовувались β-блокатори, та ІАПФ, мають вищу якість життя ніж група в котрій використовувались інші препарати, оскільки різниця між цими групами склали 9,6 та 6,2 що є статистично значимим для цього тесту якості життя (таб. 10).

Отже з отриманих результатів з'ясовується, що пацієнти котрі приймали β-блокатори (група 1) та ІАПФ (група 2) почувають себе ліпше, ніж пацієнти котрі приймали інші групи препаратів (група 3).

ВИСНОВКИ

1. Досліджуючи загальний стан пацієнтів з ХОЗЛ у комплексі з ХСН було відмічено наступне:

- САТ у групах, де застосовувались β -блокатори та ІАПФ, приблизно на 11 пунктів нижче, ніж в групі, в котрій застосовувались інші групи препаратів. ДАТ був нижче приблизно на 6 та 5 одиниць, та відповідав цільовому рівню.

- нижчий рівень холестерину в групі, в котрій застосовувались ІАПФ, (приблизно на 0,2 ммоль/л), в групі в котрій застосовувались β -блокатори рівень холестерину нижчий на 0.3 ммоль/л ніж в групі порівняння.

- показники спірометрії мають вищий рівень в групі із застосуванням β -блокаторів, так ОФВ1 вище на 3%, ФЖЄЛ вище на 4,7%, в групі застосування ІАПФ, ОФВ1 більший майже на 2%, ФЖЄЛ є незначно нижчим на 3% ніж в групі 3.

- якість життя пацієнтів, у групи пацієнтів у котрої застосовувалось β -блокатори має вищий рівень (на 9,6 пункти) ніж у порівняльній когорти, у пацієнтів котрі лікувалися за допомогою ІАПФ цей показник вище на 6, 2 відмітки ніж у пацієнтів з порівняльній групи.

2. Проаналізувавши вищеперераховані пункти можна стверджувати про позитивні результати застосування β -блокаторів та ІАПФ у пацієнтів, хворих на хронічну серцеву недостатність навіть з наявністю у них такого захворювання, як ХОЗЛ.

3. Враховуючи отримані результати, відсутність скарг та підтверджених негативних наслідків вживання β -блокаторів та ІАПФ, існує можливість стверджувати про відносну безпечність застосування цих груп медикаментів у пацієнтів, хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ХСН.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для кращого визначення загального стану пацієнтів необхідно використовувати стандартні опитувальники на зразок SGRQ, котрі пацієнт заповнює самостійно. Це може дати змогу не тільки стандартизувати, але й поліпшити медичну допомогу, а також завжди мати під рукою задокументоване підтвердження стану пацієнта.

2. Використання ІАПФ та β -блокаторів в комплексному лікуванні пацієнтів, хворих на комбінацію таких захворювань, як ХОЗЛ та ХСН, є відносно безпечним як для показників зовнішнього дихання, так і для загального стану пацієнтів, що дозволяє рекомендувати дані групи лікарських засобів для хворих на ХОЗЛ та ХСН.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абросимов В. Н. Старческая эмфизема, хронический обструктивный бронхит. / В. Н. Абросимов, С. В. Бесонова, Н. В. Орловчева. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2003. – №4. – С. 001.
2. Абросимов В.Н.: Что такое «язык одышки»? // Одышка и ассоциированные синдромы. Рязань, 2003 - С. 34-37.
3. Авдеев С. Н. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Хронические обструктивные болезни легких / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин. – Санкт-Петербург: Бином, 1998
4. Авдеев С. Н. Антихолинергические препараты при обструктивных заболеваниях легких. / Степан Николаевич Авдеев. – Санкт-Петербург: Атмосфера, 2002. – 20 с.
5. Агеев Ф.Т. Бета-блокатор бисопролол в лікуванні ХСН./Ф.Т.Агеев// Журнал серцева недостатність. - 2002 .- т.3, № 1 (11) .- С.44.
6. Адашева Т. В. Артериальная гипертензия и ХОБЛ рациональный выбор терапии / Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, М. В. Мациевич. // Русский медицинский журнал. – 2006. – №14. – С. 795–800.
7. Акимова Л. А. К вопросу о всасывании в пищеварительном тракте у больных хронической обструктивной болезнью. / Л. А. Акимова, Э. И. Белобородова,. // Сборник тезисов 16-го Национального конгресса по болезням органов дыхания.. – 2006. – С. 215.
8. Барбараш О. А. Клиническое применение спираприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. / О. А. Барбараш, С. А. Смакотина. // Кардиология. – 2008. – С. 14–17.

9. Барбараш О. А. Клиническое применение квардоприла у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. / О. А. Барбараш, С. А. Смакотина. // Кардиология. – 2008. – С. 14–17.
10. Бабак О.Я. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов./О.Я. Бабак // Том I. -2011.-Киев.- С.21-32.
11. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск. / А.Е. Березин //Укр.мед.часопис.-2009.-№2. С.62-68.
12. Бобров В.А., ФуштейИМ:, Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хроническом обструктивном бронхите: современные взгляды и новые понимания.// Клин. мед. 1995; - С. 24 - 28.
13. Бородина М.А., Мерзликин Л.А., Щетинин В.В., Иванов С.Г., Бородина В.И. О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. // Пульмонология 2003; № 13: С.120 — 124.
14. Браунвальд Ю. Сердечная недостаточность. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону, Э. Фаучи. 2002, Практика: Москва: 1573-1586.
15. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. // Тер. архив 2007; 3: - С. 76 — 84.
16. Вахненко А.В., Моїсеєва Н.В., Капустянська А.А. Особливості етіологічних факторів та перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих, що належать до різних статевих груп. // Світ медицини та біології, номер 2 за 2013,- С 200-203
17. Визир В.А., Березин А.Е. Персистенция дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных с артериальной гипертензией при лечении эналаприлом. Украинский кардиол. журн. 2003; 3: 12-17.

18. Викторова И.А., Голошубина В.В. Изменение кардиогемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Профилактика и укрепление здоровья 2007; 4:- С. 16-20.

19. Вильчинская Н.В. Особенности течения и принципы медикаментозной коррекции гипертонической болезни у больных с хронической обструктивной болезнью легких: // Пульмонология 2005, - С. 30

20. В.В. Бугаенко // Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких / В.В. Бугаенко, В.А. Слободская, В.В. Товстуха // Укр. кардіологічний журнал. - 2011.- № 5.- С. 72-78.

21. Воронков Л.Г. // Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких / Л.Г. Воронков // Новости медицины и фармации. -2010. - № 338. - С.16-21.

22. Воронков Л.Г. Стан якості життя хворих з хронічною серцевою недостатністю залежно від основних показників демографічних та клініко-інструментальних досліджень / Воронков Л.Г., Паращенко Л.П., Яновський Г.В. та ін. // Кровообіг та гемостаз. — 2008. — № 4. — С. 52-56.

23. Воронков Л.Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е. та ін.. // — Київ, 2009. — С. 23.

24. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність // Настанова з кардіології / За ред. В.М. Коваленко. — Київ: Моріон, 2009. — С. 1232-1296.

25. Голошубина В.В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-анатомические параллели, принципы программного лечения и реабилитации.// Автореф. дис. канд.мед наук. Омск 2007.

26. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г.: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2007.

27. Дворецкий Л.И. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких.// Пульмонология. 2001 ; 1: 105-118.

28. Г.П. Арутюнов // Бета-блокатори в клінічній практиці. / Арутюнов Г.П., Рилів А.К. //Журнал серцева недостатність. - 2001, т.2, № 2, с. 92 – 94.

29. Гуменюк А.Ф.Аспекти раціонального лікування серцево-судинних хворих з поліморбідним ураженням /А.Ф.Гуменюк//Український медичний часопис №5.-2009.

30. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной, гипертонией и другой патологией. Русский медицинский журнал 2005; 10: 672 676.

31. Демихова О.В., Дегтярева С.А. Хроническое легочное сердце: применение ингибиторов АПФ. Лечащий врач 2000; 7: 19 20.

32. Демихова О.В., Дегтярева С.А., Серебряная Б.А. Оценка эффективности длительного применения эналаприла в комплексной терапии хронического легочного сердца. Клин. мед. 2003; 7: 32 — 36.

33. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Головні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства 2005 року / Серце і судини. – 2006. – № 2. – С. 24-33.

34. Дудка П.Ф. Гемомікроциркуляторні порушення та їх корекція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень/П.Ф.Дудка, Р.І.Ільницький,Л.І.Соколова//Український пульмонологічний журнал-2007.- №1.- С.16.

35. Зильбер А.П. Респираторная медицина. Петрозаводск: Изд-во ПТУ, 1996.-488 с.

36. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины. М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 792 с.

37. Кароли Н.А., Ребров А.П. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности // Клиническая медицина. -2008.-№3.-Р. 18-20.

38. Кароли Н.А., Орлова Е.Е., Маркова А.В. Коморбидность при хронической; обструктивной болезни легких // Сердечная недостаточность.2008.-№9(1).-Р. 41-43.

39. Кассиль В.Л., Лескин Г.С., Выжигина М.А. Респираторная поддержка. М.: Медицина, 1997. - 320 с.

40. Кассиль В.Л., Лескин Г.С., Выжигина М.А. Респираторная поддержка. М.: Медицина, 1997. - 315 с.

41. К.М. Амосова // Особливості діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень /Амосова К.М.,Конопльова Л.Ф. //Український пульмонологічний журнал.-2009-№2.

42. Кондратенко А.А. Применение бисопролола на этапах развития сердечно-сосудистого континуума. Медицина сегодня. 2008, 8(242). С.7.

43. Козлова Л. И., Бузунов Р. В., Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение. / Козлова Л. И., Бузунов Р. В., Чучалин А. Г // Тер. архив. — 2003. — № 3. — с. 27–32.

44. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики / Л.И.Козлова // Пульмонология. — 2006. — № 2 .—С. 9—12.

45. Кузнецов А.Н. Почему важна своевременна диагностика хронической обструктивной болезни легких у больных ишемической болезнью сердца / А.Н.Кузнецов, Н.Ю. Григорьева, Е.Г.Шарабрин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 3. — С. 47—50.

46. Клевцова Н.Ю. Патогенетические аспекты лечения хронической сердечной недостаточности у больных с кардиопульмональной патологией: автореф. дис. . канд. мед. наук. -М., 2010. -24 с.

47. Клевцова Н.Ю. Патогенетические аспекты лечения хронической сердечной недостаточности у больных с кардиопульмональной патологией: дис. . канд. мед. наук. -М., 2010. 130 с.

48. Клемент Р.Ф. Исследование функции внешнего дыхания // Болезни органов дыхания: руководство для врачей. М., 1989. - Т. 1. - С. 302-329.

49. Кулен Р., Гуттман И., Россент Р. Новые методы вспомогательной вентиляции легких. М.: Медицина, 2004. - 144 с.

50. Кароли Н.А Ребров А.П. // Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких.// Consilium Medicum №03 2014

51. Очеретяна Н.// Нові підходи у лікуванні ХОЗЛ: від теорії до практики // Здоров'я України 9/1 квітень 2009

52. Лаба В.В. Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань/ В.В. Лаба, Н.В. Деміхова, В.Г. Псарьова //-Суми : Вид-во СумДУ,2008.-С.197-207.

53. Лупанов В.П.Современные функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы в диагностике, оценке тяжести и прогнозе больных ишемической болезнью сердца / В.П.Лупанов //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 5. — С. 106—115.

54. Л.Г. Воронков // Інгібітори АПФ та β – адреноблокатори у лікуванні хронічної недостатності: клінічна роль та методологія застосування.// Рациональная фармакотерапия. 2013

55. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН.//Сердечная недостаточность. – 2007. – 8 (1): С.4-41.

56. Мостовий Ю.М. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів./Ю.М. Мостовий//Вінниця.-2006.-С.40-56

57. Мостовий Ю.М. Хронічне обструктивне захворювання легень та серцево-судинні захворювання : сучасний погляд на проблему. /Ю.М.Мостовий, Л.В.Розпутіна//Журнал Здоров'я України.-2010.-№2.С.12-13.

58. Мостовий Ю.М.Лікування хронічного обструктивного захворювання легень: вплив на серцево-судинну систему /Ю.М. Мостовий, Г.В.Демчук,Л.В.Распутін// Український пульмонологічний журнал.-2007.-№7. - С.8.

59. Т. Ю. Головата // Особливості перебігу та лікування хронічної серцевої недостатності на тлі ішемічної хвороби серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. 14.01.02 // вид-во СумДУ 2013

60. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. №1 (57), 2010.

61. Наказ МОЗ України № 128 від 12.03.07.Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю – Пульмонологія.С.9-15.

62. Нетяженко В.З. Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування /Кардіологія//. – К.: Асоціація лікарів-інтерністів України, 2006. – Ч.1. – С.455.

63. Нетяженко В.З. /Серце і судини.// – 2005. - № 1. – С.67-74.

64. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней сердца и сосудов. Том 8. Москва, 2004. – С.309-409.

65. Перцева Т.А. Комплексная терапия больных ХОЗЛ - обоснованный выбор./Т.А. Перцева // Украинский пульмонологический журнал.-2012.-№2.С.30-32.

66. Прибылов С.А. Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизиноприлом у больных с сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Кардиология 2006; 9: 36-40.

67. Преображенський Д.В., Сидоренко Б.А. Успіхи і невдачі в розробці нових підходів до медикаментозної терапії хронічної серцевої недостатності (огляд результатів рандомізованих досліджень, виконаних у 90-ті роки). Кардіологія. 2003, № 5, С. 65-73.

68. Приступа Л.Н. Хронічне обструктивне захворювання легень. Пульмонологія: Навчальний посібник./ Л.Н. Приступа, Л.Б. Винниченко // - Суми: вид-во СумДУ, 2009. С.110-130.

69. Рекомендації Європейського товариства кардіологів. Рекомендації з діагностики і лікування хронічної серцевої недостатності. Серцева недостатність. - 2001.- Т. 2, № 6.- С. 251-277.

70. Рішко М.В. Особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на ішемічну хворобу серця. /Рішко М.В., Лазур Я.В // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина - 2012.- №1. С.57-62.

71. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система./ Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский // М.: „Издательство БИНОМ” 2003. – С.56-162.

72. Середюк Н.М. Патогенетичні механізми синдрому бронхіальної обструкції при хронічному обструктивному захворюванні легень.-2009.- Київ: Медицина - С.511-533.

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

74. Українська Асоціація фахівців з серцевої недостатності// Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. 2012. – с.2-3.

75. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания/ А.Г. Чучалин// Здоров'я України. — 2010. — № 2. — С. 26-27.

76. Фещенко Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких./ Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горюнов Н. Г.// Киев: Морион, 2001. — 79 с.

77. Фещенко Ю. И. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания. / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина// Справочник врача «Пульмонолог-фтизиатр»-К.: ТОВ «Доктор – Медиа» 2007.-С.430.

78. Яшина Л.А. Базисная терапия больных ХОЗЛ./ Л.А. Яшина// Український пульмонологічний журнал.-2012.-№2.С.9-11.

79. Aboaf A., Wolf P. Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. Arch, intern. Med 1996; 156: 362-367.

80. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary. EHJ. 2006; 27: 1979-2030.

81. Adamopoulos S., Parissis J. T., Kremastinos D. T. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2001; 3 (5): 517-526.

82. Agust A.G.N., Barber J.A., Roca J. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1990; 97: 268-275.

83. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2003; 21: 347 360.

84. Ambrosino N., Bruletti G., Scala V. et al. Cognitive and perceived health status in patient with chronic obstructive pulmonary disease surviving acute on

chronic respiratory failure: a controlled study. *Intensive Care Med.* Feb. 2002;.28(2): 170- 177.

85. Ambrose J.A., Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1731 1737.

86. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit.Care Med.* 1999; 159: 31- 40.

87. American Association for the Advancement of Science journal //Report on air pollution. – 2015.- № 5: 136-350.

88. Chapman R.S. Improvement in household stoves and risk chronik of obstructive pulmonary disease Xuanwei, China: retrospective cohort study/ R.S Chapman [et al] // *B.M.J/* - 2015/ № 331.-P. 1050

89. International Statistical Classification of Diseases and Reated Health Problems 10th Revision. Chapter X. 2010; 330

90. Laroche P. Effect of quinapril on the albumin excretion rate in hatients with mild to moderate essential hypertension. *Am. J. Hypertens* 1996; 9: 551 -559.

91. Latkovskis G., Licis N., Kalnins U. C-reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster and interleukin-6 gene inpatients with coronary heart disease. *Eur. J. Immunogenet.* 2004; 31 (5): 20721.

92. Latour-Perez J.L., Coves-Orts F.J., Abad-Terrado C. et al. Accuracy of B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis of left ventricular dysfunction and heart failure: a systematic review. *Eur. J. Heart Fail*4. 2006; 8 (4): 390-399.

93. Laufs U., Fata V., Plutzky O. et al. Upregulation ,of endothelial nitricoxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129 -1135.

94. Laufs U., Wassmann S., Hilgers S. et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (11): 1306 1307.

95. Laurent S., Cockcroft J!, Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart. J.* 2006; 27 (21): 2588-2605.
96. Lawlor D.A., Ebrahim S., Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60(10): 851 858.
97. Lefer D.J., Scalia R., Jones S.P. et al. HMG-CoA reductase inhibition < protects the diabetic myocardium from ischemiareperfiision injury. *FASEB J.* 2001; 15: 1454- 1456.
98. Lemaitre R.N., Siscovick D.S., Psaty B.M. et al. Inhaled beta-2 adrenergic receptor agonists and primary cardiac arrest. *Am. J. Med.* 2002; 113(9): 711716.
99. Lerman A., Holmes D.RJr., Bell M.R. et al. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995; 92(9): 2426-2431.
100. MacKinnon M., Shurraw S., Akbari A. et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am. J. Kidney Dis.* 2006;48(1): 8-20.
101. Maclean A.A., Liu M., Fisher S. Et al. Targeting the angiotensin system in posttransplant airway obliteration: the antifibrotic effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 310-315.
102. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. - Vol. 2. - P. 2022.
103. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al.. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of Coronary Atherosclerosis: the Asteroid TRIAL//*JAMA.* 2006. - Vol. 295.-P. 1556-1565.

104. O'Donnell D.E., Bertley J.C., Chau L.L. et al.. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms//Am. J. Respir Crit. Care Med.- 1997.-Vol. 155.-P. 109-115.
105. Huiart L, Emst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005; 128 (4): P. 2640–2645.
106. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J Am CollCardiol2007;49:171– 80.
107. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. CochraneDatabaseSystRev. 2005 Oct 19;(4).
108. Ghio S., Magrini G., Serio A., Effect of nebivolol in elderly heart failure with and without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. – Europ. Heart J., 2006; 27 (5): 562–568.
109. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology//Thorax. 2006. - Vol. 61.-P. 354-361.
110. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ 1996; 313: 711—775.
111. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364(9435): 709 721.
112. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 2645-2653.
113. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005; 128: 2640 2646.