

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДАУРОВА МАДИНА ДАУРБЕКОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Гатагонова Тамара Магометовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
Болиева Лаура Зелимхановна

Владикавказ - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I.	12
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – эпидемиология и патогенез при сочетанном течении.	12
1.2. Современные подходы к лечению больных ХОБЛ в сочетании с АГ.	22
ГЛАВА 2.....	32
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Фармакоэпидемиологическое исследование.	32
2.1.1. Фармакоэпидемиологический анализ лечения больных хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторной практике и в условиях стационара.....	32
2.2. Клиническое исследование.....	35
2.2.1. Исследование особенностей структурно-функционального состояния сердца, эндотелия и экспрессии маркеров системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией.	35
2.2.2. Проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина в сравнении с монотерапией амлодипином у больных с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией.	37
2.3. Методы исследования.	40
2.4. Методы статистического анализа материала.....	43
ГЛАВА III. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ВРАЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	44
В РСО-АЛАНИЯ	44
3.1. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной практики лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ.....	44
3.1.1. Фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.....	44
3.1.2. Фармакоэпидемиологический анализ терапии ХОБЛ у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.....	49
3.2. Фармакоэпидемиологический анализ практики лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях стационара	50
3.2.1. Фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях стационара.....	50
3.2.2. Фармакоэпидемиологический анализ терапии обострения ХОБЛ у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.....	54
ГЛАВА 4. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	63
4.1. Особенности течения артериальной гипертензии у больных ХОБЛ	63

4.2. Результаты оценки функции внешнего дыхания в исследуемых группах	68
4.4. Результаты исследования маркеров системного воспаления и повреждения эндотелия в исследуемых группах	73
4.5. Анализ взаимосвязи показателей ЭхоКГ, функции внешнего дыхания, СМАД и содержания факторов, повреждающих эндотелий, у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.....	77
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ТЕЛМИСАРТАНА И АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
ЛИТЕРАТУРА	111

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК – антагонисты кальция

ББ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВНОК - Всероссийское научное общество кардиологов

ГБ – гипертоническая болезнь

Гц - гомоцистеин

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДН - дыхательная недостаточность

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

иГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

ИЛ-1 β – интерлейкин 1 бета

КДРЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка

КДРПЖ - конечно-диастолический размер правого желудочка

КСРЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка

ЛП – левое предсердие

МОС - максимальная объемная скорость

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОФВ₁- объём форсированного выдоха за первую секунду

ОХС - общий холестерин

ПИКС - постинфарктный кардиосклероз

ПЖ – правый желудочек

ПП - правое предсердие

ПСВ - пиковая скорость выдоха

ПОС – пиковая объемная скорость

РАС - ренин-ангиотензиновая система

САД - систолическое артериальное давление

СМАД - суточный мониторинг артериального давления

сГКС – системные глюкокортикостероиды

СРБ – С – реактивный белок

СрДЛА - среднее давление в легочной артерии

ТГ - триглицериды

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТПСПЖ - толщина передней стенки правого желудочка

УО – ударный объем

ФВ - фракция выброса

ФУ – фракция укорочения

ФВД - функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная ёмкость лёгких

ФК – функциональный класс

ФНО- α – фактор некроза опухолей альфа

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

DTe – время замедления пика E трансмитрального или транстрикуспидального диастолического потока

E/A МК - пиковая скорость трансмитрального кровотока

E/A ТК - пиковая скорость транстрикуспидального кровотока

IVRT ЛЖ – время изоволюметрического расслабления левого желудочка

IVRT ПЖ – время изоволюметрического расслабления правого желудочка

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших проблем здравоохранения в большинстве стран мира. Высокая распространенность, прогрессирующее течение, инвалидизация, растущая смертность определяют медико-социальную значимость данного заболевания для общества (Глобальная стратегия ..., 2011; Овчаренко С.И. др., 2012, 2013; Артюхов И.П. и др., 2013). По данным эпидемиологических исследований в России число больных ХОБЛ может превышать 11 миллионов, заболевание занимает 4-5-е место среди всех причин смертности населения (Федеральная программа..., 2004). По прогнозам ВОЗ распространенность ХОБЛ и ущерб от нее в ближайшие десятилетия будут увеличиваться (Глобальная стратегия..., 2011; Hurd. S. et al., 2005; WHO..., 2013).

Согласно современной концепции, тяжесть течения и прогноз ХОБЛ в значительной степени определяется внелегочными проявлениями заболевания и, прежде всего, сердечно-сосудистой патологией. Исследования последних лет показали, что ХОБЛ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Коморбидное сочетание ХОБЛ с артериальной гипертензией (АГ) является одним из наиболее распространенных и наблюдается с частотой до 85% (Овчаренко С.И. и др., 2012; Верткин А.Л. и др., 2014).

В настоящее время ХОБЛ, вследствие высокой частоты развития и клинической значимости экстрапульмональных проявлений, рассматривается как системный воспалительный процесс, а активация системного воспалительного ответа, оксидативный стресс, гипоксия и гиперкапния, приводящие к дисфункции эндотелия, признаются основными патогенетическими механизмами, объединяющими ХОБЛ и сердечно-сосудистую патологию (Макарова М.А. и др., 2011; Глобальная стратегия..., 2011; Овчаренко С.И. и др., 2012; Huiart L., 2005). Доминирующая роль в

патогенезе сочетания ХОБЛ и АГ придается эндотелиальной дисфункции. Согласно имеющимся данным, у больных ХОБЛ выявляются признаки повреждения эндотелия, а также нарушения вазорегулирующей активности сосудистой стенки и повышения артериальной ригидности, вызванные повреждающим воздействием на сосудистый эндотелий воспалительных медиаторов (Кароли Н.А. и др., 2004, 2009; Шпагина Л.А. и др., 2009; Цеймах И.Я. и др., 2013; Barr R.G. et al., 2007; Boussuges A. et al., 2007; Abdallah G.M. et al., 2009).

Вопрос выбора наиболее рациональной тактики ведения пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией является сложной терапевтической задачей и до настоящего времени остается предметом обсуждения.

При лечении больных ХОБЛ в сочетании с АГ возникают трудности в использовании стандартной терапии, связанные с повышенным риском полипрагмазии, ограничениями применения ряда лекарственных средств, рекомендованных при изолированном течении заболеваний. Наиболее рациональной стратегией лекарственной терапии следует считать назначение препаратов, которые будут не только эффективно понижать АД, но и положительно влиять на функцию эндотелия, уменьшать выраженность системных проявлений воспалительной реакции, легочную гипертензию при отсутствии значимого отрицательного воздействия на органы дыхания (Авдеев С.Н., 2008; Овчаренко С.И. и др., 2012, 2013; Huiart L. et al., 2005).

Таким образом, представляется актуальным дальнейшее изучение особенностей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, механизмов ремоделирования, лежащих в основе сочетания ХОБЛ и АГ, с целью определения новых терапевтических мишеней, воздействие на которые позволит улучшить течение и прогноз этих заболеваний.

Цель работы: изучить клинко-патогенетические особенности и определить пути оптимизации терапии больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

Задачи исследования

1. Изучить структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией по данным эхокардиографии и суточного мониторирования артериального давления.

2. Изучить содержание факторов, повреждающих эндотелий, и маркеров системных проявлений воспалительной реакции в крови больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

3. Изучить структуру врачебных назначений пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией в лечебно-профилактических учреждениях Республики Северная Осетия – Алания с помощью методов фармакоэпидемиологического анализа и оценить их соответствие действующим стандартам и клиническим рекомендациям.

4. Проанализировать эффективность и безопасность терапии фиксированной комбинацией телмисартана и амлодипина у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

5. На основании полученных данных разработать и внедрить новый подход к лечению больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

Новизна исследования.

В ходе исследования впервые проведена комплексная оценка структурно-функционального состояния сердца, маркеров эндотелиальной дисфункции и системных проявлений воспалительного процесса у больных ХОБЛ в сочетании с АГ. Проведен корреляционный анализ и получены новые данные о взаимосвязи между повышением систолического и диастолического артериального давления, структурно-функциональными изменениями сердца, повышением содержания атерогенных липидов и гиперэкспрессией маркеров воспаления и повреждения эндотелия.

Впервые в РСО-Алания проведен анализ структуры врачебных назначений при ХОБЛ в сочетании с АГ, выявлены типичные ошибки врачебных рекомендаций в сравнении с действующими стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями.

Впервые изучено корригирующее влияние терапии фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана на гемодинамику, структурно-функциональные изменения сердца, эндотелиальную дисфункцию и функцию внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. Получены данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности предложенного метода лечения и его преимуществах перед монотерапией амлодипином.

Практическая значимость.

В результате проведенного исследования выявлены особенности изменений суточного профиля артериального давления и структурно-функциональных изменений сердца у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и их зависимость от уровня экспрессии маркеров системной воспалительной реакции и дисфункции эндотелия.

Исследование позволило выявить основные недостатки реальной клинической практики лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ в лечебно-профилактических учреждениях РСО-Алания, что послужило основанием для разработки и внедрения образовательных программ для врачей с целью повышения качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Обосновано применение фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана для лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ с целью достижения оптимального контроля артериального давления, коррекции нарушений гемодинамики, эндотелиальной дисфункции, системного воспаления, торможения процессов ремоделирования сердца.

Положения, выносимые на защиту

1. Структурно-функциональное состояние сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется неблагоприятным суточным профилем артериального давления, диастолической дисфункцией, преимущественно первого типа, с удлинением времени изоволюметрического расслабления и увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, более выраженными в сравнении с изменениями при изолированном течении хронической обструктивной болезни легких или артериальной гипертензии.

2. У больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией формируется дисфункция эндотелия, маркерами которой является увеличение содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий - ОХС, ХС ЛПНП, ФНО-альфа, ИЛ-1 β , гомоцистеин, наиболее выраженная при сочетанном течении заболеваний.

3. Применение в течение 12 недель фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана на фоне стандартной базисной терапии хронической обструктивной болезни легких у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией приводит к клинико-функциональному улучшению в виде стабилизации АД, уменьшению структурно-функциональных изменений сердца, снижению содержания в крови маркеров воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции.

4. Применение фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана более эффективно у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией, чем монотерапия амлодипином, при сопоставимом профиле безопасности.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения

Результаты исследования используются в лечебно-диагностическом процессе в терапевтическом и кардиологическом отделениях Клинической больницы СОГМА, ГБУЗ поликлиниках №1, №4 и №7 Министерства здравоохранения РСО-Алания, в учебном процессе на кафедрах внутренних

болезней №3, №4 и на кафедре фармакологии с клинической фармакологией ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России. По материалам диссертации составлены методические рекомендации и информационное письмо для врачей.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проводился подбор пациентов для участия в исследовании, клиническое обследование больных до лечения, наблюдение в динамике, фармакоэпидемиологический анализ. Весь материал комплексных исследований по основным разделам диссертационной работы собран, обработан статистически и проанализирован лично автором, подготовлены основные публикации, написана диссертация.

Публикации. По результатам исследования опубликовано 12 работ, в том числе 3 – в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XI, XII, XIII конференциях молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2012, 2013, 2014); Юбилейной конференции, посвященной 110-летию Клинической больницы СОГМА (Владикавказ, 2012); на 11-й Юбилейной научной сессии, посвященной 75-летию СОГМА (Владикавказ, 2014).

Апробация диссертации проведена в ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России на совместном заседании кафедр внутренних болезней №3, №4, фармакологии с клинической фармакологией, патологической физиологии, организации здравоохранения, ЦНИЛ, терапевтического отделения Клинической больницы СОГМА.

ГЛАВА I.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – эпидемиология и патогенез при сочетанном течении.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека и является глобальной проблемой здравоохранения. По данным экспертов ВОЗ распространенность ХОБЛ у людей старше 40 лет составляет 10,1%; заболевание является четвертой по частоте причиной смертности, а к 2020 году выйдет на третье место среди всех причин летальности и на первое - среди всех причин инвалидности в данной возрастной группе населения (Федеральная программа..., 2004; Чучалин А.Г., 2008, 2013; Березин А.Е., 2009; Глобальная стратегия..., 2011; Goldacre M.J. et al., 2004; Chapman K.R. et al., 2006; Lamprecht V. et al., 2011). Проблема ХОБЛ в Российской Федерации стоит достаточно остро. По данным эпидемиологических исследований, в нашей стране насчитывается не менее 11 млн. больных ХОБЛ, при этом эксперты констатируют, что заболевание протекает у них со значительным снижением качества жизни, а средняя продолжительность жизни больных ХОБЛ существенно меньше, чем в развитых странах. Это обусловлено целым рядом причин, в числе которых распространенность курения среди взрослого населения, поздняя диагностика, отсутствие адекватного лечения, высокий процент пациентов, имеющих сопутствующие заболевания (Федеральная программа..., 2004, Mannino D.M. et. al., 2007).

Современная концепция, вследствие высокой частоты развития и клинической значимости экстрапульмональных проявлений, трактует ХОБЛ как системный воспалительный процесс (Авдеев С.Н., 2007; Глобальная стратегия..., 2011; Celli V. et al., 2010). В качестве системных проявлений ХОБЛ наиболее значимыми и обсуждаемыми являются кардиоваскулярные

(Чичерина Е.Н., 2003; Чазова И.Е., 2006; Чучалин А.Г., 2008; Яковлева О.А. и др., 2008; Овчаренко С.И. и др., 2012, 2013; Yawn B. et al., 2008; Eisner M.D. et al., 2010). Связано это с тем, что, согласно результатам целого ряда эпидемиологических исследований, основной причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистая патология. При этом риск сердечно-сосудистой смерти у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза и составляет примерно 50% от общего количества смертельных случаев, сердечно-сосудистые заболевания являются причиной госпитализации пациентов с ХОБЛ в 42% случаев (Janssens J.P. et al., 2001; Hansell A.L. et al., 2003; Huiart L. et al., 2005). ХОБЛ, согласно имеющимся представлениям, является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а показатель объема форсированного выдоха за 1 секунду может быть фактором прогнозирования сердечно-сосудистой смертности у данной категории больных (Hole D.J. et al., 1996; Anthonisen N.R. et al., 2002; Sin D.D. et al., 2003, 2005; Jensen H.H. et al., 2006).

АГ и ХОБЛ представляют собой одно из самых частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней, которое наблюдается, по данным разных авторов, с частотой до 85% (Задионченко В.С., 2000, 2003, 2005; Вильчинская Н.В., 2005; Малыш Е.Ю., 2007; Судаков, О.В., 2007; Сидоренкова, Н.Б. и др., 2009; Овчаренко С.И., 2012; Верткин А.Л. и др., 2014; Dart R. et al., 2003). По аналогии с нефрогенной и эндокринной АГ уже более 40 лет обсуждается термин «пульмогенная АГ», к основным характеристикам которой относят: повышение АД через 4–7 лет после манифестации ХОБЛ; повышение АД в момент обострения ХОБЛ; снижение АД в процессе затихания обострения ХОБЛ; снижение или нормализацию АД по мере разрешения бронхообструктивного синдрома (Мухарлямов Н.М. и др., 1974, 1983; Жданов В.Ф., 1991; Задионченко В.С. и др., 2000, 2003, 2005). Однако, согласно мнению других авторов, у большинства больных

имеет место сочетание ХОБЛ и системной АГ. Так, Н.Р. Палеевым (2002) изучалась обоснованность критериев «пульмогенной» АГ, однако четкой временной причинно-следственной связи АГ с бронхолегочной патологией выявить не удалось. При этом были выявлены особенности течения АГ, которые заключались в нарушении циркадного ритма АД с недостаточным снижением в ночное время. По данным Л.И. Ольбинской и др. (2000), эпизоды повышения САД наблюдаются преимущественно в ночные часы и связаны по времени с развитием приступов затрудненного дыхания. Единичные подъемы АД, связанные с приступами бронхиальной обструкции, наблюдались также у больных бронхиальной астмой без сопутствующей АГ. Вариабельность САД, ДАД и пульсового давления была выше у больных с сочетанной патологией (Ольбинская Л.И. и др., 2000; Палеев Н.Р. и др., 2002). Убедительно показано, что ХОБЛ усугубляет тяжесть течения и способствует прогрессированию уже существующей АГ или является фактором ее становления, а все пациенты с сочетанной патологией должны быть отнесены к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска (Шпагина Л.А., 2009; Овчаренко С.И. и др., 2012, 2013; Верткин А.Л. и др., 2014; Hurd, S.S., 2005; Vakakos P., 2010).

В качестве причин частой ассоциации ХОБЛ и заболеваний сердечно-сосудистой системы можно рассматривать общий фактор риска – курение, а также персистирующее системное воспаление, применение лекарственных средств, повышающих адренергическую активность и др. Известно, что в основе ХОБЛ лежит воспалительный процесс, вовлекающий все структуры легочной ткани, однако в последние годы он все чаще рассматривается как системное, а не локальное воспаление, сопровождающееся воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани и, в конечном итоге, микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях (Баймаканова Г.Е. и др., 2012; Гущина Я.С. и др., 2003; Калинина Е.П. и др., 2003; Авдеев С.Н., 2007; Авдеев С.Н. и др., 2008; Wouters E.F., 2005, 2006). Признается, что

хроническое персистирующее воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в развитие у больных атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии (Черешнев В.А. и др., 2004; Шаврин А.П. и др., 2006; Чучалин А.Г., 2007, 2008; Глобальная стратегия..., 2011; Heindl S. et al., 2001; Ridker P.M., 2003; Sin D.D. et al., 2003; Virtanen J.K. et al., 2005; Libby P. et al., 2010).

Основным пусковым механизмом становления и прогрессирования системной АГ у больных ХОБЛ признается гипоксия. На фоне гипоксии и респираторного ацидоза происходит значительное повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, что в последующем приводит к увеличению уровня катехоламинов и прежде всего норадреналина. Высокие уровни норадреналина, выявляемые при ХОБЛ, свидетельствуют о нарушении метаболической функции легких и роли симпато-адреналовой системы в становлении и прогрессировании АГ. Одновременно развивается дисбаланс адренергической рецепции в виде снижения чувствительности β -адренорецепторов на фоне возрастающей чувствительности α -адренорецепторов. Помимо гипоксии к развитию вазоконстрикции приводят резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, вследствие активации симпатической нервной системы и повышения синтеза биологически активных веществ (простагландинов, предсердного натрийуретического пептида), ответственных за регуляцию объема циркулирующей крови. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и далее усиливает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления бронхиальной обструкции и прогрессирования АГ повышается центральная β -адренергическая и дофаминергическая активность. Увеличение выработки катехоламинов приводит к включению в патогенез почечного звена

формирования гипертонии, повышению активности юкстагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, и почечный механизм формирования артериальной гипертонии при ХОБЛ становится одним из основных. Установлено, что в условиях гипоксии повышается содержание ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сосудах легких, увеличивается его активность, что также играет роль в развитии гипоксической системной АГ (Глезер Г.А. и др., 1996; Серебрякова В.И., 1998; Федорова Т.А., 2001; Шпагина Л.А., 2009; Овчаренко С.И. и др., 2012, 2013; Vassaux C. et al., 2008; Morrell N. et al., 2009).

Результаты исследований последних лет отчетливо свидетельствуют о значимой роли системного воспалительного процесса при ХОБЛ в развитии у больных сопутствующего атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Подтверждается это более высоким уровнем маркеров системного воспаления в крови больных и наличием корреляции между степенью выраженности системного воспаления и клиническими исходами. Так, повышенный уровень С-реактивного белка ассоциируется с повышенным уровнем заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, увеличением частоты госпитализаций и повышением смертности (Sin D.D. et al., 2003; Gan W.Q. et al., 2004; Agusti A.G., 2005; Dahl M., 2007).

С-реактивный белок (СРБ) в настоящее время признается маркером как системного воспаления, так и атеросклероза. Являясь основным белком воспаления, СРБ может усиливать продукцию цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват ЛПНП макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием и, таким образом, потенцировать воспалительный каскад. СРБ можно считать суррогатным маркером дисфункции эндотелия при патологии, сопровождающейся системным воспалением. Существуют предположения, что увеличение уровня СРБ может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных ХОБЛ. Одновременно показано, что повышение уровня СРБ при

субклинических проявлениях васкулярной патологии является маркером артериальной гипертонии. Согласно имеющимся данным, концентрации СРБ < 1 мг/л, 1-3 мг/л и > 3 мг/л соответствуют низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, соответственно. Взаимодействуя с другими провоспалительными медиаторами, СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки и образовании «пенистых» клеток. Вместе эти изменения ведут к развитию острого воспаления, протекающего в основании атеромы, ее дестабилизации, вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей коронарных артерий. Таким образом, повышение уровня СРБ у больных ХОБЛ сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии (Тихонова И.В. и др., 2008; Милютин О.В. и др., 2009; Haverkate F. et al., 1997; Zwaka T.P. et al., 2001; Ridker P.M. et al., 2003; Gan W.Q. et al., 2004; Man S.F. et al., 2006).

Неспецифическими медиаторами системного воспалительного процесса являются провоспалительные интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-18, фактор некроза опухоли (ФНО- α), матриксные металлопротеазы (ММП), С-реактивный белок (СРБ) и др. Биомаркерами, специфичными для воспаления при ХОБЛ, согласно данным литературы, можно считать изомеры десмозина, лейкотриен-В₄, ИЛ-8, эластазу нейтрофилов и сурфактантный протеин Д. Также необходимо отметить, что в крови пациентов с ХОБЛ обнаруживают повышенные концентрации фибриногена, натрийуретического пептида и тропонина. Системная воспалительная реакция протекает с вовлечением внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза и комплемента, а также стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани, которые приводят к отсроченному развитию во внутренних органах склеротических изменений, метаболических нарушений и снижению их функциональных резервов, вплоть до развития полиорганной недостаточности. Одним из значимых этапов патогенеза является экспрессия различных молекул адгезии на поверхности

нейтрофилов и на эндотелиоцитах (Глобальная стратегия..., 2011; Majo J. et al., 2001; Pinto-Plata V.M. et al., 2006; Wouters E.F., 2006; Brajer B. et al., 2008; Brekke P.H. et al., 2008; Cazzola M. et al., 2008; Groenewegen K.H. et al., 2008; Sin D.D. et al., 2008; He J.Q. et al., 2009; Inoue Y. et al., 2009; Celli B. et al., 2010; Barr R.G., 2010).

Уровни маркеров воспаления в крови больных повышены при стабильном течении ХОБЛ и возрастают еще в 2,5–3 раза при обострении, что свидетельствует о наличии прямой зависимости между тяжестью ХОБЛ и концентрациями СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ряда других цитокинов. Соответственно, каждое обострение сопровождается нарастанием системно-воспалительных сдвигов и ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий (Franciosi L.G. et al., 2006; Hurst J.R. et al., 2006; Garcia-Rio F. et al., 2010).

Системный воспалительный процесс при ХОБЛ приводит к дисфункции эндотелия, которая, по мнению ряда исследователей, прямо коррелирует с кардиоваскулярным риском. Согласно имеющимся данным, у больных ХОБЛ выявляются признаки повреждения эндотелия, а также нарушения вазорегулирующей активности сосудистой стенки и повышение артериальной ригидности, однако биологические механизмы, лежащие в основе ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, требуют дальнейшего изучения (Бувальцев В.И., 2001; Кароли Н.А. и др., 2005; Бурдули Н.М., 2007; Макарова М.А. и др., 2011; Григорьева Н.Ю. и др., 2012; Eickroff D. et al., 2006; European guidelines..., 2007; Moro L. et al., 2008). Факторами, способствующими развитию эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ, согласно имеющимся представлениям, являются гипоксия и персистирующее системное воспаление. Известно, что основным вазодилатирующим эндотелиальным фактором является окись азота, экспрессия которой зависит от активности синтазы окиси азота. Показано, что гипоксия снижает биодоступность окиси азота и, тем самым,

способствует нарушению регулируемых эндотелием процессов вазодилатации. Более того, гипоксия приводит к повышению выделения сосудосуживающих веществ, таких как эндотелин-1, что ведет к повышению тонуса сосудов (Kiowski W. et al., 1994; Kataoka H., 2001; Kent B.D. et al., 2011).

В исследованиях Н.А. Кароли и соавт. (2005, 2009) отмечается наличие повреждения сосудистой стенки с развитием системной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ, в том числе вне обострения (Кароли Н.А. и др., 2005, 2009). Показана тесная связь между повышенной артериальной ригидностью, дисфункцией эндотелия и тяжестью течения ХОБЛ, выраженностью системных проявлений (гипоксемии, воспаления и оксидативного стресса) (Barr R.G., 2007; Boussuges A. et al., 2007; McAllister D.A. et al., 2007; Sabit R. et al., 2007). Результаты ряда исследований свидетельствуют, что неспецифическое персистирующее воспаление и оксидативный стресс, приводящие к эндотелиальной дисфункции, повышению выработки эндотелина и тромбоксана, ремоделированию сосудов и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствуют взаимоотношению течения и ХОБЛ, и АГ при их сочетании. Изучение содержания провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в динамике показало, что их уровень повышается по мере повышения АД. Таким образом, наличие хронического воспалительного процесса может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, формировать дисфункцию эндотелия и быть патогенетическим механизмом повышения АД у больных ХОБЛ (Шаврин А.П. и др., 2006).

Маркерами для оценки эндотелиальной дисфункции могут служить факторы, повреждающие эндотелий, такие как холестерин и проатерогенные липопротеины, провоспалительные цитокины, гомоцистеин.

В атерогенезе эндотелий – основной орган-мишень. Липиды в норме не проникают через интиму сосудов. В то же время, барьерная функция

эндотелия изменяется под воздействием факторов риска – курения, гиперхолестеринемии, гиперинсулинемии, АГ, старения, менопаузы, а также, вполне вероятно, под влиянием интенсивно изучаемых в настоящее время системных и локальных медиаторов воспаления, вырабатываемых эндотелием. Основными механизмами нарушения эндотелиальной функции при гиперхолестеринемии считают нарушение синтеза NO, генерацию избыточного количества эндотелийзависимого супероксида, который, в свою очередь, инактивирует NO, стимулирует окисление ЛПНП и способствует повреждению мембран эндотелиоцитов гидроксильными радикалами (Белоусов Ю.Б., 2004; Ishigaki Y. et al., 2009).

С продукцией цитокинов, в том числе ФНО-альфа и ряда интерлейкинов, связано увеличение риска развития атеросклероза и ассоциируемых с ним сосудистых осложнений. Показано, что уровень ФНО-альфа коррелирует с нарушениями липидного обмена и наличием эндотелиальной дисфункции. Также известно, что активация системы провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) играет существенную роль в развитии и прогрессировании дисфункции эндотелия и сердечно-сосудистых заболеваний (Насонов Е.Л., 2002, 2009; Маянская Н.Н. и др., 2008; 2009; Сукманова И.А. и др., 2009; Chia S. et al., 2003).

Несмотря на то, что гомоцистеин впервые описали еще в 1932 году, основные публикации о связи повышенного содержания гомоцистеина с патологическими состояниями человека (сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологиями беременности, нервно-психическими расстройствами) появились только в последние десятилетия (Friedman A.N. et al., 2001; Malinow M.R., 2001; Lentz S.R., 2004; Ciaccio M. et al., 2008; Daly S. et al., 2005).

Различные наследственные и приобретенные нарушения в организме приводят к тому, что Гц не утилизируется. В этом случае он накапливается в организме и становится опасным для него, вызывая ряд патологических эффектов (Lentz S.R. et al., 2004). Гц повреждает стенки сосудов, делая их

поверхность рыхлой. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку. Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин. Тормозя работу противосвертывающей системы, гомоцистеинемия является одним из звеньев патогенеза ранней тромбоваскулярной болезни, при ее наличии увеличивается риск развития тромбозов глубоких вен.

Исследованиями последних 15 лет установлено, что гомоцистеин является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) - инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии, атеросклероза (Naess I.A., 2008, Moat S.J., 2008). Показано, что при увеличении уровня Гц в плазме на 2,5 мкмоль/л риск инфаркта миокарда возрастает на 10%, а риск инсульта – на 20% (Шишкин А.Н, 2008; Homocysteine Studies Collaboration..., 2002; Virtanen J.K., 2005). Есть основания полагать, что гипергомоцистеинемия - более информативный показатель развития болезней сердечно-сосудистой системы, чем холестерин (Potter K., 2008). Это обстоятельство диктует необходимость внедрения мониторинга концентрации Гц в широкую клиническую практику.

Таким образом, наличие общих патогенетических механизмов при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии не вызывает сомнения. Однако представляется актуальным дальнейшее изучение особенностей состояния сердечно-сосудистой системы, системных механизмов ремоделирования, эндотелиальной дисфункции и воспаления у данной категории больных с целью выработки наиболее рациональных подходов к терапии.

1.2. Современные подходы к лечению больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Полиморбидность является характерным явлением в клинике внутренних болезней на современном этапе, при этом одним из наиболее частых является сочетание сердечно-сосудистой патологии с заболеваниями органов дыхания. Лечение больных с сочетанной патологией всегда представляет определенные сложности (Чазова И.Е., 2006, 2010; Черейская Н.К., 2007; Чазова И.Е. и др., 2008; Cottin V. et al., 2009; Gradman A.H. et al., 2010). Связано это с возможным ухудшением течения одного из заболеваний на фоне активной лекарственной терапии другого, что нередко обусловлено негативным влиянием лекарственных средств (Прибылов С.А., 2006; Пирогов А.Б. и др., 2008; Шаповалова Т.Г. и др., 2010).

Терапия АГ у больных с ХОБЛ представляет определенную проблему, так как ряд препаратов, рекомендованных в настоящее время для систематического лечения АГ в качестве средств первой линии (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ), ограничены к применению при обструктивных заболеваниях легких (Национальные клинические рекомендации, 2010). В ряде исследований показано, что лекарственные средства, применяемые при ХОБЛ, такие как β_2 -агонисты, метилксантины, некоторые антибактериальные средства, системные глюкокортикостероиды могут повышать риск развития аритмии и повышения АД. В то же время, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, применяемые для лечения АГ, могут ухудшать течение ХОБЛ, особенно в периоды обострения заболевания (Овчаренко С.И. и др., 2012, 2013, Hilleman D.E. et.al, 2009).

Стратегическая линия рациональной фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день рекомендует при выборе лекарственных средств учитывать не только необходимость решения краткосрочных задач, но и выполнение долгосрочных целей терапии, таких как органопротекция и улучшение прогноза. Выше нами показано, что у

больных с ХОБЛ повышен риск развития атеросклеротического повреждения сосудов и миокарда, в том числе вследствие эндотелиальной дисфункции. В этой связи препаратами выбора должны стать лекарственные средства, оказывающие влияние на пусковое звено сердечно-сосудистого континуума – дисфункцию эндотелия. Дополнительным положительным свойством можно считать способность лекарственного средства воздействовать на патогенетические звенья бронхообструктивного синдрома, а также оказывать противовоспалительное и антиоксидантное действие.

Учитывая особенности течения АГ при ХОБЛ, препараты для лечения артериальной гипертонии у данной категории больных должны не только эффективно снижать АД, но и решать следующие задачи: обеспечивать адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы, оказывать положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения, иметь выраженные ангио - и кардиопротекторные свойства, быть совместимыми с базисными средствами терапии ХОБЛ. Кроме того, данные средства не должны ухудшать вентиляцию легких и повышать бронхореактивность.

Согласно современным представлениям, препаратами выбора в лечении АГ у больных с ХОБЛ являются антагонисты кальция и блокаторы рецепторов ангиотензина (Национальные клинические рекомендации, 2010).

Предпосылкой к применению антагонистов кальция послужила известная роль кальция в патогенезе бронхообструктивного синдрома – кальцийзависимыми процессами являются сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреция бронхиальных желез, хемотаксис эозинофилов. Антагонисты кальция считаются препаратами выбора при лечении АГ на фоне ХОБЛ, поскольку наряду со способностью эффективно понижать артериальное давление, они обладают свойствами бронходилататоров (Федосеев Г.Б., 2002; Кукес В.Г., 2004; Адашева Т.В. и др., 2008).

Преимущества антагонистов кальция в лечении АГ при бронхообструкции заключаются не только в благоприятном влиянии на

легочную гемодинамику с уменьшением выраженности легочной гипертензии и дисфункции правых отделов сердца, органопротективным действием, но и в наличии мембраностабилизирующих свойств со способностью вызывать расслабление гладкой мускулатуры бронхов (Задионченко В.С., 2003; Карпов Ю.А., 2003, 2008; Кукес В.Г., 2005; Шилова Е.В. и др., 2008; Латышева Е.А. и др., 2009; Опи Л.Х. и др., 2010; Epstein M., 1998; Cominacini L. et al., 1999; Mason R.P. et al., 1999; Cazzola M. et al., 2002; Klingbeil A.U. et al., 2003; Berkels R. et al., 2004).

Наиболее изученным с позиций доказательной медицины антагонистом кальция является амлодипин, для которого убедительно показано, в том числе, органопротективное и антиоксидантное действие. Кроме того, что амлодипин улучшает функцию эндотелия за счет увеличения стабильности окиси азота, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, уменьшает экспрессию ряда молекул адгезии, оказывает благоприятное влияние на липидный профиль (Pitt B. et al., 2000).

Амлодипин представляет собой антагонист кальция дигидропиридинового ряда III поколения (Кукес В.Г., 2004). Его характеризуют высокая биодоступность, достигающая 90%, длительный период полувыведения (35–50 ч) и, следовательно, большая продолжительность действия, позволяющая принимать препарат 1 раз в сутки. Амлодипин отличается высокой тканевой селективностью, т. е. его эффект на гладкомышечные клетки сосудов в 80 раз превышает воздействие на кардиомиоциты. За счет этого амлодипин вызывает выраженное снижение общего периферического сосудистого сопротивления и практически не влияет на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость (Опи Л.Х. и др., 2010).

Антигипертензивная активность амлодипина доказана в ряде многоцентровых, хорошо спланированных проспективных клинических исследований, по результатам которых данный препарат включен в

российские и международные рекомендации по лечению АГ (Национальные клинические рекомендации, 2010; Опи Л.Х. и др., 2010; ALLHAT, 2002; Julius S. et al., 2004; Dahlof B. et al., 2005).

В исследовании Н.И. Кароли и др. (2010) изучалась эффективность и безопасность амлодипина малеата у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертонией. Согласно полученным данным, амлодипин эффективно снижал исходно повышенное АД, улучшал характеристики исходно измененного суточного профиля АД, не нарушая нормального двухфазного ритма, и обеспечивал адекватный контроль АД в течение суток. На фоне проведенной терапии амлодипином у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ отмечена тенденция к снижению систолического давления в легочной артерии, толщины передней стенки правого желудочка и конечного-диастолического размера правого желудочка; у обследованных больных отмечалась тенденция к улучшению диастолической функции левого и правого желудочка. В исследовании установлено улучшение эндотелийзависимой функции сосудистой стенки и снижение показателей жесткости артерий. Амлодипин продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность, не оказывал влияния на функцию внешнего дыхания (Кароли Н.А. и др., 2010).

Однако, исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, антигипертензивная монотерапия больных ХОБЛ в сочетании с АГ в большинстве случаев недостаточно эффективна. Согласно современным клиническим рекомендациям, при необходимости усиления гипотензивного эффекта целесообразным является не увеличение дозы препарата при монотерапии, а включение в программу терапии второго антигипертензивного препарата. Рациональное комбинирование основано на соблюдении двух принципов: должны назначаться препараты с разным механизмом действия и с разным спектром возможных побочных эффектов. Кроме того, рациональность комбинации определяется не только усилением

гипотензивной активности, но и более выраженным органопротективным действием.

В настоящее время доступны многие комбинированные препараты, но наиболее перспективным у рассматриваемой категории пациентов является применение антагониста кальция с лекарственным средством, ингибирующим РААС. На перспективность этого направления указывают работы, в которых изучаются комбинации амлодипина с разными препаратами, влияющими на активность ренин–ангиотензиновой системы (амлодипин/лизиноприл, амлодипин/периндоприл, амлодипин/валсартан, амлодипин/олмесартан, амлодипин/телмисартан и др.) (Кобалава Ж.Д., 2000; Мезенцева Н.В. и др., 2004; Карпов Ю.А., 2008; Канукова Ф.У. и др., 2010; Jamerson K. et al., 2008).

Целесообразность применения ингибиторов АПФ у больных с бронхообструктивным синдромом широко обсуждается в отечественной и зарубежной литературе. Основная проблема при использовании данной группы лекарственных средств связана с накоплением бронхоирритантов (брадикинин, субстанция Р, оксид азота) и усугублением кашля с возможным усилением бронхообструктивного синдрома. По данным клинических исследований частота этого побочного эффекта достигает 10–20%, а сопутствующий бронхообструктивный синдром оценивается как фактор риска. Появление индуцированного ингибиторами АПФ кашля у больных ХОБЛ может ошибочно расцениваться как обострение заболевания и приводить к неоправданному изменению лечебной тактики - назначению системных глюкокортикостероидов, антибактериальных препаратов, усилению бронхолитической терапии. Это, в свою очередь, может вызвать прогрессирование АГ, микроциркуляторные расстройства и ухудшение качества жизни больных (Goldszer R.C. et al., 1988; Lacourciere, Y. et al., 1994; Dart R.A. et al, 2003; Marshall R.P., 2003; Wyskida K., 2012; Ng L.P. et al., 2014).

Блокаторы рецепторов ангиотензина в отличие от ингибиторов АПФ не влияют на активность других нейрогуморальных систем, при этом сохраняя антигипертензивную активность и плейотропные эффекты, характерные для блокады РААС (антиоксидантные эффекты, органопротективные и эндотелийпротективные свойства и др.). Большой селективностью и специфичностью блокады РААС объясняют лучшую переносимость БАР по сравнению с ИАПФ. Частота побочных эффектов при лечении БАР такая же, как при назначении плацебо. У пациентов с нарушенной бронхиальной проходимостью не было отмечено индуцированного приемом препарата кашля, что дает основания рассматривать БРА как препараты выбора в данной популяции больных, что также подтверждено в национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по ведению АГ (Преображенский Д.В., 2003; Национальные клинические рекомендации, 2010; Lacourciere Y. et al., 2004; Giles T.D., 2007; Caldeira D. et al., 2012; White S.M., 2012).

Органопротективные свойства БРА достаточно хорошо изучены. В нескольких исследованиях показана их способность уменьшать выраженность гипертрофии левого желудочка у больных АГ, а также оказывать кардиопротективное действие у больных с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда (Dahlof B. et al., 2002; Mutlu H. et al., 2002; Wong M. et al., 2002; Klingbeil A.U. et al., 2003; Pfeffer M.A. et al., 2003). Препараты данной группы обладают отчетливым нефропротективным и церебропротективным действием (Brenner B.M. et al., 2001; Viberti G. et al., 2002; Schrader J., 2005; Atkins R.C. et al., 2005; Hollenberg N.K. et al., 2007; Mochizuki S., 2007). Очевидным преимуществом БРА является их метаболическая нейтральность, препараты данной группы снижают вероятность развития новых случаев СД (Porush J.G., 2000; Laakso M., 2000; Hanefeld M. et al., 2001; Top C. et al., 2002; Kjeldsen S.E. et al., 2006; Weycker D. et al., 2007).

В ряду сартанов телмисартан обладает рядом отличительных фармакологических свойств: выраженной липофильностью, большим объемом распределения, не нуждается в предварительной активации, метаболизируется в печени с образованием неактивного метаболита, экскретируемого с желчью. Практически не взаимодействует с другими лекарственными средствами, не выводится через почки, обладает доказанным нефропротективным эффектом, поэтому его применение возможно у больных с хронической почечной недостаточностью (Сердечно-сосудистый риск..., 2008). Препарат характеризуется продолжительным действием (период полувыведения составляет 24 ч), применяется 1 раз в сутки. Телмисартан - единственный антагонист ангиотензина II, который в терапевтических дозах частично активировать ядерные γ -рецепторы активатора пролиферации пероксисом (PPAR γ), вследствие чего обладает дополнительными положительными метаболическими свойствами - улучшает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает инсулинорезистентность; оказывает положительное влияние на углеводный, липидный обмен и функцию эндотелия (Benson S.C. et al., 2004; Battershill A.J. et al., 2006; Costa F.V. 2006).

Телмисартан хорошо изучен, в том числе, в сравнительных клинических исследованиях эффективности и безопасности с ингибиторами АПФ и другими сартанами. В результате проведенных исследований получены данные о более эффективной коррекции артериального давления в ранние утренние часы, а также более длительное сохранение гипотензивного эффекта. При длительном систематическом приеме препарат оказался равным по эффективности рамиприлу - эталонному ингибитору АПФ с выраженной профилактической активностью у больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых или диабетических осложнений. В исследовании ONTARGET показано снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском при приеме телмисартана, сопоставимое с

рампиприлом при лучшей переносимости лечения. Согласно полученным в исследовании данным телмисартан эквивалентен рамиприлу по эффективности, одинаково предотвращая развитие всех значимых сердечно-сосудистых событий: сердечно-сосудистую смертность, инфаркт миокарда, инсульт. Телмисартан продемонстрировал лучшую переносимость лечения: реже отменялся из-за развития побочных явлений, реже вызывал кашель (частота развития кашля составила в группе телмисартана - 1,1%; в группе рамиприла – 4,2%, $p < 0,0001$), отмечена меньшая частота развития ангионевротического отека (частота развития ангионевротического отека в группе телмисартана - 0,1%; в группе рамиприла – 0,3%, $p = 0,01$). Важным является факт, что приверженность к терапии была выше в группе, получавшей телмисартан. Телмисартан – единственный БРА, зарегистрированный по показанию «Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний» (Ragot S. et al., 2002; Lacourciere Y. et al., 2004; White W.B. et al., 2004; Whilliams B. et al., 2006; Yusuf, S. et al., 2008; Segura J. et al., 2011).

В свете обсуждаемой проблемы кардиореспираторной коморбидности представляет интерес работа С.А. Павлищука и др. (2005), в которой изучалась эффективность телмисартана у больных с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертонией. В исследовании показано, что 2-недельная терапия телмисартаном не только эффективно снижает АД, нормализует суточный профиль АД по данным СМАД, но и значительно улучшает функцию внешнего дыхания. Согласно полученным авторами данным прирост объема форсированного выдоха за 1 секунду составляет в среднем 29%. Авторами сделан вывод о том, что влияние препарата на бронхиальную проходимость может быть обусловлено восстановлением механизмов регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов (Павлищук С.А. и др., 2005).

Комбинированное применение АК и БРА приводит к быстрому и выраженному снижению уровня АД. Большинство БРА и АК II–III поколения обеспечивает гипотензивное действие в течение 24 ч, что позволяет принимать препараты 1 раз в сутки и при этом контролировать АД в ранние утренние часы, сохранять естественный суточный ритм АД и улучшать его профиль при недостаточном ночном снижении. Одновременно в клинических исследованиях показан синергизм действия АК и БРА при реализации органопротективных и эндотелийпротективных свойств (Kjeldsen S.E. et al., 2007; Neutel J. et al., 2012; Koyanagi R. et al., 2013; Nishiwaki M. et al., 2013; Okura T. et al., 2013; Yang Y. et al., 2013; Yamashita K. et al., 2013; Nagasawa K. et al., 2014).

Комбинация телмисартана и амлодипина является рациональной, благодаря взаимно дополняющим и синергичным механизмам двух компонентов, обеспечивающая необходимое снижение АД и значимо превосходящая по эффективности монотерапию одним из входящих в состав комбинации компонентов (Остроумова О.Д. и др., 2013; Segura J. et al., 2011; Neldam S. et al., 2013). Высокая антигипертензивная эффективность комбинации телмисартан/амлодипин была доказана у больных с тяжелой гипертензией (АД (>180 / 95 мм рт.ст.) в исследовании TEAMSTA Severe. Среднее снижение САД/ДАД через 1 неделю терапии комбинацией телмисартан /амлодипин составило –31,9/–10,9 мм рт. ст. по сравнению с –28,6/–9,6 мм рт. ст. при использовании только амлодипина в дозе 5 мг. Ответ по САД на терапию комбинацией был в 99,7%, при этом 80% максимального эффекта снижения АД было достигнуто через 2 недели (TEAMSTA Study, 2012). Гипотензивный эффект комбинации телмисартан/амлодипин сохраняется на протяжении как минимум 24 часов, благодаря длительному периоду полувыведения телмисартана, и около 82,7% пациентов достигли целевых цифр АД в течение 24 часов (White W.B. et al., 2010; Billecke S.S. et al., 2013).

Инновационным направлением является изучение эффективности фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, а также влияния указанной комбинации на гемодинамику, ремоделирование сердца, системное воспаление и дисфункцию эндотелия у данной категории больных. Принимая во внимание высокую распространенность сочетания заболеваемости ХОБЛ и АГ, имеющиеся данные литературы можно считать обоснованным формирование нового направления исследований – изучение роли эндотелия и системного воспаления в патогенезе структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных с сочетанной кардиореспираторной патологией и разработку методов лекарственной терапии, способствующих коррекции указанных нарушений, что и определило цель диссертационного исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедрах внутренних болезней № 3 и фармакологии с клинической фармакологией ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России. Исследование проводилось в 2 этапа: 1 этап – ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование; 2 этап - клиническое исследование. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России от 16.09.2010 г., протокол № 15.

2.1. Фармакоэпидемиологическое исследование.

Дизайн исследования: ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование. Объектом исследования являлись медицинские карты амбулаторных и стационарных пациентов. На каждый случай заполнялись специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК), куда вносились демографические данные пациентов, анамнез, основной диагноз и его осложнения, сопутствующие заболевания, проводимое лечение с указанием режима (доза, кратность, путь введения) и длительности применения лекарственных средств. Диагнозы кодировались в соответствии с МКБ-10. Лекарственные средства кодировались по их международным непатентованным наименованиям в соответствии с Анатомо-Терапевтически-Химической (АТХ) системой классификации (АТС) ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). Вся информация, внесенная в ИРК, вводилась в электронную базу данных для последующей статистической обработки и анализа.

2.1.1. Фармакоэпидемиологический анализ лечения больных хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторной практике и в условиях стационара

Исследование амбулаторной практики лечения проводилось на базе ГБУЗ поликлиник №1, №4, №7 Министерства здравоохранения РСО-Алания и амбулаторно-поликлинических отделений ГБУЗ «Алагирская центральная

районная больница», «Ардонская центральная районная больница», «Дигорская центральная районная больница», «Ирафская центральная районная больница», «Кировская центральная районная больница», «Моздокская центральная районная больница», «Правобережная центральная районная больница», «Пригородная центральная районная больница» Минздрава РСО-Алания.

Исследование реальной практики лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях стационара проводилось на базе отделений пульмонологии ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава РСО-Алания и ФГБУ «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр» МЗ РФ, ГБУЗ «Республиканский центр пульмонологической помощи» (290 историй болезни) и пациентов терапевтических отделений ГБУЗ «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи», центральных районных больниц Минздрава РСО-Алания (287 историй болезни). Исследования выполнены в 2011-2012 гг.

Критерии включения: ХОБЛ средней степени тяжести/тяжелого течения в фазе стабильного течения в амбулаторной практике и в фазе обострения в условиях стационара (Глобальная стратегия..., 2011); гипертоническая болезнь II ст., АГ I-II степени, риск 3 (высокий) (Национальные клинические рекомендации, 2010); ФВ ЛЖ $\geq 45\%$; синусовый ритм сердца.

Критерии исключения: симптоматические артериальные гипертензии, бронхиальная астма, ИБС (за исключением стабильной стенокардии напряжения ФК 1-2), пороки сердца, воспалительные заболевания сердца различной этиологии, ХСН III-IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $<45\%$, сахарный диабет, клинически значимые сопутствующие заболевания других органов и систем, требующие лекарственной терапии.

На каждый случай заполнялись специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК), в которых регистрировались демографические данные пациентов, анамнез, основной диагноз и его

осложнения, сопутствующие заболевания, проводимое лечение с указанием лекарственной формы, режима дозирования и длительности применения лекарственных средств, которые кодировались по их международным непатентованным наименованиям в соответствии с АТХ системой классификации ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). Оценивали: частоту (% от общего числа случаев) и структуру (% от общего числа всех назначений) назначения лекарственных средств для лечения ХОБЛ и АГ, соблюдение принципов рационального комбинирования лекарственных средств; соответствие врачебных назначений действующим стандартам медицинской помощи и современным клиническим рекомендациям (Стандарт медицинской помощи..., 2007; Национальные клинические рекомендации, 2010; Глобальная стратегия..., 2011).

Изучаемые показатели:

- частота назначения лекарственных средств разных групп для лечения АГ (% от общего числа случаев);
- структура назначений лекарственных средств разных групп для лечения АГ (% от общего числа всех назначений);
- частота назначения лекарственных средств разных групп для лечения ХОБЛ (% от общего числа случаев);
- структура назначений препаратов разных групп для лечения ХОБЛ (% от общего числа назначений);
- соблюдение рекомендованных режимов дозирования лекарственных средств;
- соблюдение принципов рационального комбинирования лекарственных средств;
- соответствие врачебных назначений действующим стандартам диагностики и лечения и современным клиническим рекомендациям (Стандарт медицинской помощи..., 2007; Национальные клинические рекомендации, 2010; Глобальная стратегия..., 2011).

2.2. Клиническое исследование.

2.2.1. *Исследование особенностей структурно-функционального состояния сердца, эндотелия и экспрессии маркеров системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией.*

Исследование проводилось на базе Клинической больницы СОГМА, ГБУЗ поликлиники №1 Минздрава РСО-Алания. Всего обследовано 144 человека обоего пола в возрасте старше 45 лет, средний возраст составил $59,3 \pm 6,8$ лет.

Все участники исследования были разделены на 4 группы, сопоставимые по полу и возрасту: группа I (контрольная) была сформирована из 24 практически здоровых лиц, в группу II вошли 30 пациентов с АГ, группу III составили 25 пациентов с ХОБЛ, группу IV – 65 пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, установленная в соответствии с критериями GOLD (2011) (Глобальная стратегия..., 2011);
- гипертоническая болезнь II ст., АГ I-II степени, риск 3 (высокий) (Национальные клинические рекомендации, 2010);
- отсутствие регулярной антигипертензивной терапии в течение 3-х месяцев до включения в исследование;
- базисная терапия ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD (2011) в течение не менее 8 недель до включения в исследование (Глобальная стратегия..., 2011);
- отсутствие обострений ХОБЛ в течение 8 недель до включения в исследование.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: симптоматические артериальные гипертензии; бронхиальная астма, пороки

сердца, воспалительные заболевания сердца различной этиологии, ХСН III-IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ <45%, клинически значимые сопутствующие заболевания других органов и систем, требующие лекарственной терапии, сахарный диабет, подагра, клинически значимые изменения лабораторных параметров при рутинном лабораторном обследовании.

Для решения поставленных задач нами было выполнено комплексное обследование всех включенных в исследование лиц. Проведено клиническое, лабораторное (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровней общего белка, глюкозы, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, калия, натрия, кальция, магния, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицеридов, С-реактивного белка, протромбина, фибриногена, гомоцистеина, интерлейкина-1 β и ФНО-альфа в плазме крови) и инструментальное (спирометрия, ЭКГ, эхокардиография, СМАД) обследование.

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

В анамнезе у 14% пациентов имелась сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический некалькулезный холецистит), 12% - дисциркуляторная энцефалопатия, 12% - хронический пиелонефрит, 10% -различная патология опорно-двигательного аппарата. У всех больных сопутствующая патология была вне обострения, лечение сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование и в ходе проведения исследования не проводилось.

Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

Показатель		I группа здоровые n=24	II группа АГ n=30	III группа ХОБЛ n=25	IV группа ХОБЛ + АГ n=65
Пол	мужчины	12	18	15	37
	женщины	12	12	10	28
Средний возраст, лет		57,6±6,4	58,8±7,2	60,2±5,8	60,6±7,6
Степень тяжести ХОБЛ	II	-	-	16	42
	III	-	-	9	23
Степень АГ	I	-	19	-	37
	II	-	11	-	28
Курение:					
никогда не курили		12	10	-	-
курили в прошлом		7	14	7	19
курящие		5	6	18	46
Индекс курения, пачек-лет		9,0±2,4	16,2±2,4	34,0±6,8	36,4±7,2
ИМТ		26,7±0,8	28,8±0,6	27,6±0,8	28,4±0,8

При объективном обследовании достоверных отличий по основным клиническим признакам ХОБЛ и АД в сравниваемых группах выявлено не было. По результатам рутинного лабораторного обследования клинически значимых отклонений от нормальных значений – критериев исключения не выявлено.

2.2.2. Проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина в сравнении с монотерапией амлодипином у больных с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией.

Исследование проводилось на базе Клинической больницы СОГМА, ГБУЗ поликлиники №1 Минздрава РСО-Алания.

В исследование было включено 65 пациентов с ХОБЛ и АГ, средний возраст которых составил 60,6±7,6 лет.

Критериями включения пациентов в исследование были:

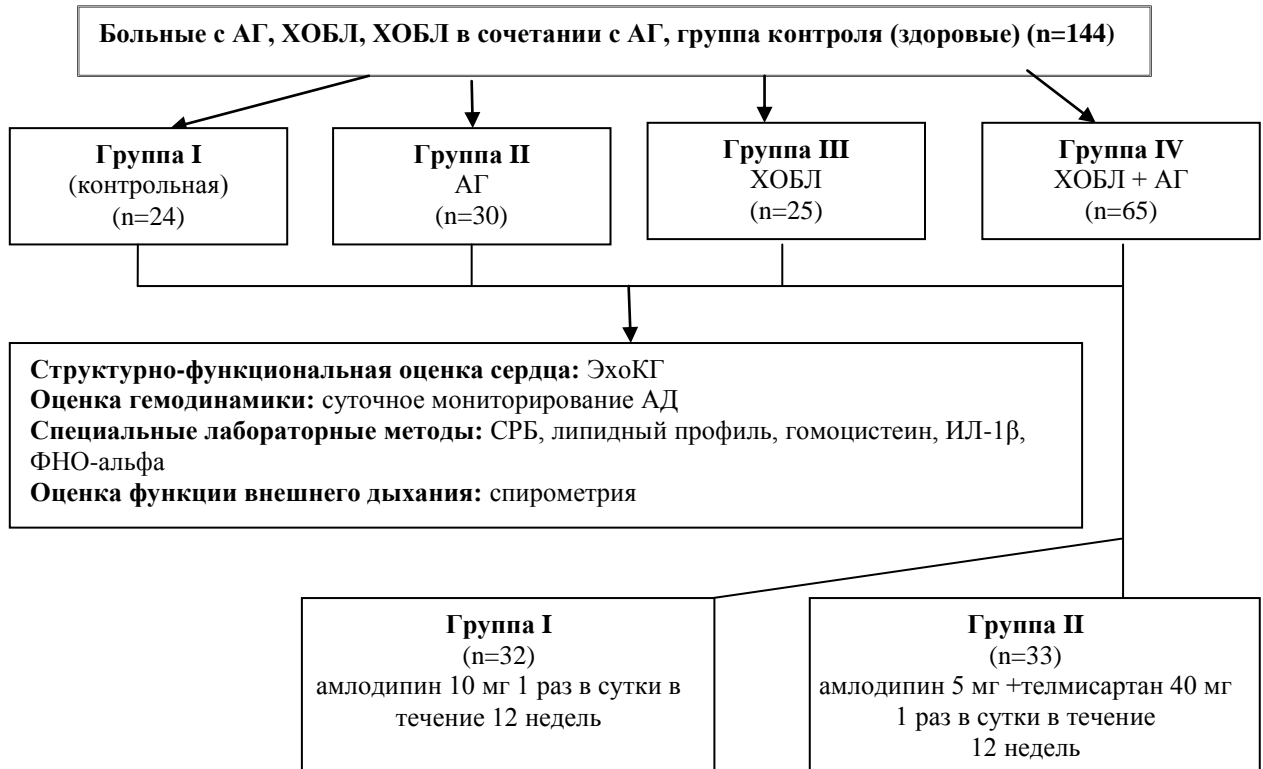
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;

- ХОБЛ среднетяжелого или тяжелого течения, установленная в соответствии с критериями GOLD (2011);
- гипертоническая болезнь II ст., АГ I-II степени, риск 3 (высокий) (Национальные клинические рекомендации, 2010);
- отсутствие регулярной антигипертензивной терапии в течение 3-х месяцев до включения в исследование;
- базисная терапия ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD (2011) в течение не менее 8 недель до включения в исследование (Глобальная стратегия..., 2011);
- отсутствие обострений ХОБЛ в течение 8 недель до включения в исследование.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: симптоматические артериальные гипертензии, бронхиальная астма, пороки сердца, воспалительные заболевания сердца различной этиологии, ХСН III-IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ <45%, клинически значимые сопутствующие заболевания других органов и систем, требующие лекарственной терапии; сахарный диабет, подагра, клинически значимые изменения лабораторных параметров при рутинном лабораторном обследовании; гиперчувствительность к исследуемым лекарственным веществам в анамнезе.

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы в две группы: 32 больных I группы получали амлодипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки утром, 33 пациента II группы получали фиксированную комбинацию амлодипин 5 мг + телмисартан 40 мг (Твинста, Берингер-Ингельхайм) 1 раз в сутки утром. Продолжительность лечения составила 12 недель. Дизайн исследования представлен ниже.

Дизайн клинического исследования



Эффективность и безопасность лечения оценивали по данным клинического, лабораторного (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровней общего белка, глюкозы, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, калия, натрия, кальция, магния, общего холестерина (ОХС), холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), триглицеридов, С-реактивного белка, протромбина, фибриногена, гомоцистеина, интерлейкина-1 β и ФНО-альфа в крови) и инструментального (спирометрия, ЭКГ, эхокардиография, СМАД) обследования. Критериями эффективности считали снижение среднесуточного САД и ДАД на 10 мм рт. ст. и более от исходного. За целевое АД принимали среднее значение АД за дневной период измерений менее 140/90 мм рт. ст., среднее значение за ночной период измерений менее 125/75 мм рт. ст. Кроме того, оценивали влияние препаратов на маркеры воспаления и повреждения эндотелия,

структурно-функциональные параметры сердца при эхокардиографическом исследовании, функцию внешнего дыхания.

2.3. Методы исследования.

Клиническое обследование включало сбор и анализ жалоб, анамнеза и данных физикального обследования пациента. Физикальное обследование проводилось по стандартной схеме. Оценивали клинические проявления заболевания, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Измеряли частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений, АД, пульс.

Субъективная оценка диспноэ у больных ХОБЛ оценивалась с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC). Данная шкала одышки имеет градации от 0 до 4 баллов: 0 – одышка не беспокоит, за исключением очень сильной физической нагрузки; 1- одышка появляется при быстрой ходьбе по ровной местности или при подъеме по пологому склону; 2 – одышка возникает при ходьбе в обычном темпе по ровной местности; 3 – одышка появляется при ходьбе на расстояние до 100 м или в течение нескольких минут; 4 – одышка появляется при минимальной физической нагрузке, например, при одевании/раздевании (Глобальная стратегия..., 2011; Bestall J.C. et al., 1999; Nishimura K. et al., 2002).

Всем больным проводилось лабораторное обследование рутинными методами, включавшее клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровней общего белка, глюкозы, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, калия, натрия, кальция, магния, протромбина, фибриногена.

Специальные методы исследования включали: определение в крови уровней *ОХС*, *ХС ЛПВП*, *ХС ЛПНП*, *триглицеридов* ферментативным методом на автоанализаторе СА-400 («Furuno», Япония); *СРБ* - на биохимическом анализаторе «Сапфир 400» (ТОКYO ВОЕКI, Япония).

Количественное определение уровня *гомоцистеина* в плазме крови осуществлялось твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе Мультискан (Thermo Fisher Scientific, США) с помощью диагностических наборов производства Axis-Shield (Норвегия).

Количественное определение *интерлейкина-1 β* (ИЛ-1 β) и *фактора некроза опухоли-альфа* (ФНО-альфа) в крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Мультискан (Thermo Fisher Scientific, США) с помощью диагностических наборов производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия).

Кровь для исследований брали из локтевой вены в стандартных условиях утром натощак. Пациентов предупреждали о необходимости соблюдения специальной диеты в установленные до забора крови сроки. Полное лабораторное обследование проводилось до начала приема исследуемых препаратов и по окончании исследования.

Инструментальное обследование включало ЭКГ, эхокардиографическое исследование, спирометрию, суточное мониторирование АД.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили в В - и М - модальном режиме на эхокардиографе (Хariossa-660А Toshiba, Япония) с использованием датчика с частотой 3,5 МГц в стандартных эхокардиографических позициях лежа на левом боку. Определялись следующие показатели: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), ударный объем (УО), систолическая функция желудочков сердца (по фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения (ФУ)), полость левого предсердия (ЛП) по длинной оси - максимальный размер, поперечный размер правого предсердия (ПП), полость правого желудочка по длинной оси в парастернальной позиции в диастолу (ПЖ), толщина передней

стенки правого желудочка в диастолу и систолу (ТПСПЖ), конечно-диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ). Для оценки диастолической функции определяли пиковые скорости трансмитрального и транстрикуспидального кровотоков в период раннего и предсердного наполнения желудочков и рассчитывали их соотношение (Е/А МК и Е/А ТК) (Митьков В.В., 1998; Шиллер Н.Б. и др., 2005; Cuncha D.M. et al., 2001). Оценивали время изоволюметрического расслабления левого и правого желудочков (IVRT) и время замещения пика Е трансмитрального или транскуспидального диастолического потока (DTe). Локальную сократимость оценивали визуально. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) рассчитывали по методу А. Kitabatake (1983) (Kitabatake A. et al., 1983).

Для оценки систолической функции миокарда ЛЖ также рассчитывали ударный объем, фракцию выброса и фракцию укорочения.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили на аппарате «Восход» МДП-НС-02с («ДМС-АТ Передовые технологии», Россия). Определяли среднесуточные значения САД (срСАД) и ДАД (срДАД), их ночные (время с 23.00 до 7.00) и дневные величины (с 7.00 до 23.00), степень ночного снижения САД и ДАД, частоту пульса (ЧП). Выраженность суточного ритма АД характеризуется степенью ночного снижения (СНС) или суточным индексом (СИ), которые рассчитываются как относительное снижение АД в ночные часы.

На основании данных о СНС применяли схему классификации больных (отдельно по критериям систолического и диастолического давления):

- нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе - «дипперы») - $10\% < \text{СНСАД} < 20\%$;
- недостаточная степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе - «нон - дипперы») - $0 < \text{СНСАД} < 10\%$;
- повышенная степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе - «овер - дипперы») - $20\% < \text{СНСАД}$;

– устойчивое повышение ночного АД (в англоязычной литературе — «найт - пикеры») - $CHCAD < 0$ (Рогоза А.Н., 2005).

Спирометрия проводилась на аппарате СМП-21/01-«Р-Д» (ООО «Монитор», Россия) по стандартной методике. Перерыв в приеме базисной терапии ХОБЛ составлял 12 часов, перерыв в применении бронхолитиков короткого действия – не менее 6 часов до исследования. При анализе ФВД использовались следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ.

2.4. Методы статистического анализа материала

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ «GraphPad Prism 6», «Microsoft Office Excel 2010». Данные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD); различия между двумя выборками оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. Для сравнения средних в двух независимых группах использовали тест Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона, в расчет брали связи $r > 0,05$.

ГЛАВА III. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ВРАЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РСО-АЛАНИЯ

3.1. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной практики лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ

Проанализировано 568 амбулаторных карт пациентов, состоящих на диспансерном учете с диагнозом ХОБЛ II-III степени тяжести стабильного течения. Сочетание ХОБЛ и АГ выявлено у 267/568 (47%) пациентов.

3.1.1. Фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ в сочетании с АГ

Из 267 больных ХОБЛ в сочетании с АГ всем критериям включения/исключения в фармакоэпидемиологическое исследование соответствовали 212 человек. Антигипертензивную терапию систематически получали 178/212 (84%) пациентов, у 16% из них регулярное лечение артериальной гипертензии не проводилось. 88 (49,4%) пациентов получали монотерапию. Структура назначений антигипертензивных препаратов для монотерапии АГ представлена на рис. 1. Из представленных данных следует, что среди рекомендованных врачами препаратов преобладали ингибиторы АПФ (48,9% всех назначений) и АК (36,4% всех назначений).

При анализе частоты назначений конкретных лекарственных препаратов в группах получены следующие данные. В группе ИАПФ в порядке убывания частоты назначений применялись эналаприл, лизиноприл, рамиприл, каптоприл (рис. 2); в группе АК – верапамил, амлодипин, нифедипин (рис. 3); в группе БРА – валсартан; в группе диуретиков – спиронолактон, индапамид (рис. 4); в группе ББ – кардиоселективные препараты бисопролол и атенолол (рис.5).

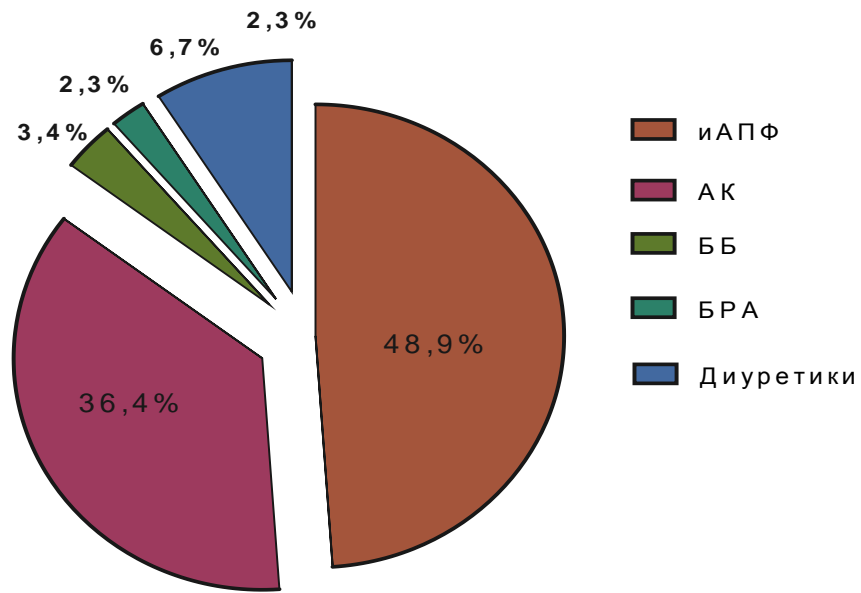


Рисунок 1. Структура назначений ангигипертензивных препаратов больным ХОБЛ и АГ в режиме монотерапии.

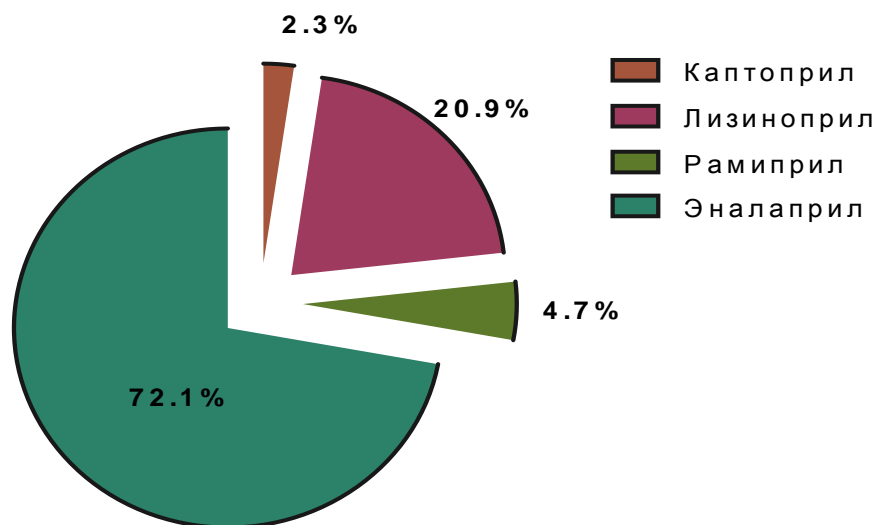


Рисунок 2. Частота назначения препаратов группы ИАПФ.

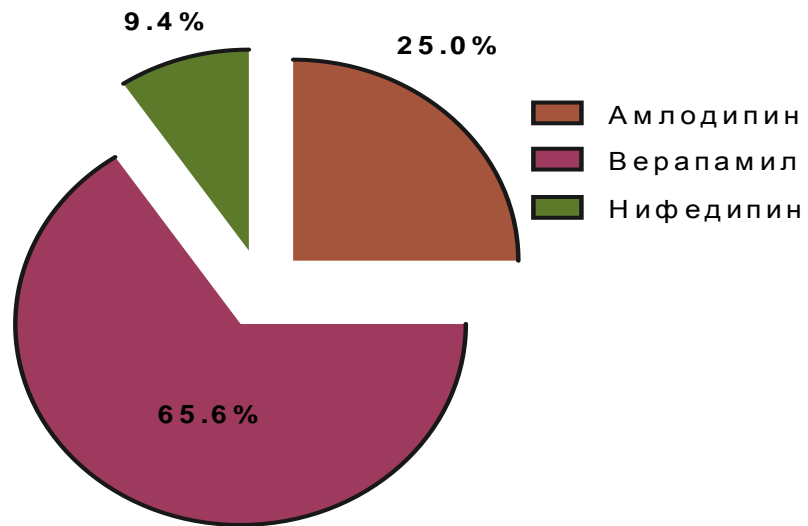


Рисунок 3. Частота назначения препаратов группы АК.

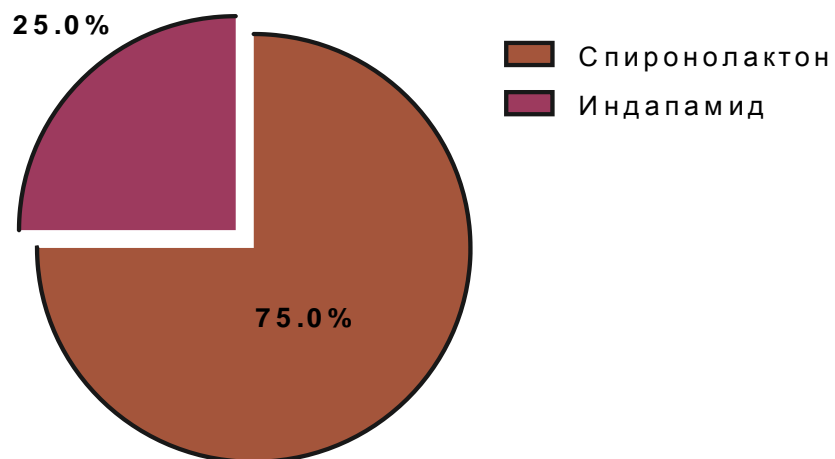


Рисунок 4. Частота назначения препаратов группы диуретики.

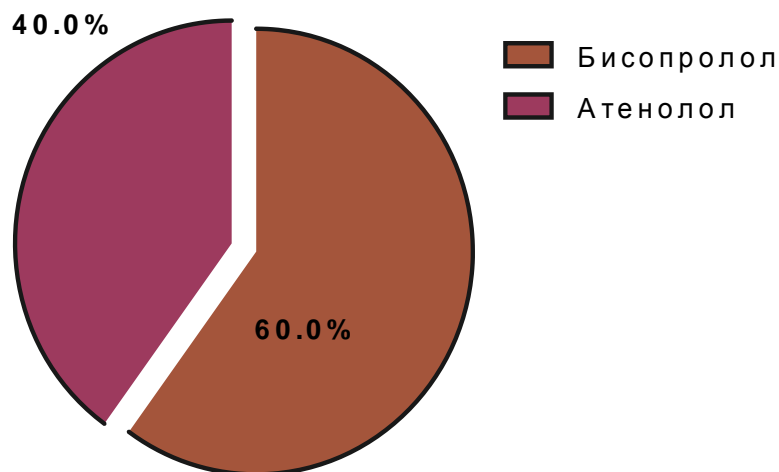


Рисунок 5. Частота назначения препаратов группы ББ.

Комбинированную терапию получали 90 (50,6%) пациентов. При оценке комбинированной терапии, прежде всего, обращает на себя внимание многообразие используемых врачами комбинаций лекарственных средств – 47, что свидетельствует об отсутствии научно обоснованного подхода к комбинированию антигипертензивных препаратов. В количественном выражении в структуре назначений преобладали комбинации разных препаратов из группы ИАПФ (эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл, моноприл) с диуретиками (гидрохлортиазид, фуросемид, торасемид, индапамид и др.) или с АК, реже назначались комбинации АК с диуретиками (рис. 6).

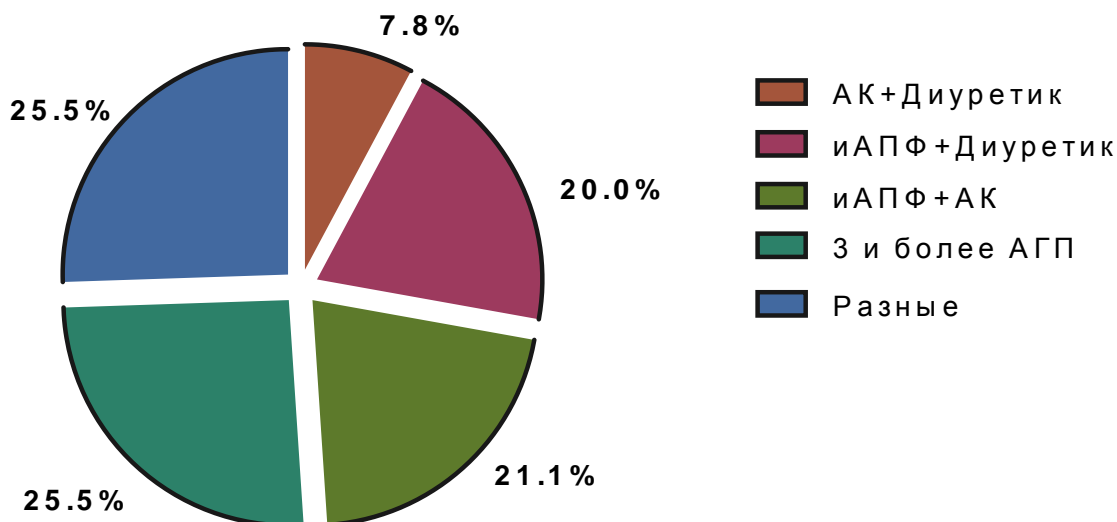


Рисунок 6. Структура назначений антигипертензивных препаратов больным ХОБЛ и АГ в режиме комбинированной терапии.

23 (25,6%) пациентам были назначены комбинации, включавшие три и более антигипертензивных препарата, такие как эналаприл + гидрохлортиазид + амлодипин, эналаприл + гидрохлортиазид + атенолол, эналаприл + гидрохлортиазид + амлодипин + спиронолактон и др.

В группу «разные», в которую вошли 25,5% назначений, нами включались врачебные рекомендации, не поддающиеся какой-либо классификации, такие, как случаи назначения одновременно двух или даже трех ингибиторов АПФ одному больному (лизиноприл +эналаприл; эналаприл + каптоприл + лизиноприл), применение в комплексной терапии «устаревших» антигипертензивных препаратов, таких, как андипал, препараты раувольфии (адельфан, раунатин, резерпин), папаверина гидрохлорид, дибазол и др.

3.1.2. Фармакоэпидемиологический анализ терапии ХОБЛ у больных ХОБЛ в сочетании с АГ

Анализ амбулаторных карт пациентов выявил следующие данные по структуре базисной терапии ХОБЛ (рис. 7). Препараты теофиллина пролонгированного действия (теопэк, теотард и др.) перорально получали 144 пациента, что составило 68%. Ингаляционные бронхолитики короткого действия (антихолинергические – ипратропия бромид; β_2 -агонисты – сальбутамол, фенотерол; препараты смешанного действия – беродуал) были рекомендованы 114 больным (54%). Длительно действующий антихолинергический препарат тиотропия бромид был назначен в 15% случаев (32 больных), однако, судя по записям в амбулаторных картах, использование его осуществлялось нерегулярно. 46 человек (21,6%) в качестве средства базисной терапии получали иГКС (беклометазон, флутиказон), 11 человек (5%) получали фиксированную комбинацию иГКС (будесонид или флутиказон) с длительно действующим β_2 -агонистом (LABA) (формотерол/сальметерол).

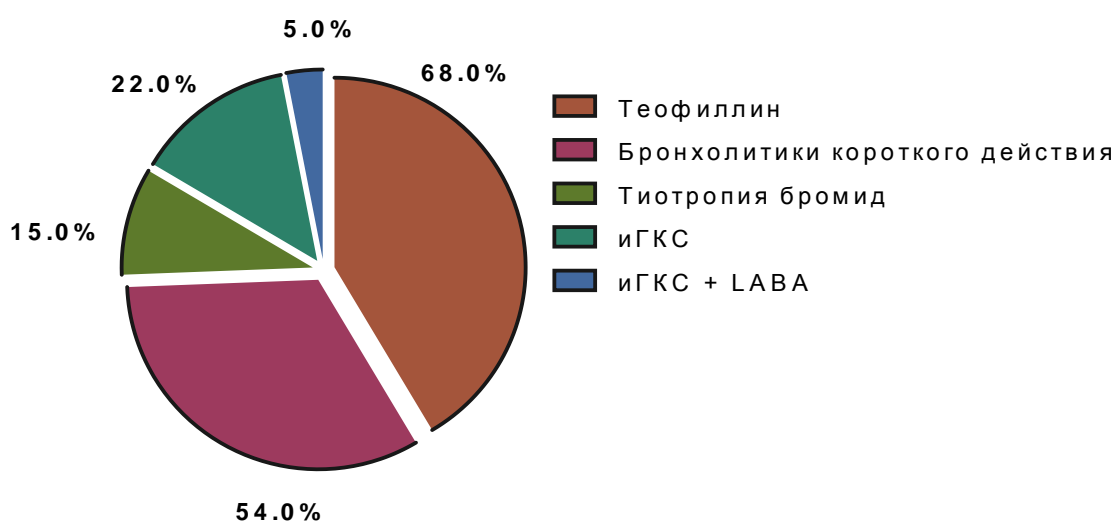


Рисунок 7. Структура базисной терапии ХОБЛ на амбулаторном этапе.

Следует отметить, что базисные средства, предназначенные в соответствии с современными клиническими рекомендациями для длительного непрерывного применения, назначались нерегулярно, пациенты применяли их прерывистыми курсами, что снижает эффективность базисной терапии и повышает риск развития обострений. В амбулаторных картах отсутствовали сведения о мониторинговании эффективности лекарственной терапии посредством контроля функции внешнего дыхания в динамике.

3.2. Фармакоэпидемиологический анализ практики лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях стационара

3.2.1. Фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях стационара.

Сочетание ХОБЛ и АГ выявлено у 305/577 (53%) пациентов.

Из 305 больных ХОБЛ в сочетании с АГ всем критериям включения/исключения в фармакоэпидемиологическое исследование соответствовали 272 человека.

Антигипертензивную терапию систематически получали 236 из 272 пациентов (86,8%).

99 больных (41,9%) получали монотерапию. Структура назначений антигипертензивных препаратов для монотерапии АГ представлена на рис 8. Из представленных данных следует, что среди рекомендованных врачами препаратов преобладали ингибиторы АПФ (43% всех назначений) и антагонисты кальция (АК) (32% всех назначений).

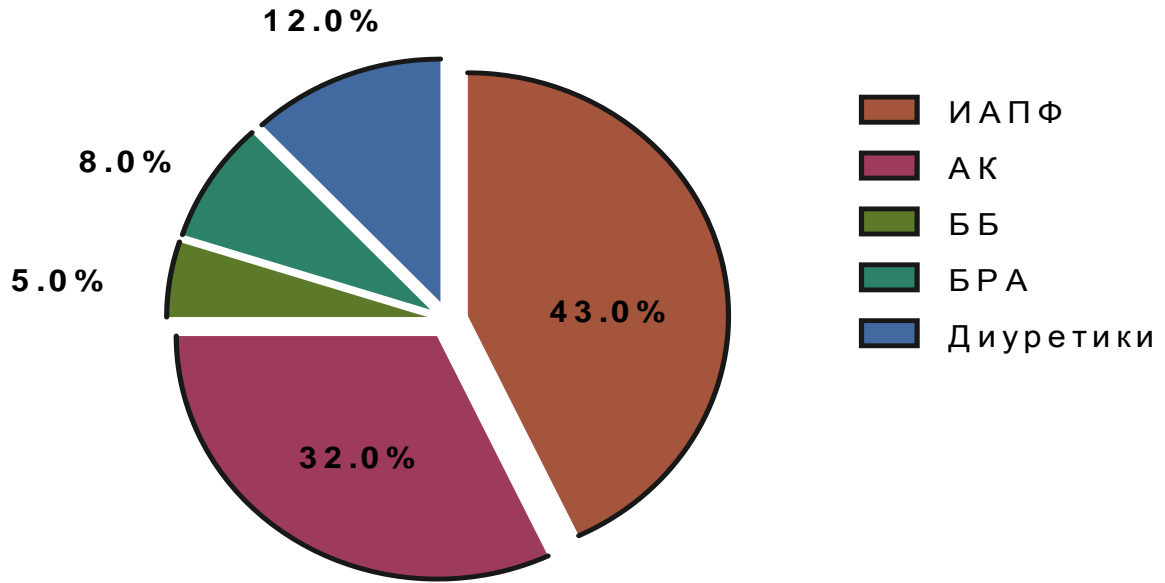


Рисунок 8. Структура назначений ангигипертензивных препаратов больным с ХОБЛ и АГ в режиме монотерапии.

При анализе частоты назначений конкретных лекарственных средств по группам получены следующие данные. В группе ИАПФ в порядке убывания частоты назначений применялись эналаприл, лизиноприл, рамиприл, каптоприл (рис. 9); в группе АК – верапамил, амлодипин, нифедипин (рис 10); в группе БРА – валсартан; в группе диуретиков – спиронолактон, индапамид (рис. 11); в группе ББ – кардиоселективные препараты - бисопролол, метопролол и атенолол.

Комбинированную терапию получали 137 (58%) пациентов. При оценке комбинированной терапии, так же как и в амбулаторной практике, обращает на себя внимание многообразие используемых врачами комбинаций лекарственных средств – более 40, что свидетельствует об отсутствии рационального подхода к комбинированию ангигипертензивных препаратов в реальной клинической практике с позиций доказательной медицины.

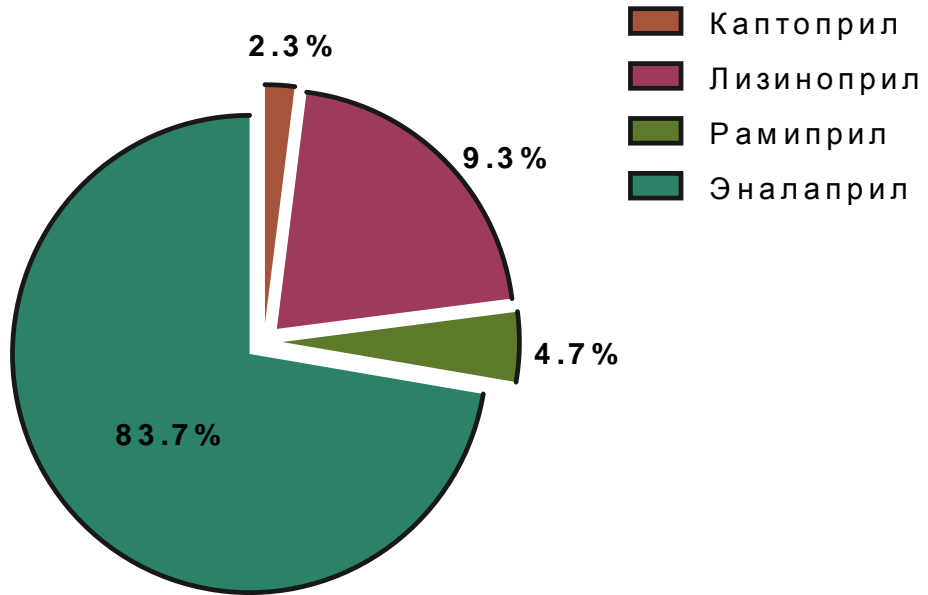


Рисунок 9. Частота назначения препаратов группы ИАПФ.

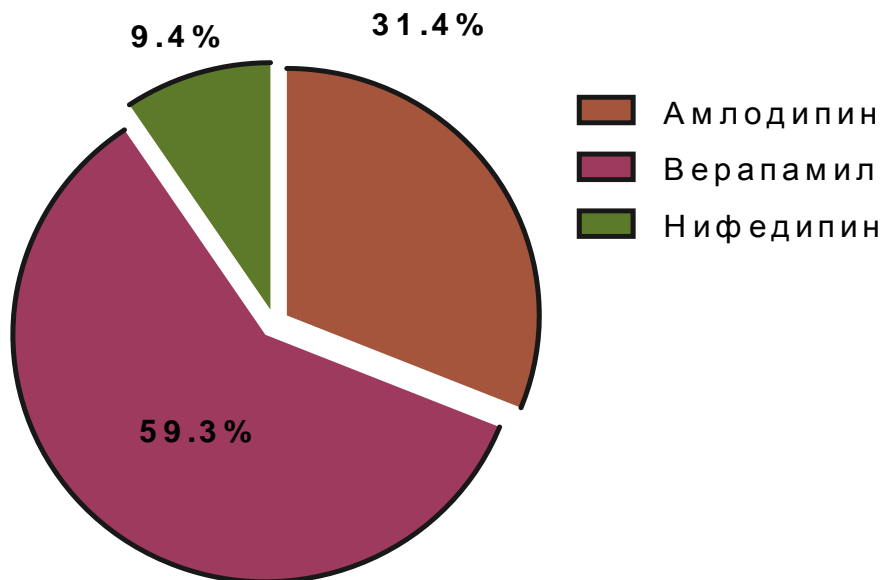


Рисунок 10. Частота назначения препаратов группы АК.

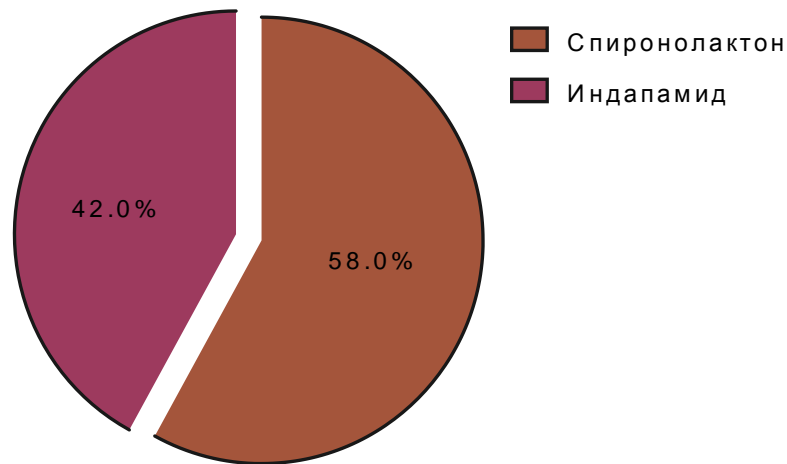


Рисунок 11. Частота назначения препаратов группы диуретиков.

Структура назначений антигипертензивных средств была сопоставима с таковой при амбулаторном лечении. В количественном выражении в структуре назначений преобладали комбинации разных препаратов из группы ингибиторов АПФ (эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл, моноприл) с различными диуретиками (гидрохлортиазид, фуросемид, торасемид, индапамид и др.) или с АК, реже назначались АК в комбинации с диуретиками (рис. 12).

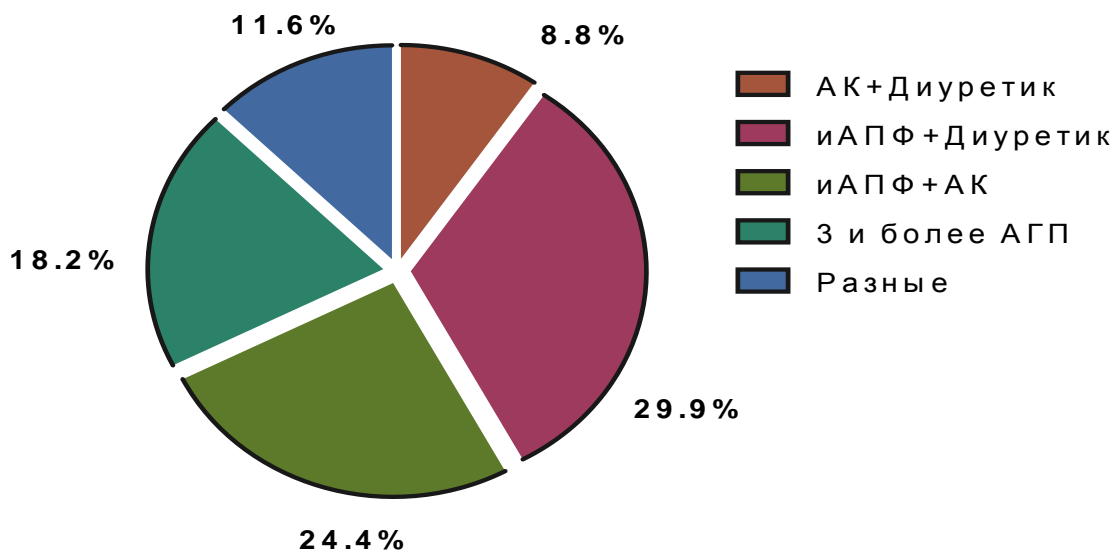


Рисунок 12. Структура назначений антигипертензивных препаратов больным с ХОБЛ и АГ в режиме комбинированной терапии.

25 пациентам из 137 (18,2%) были назначены комбинации, включавшие 3 и более антигипертензивных препарата, такие как эналаприл + гидрохлортиазид + амлодипин, эналаприл + гидрохлортиазид + атенолол, эналаприл + гидрохлортиазид + амлодипин + спиронолактон и др. Еще 11,6% больных получали комбинации лекарственных средств, которые мы обозначили как «разные», ввиду невозможности их как-то классифицировать. В этих случаях имело место одновременное назначение двух ингибиторов АПФ одному больному (лизиноприл + эналаприл; эналаприл + каптоприл), применение «устаревших» препаратов, таких как андипал, препараты раувольфии, миотропные спазмолитики, комбинации нескольких диуретиков и др. Отдельно хотелось бы обратить внимание на факт отсутствия в плане лечения у 13% госпитализированных пациентов антигипертензивных препаратов при наличии установленного диагноза АГ.

3.2.2. Фармакоэпидемиологический анализ терапии обострения ХОБЛ у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

В результате изучения медицинских карт пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, установлено, что антимикробная терапия применялась в 73% случаев (n=421). При этом в большинстве историй болезни отсутствовала какая-либо информация о типе обострения; микробиологическое исследование мокроты, рекомендованное стандартом медицинской помощи каждому больному (Стандарт медицинской помощи ..., 2007), было проведено лишь 5% пациентов (n=29). Таким образом, можно констатировать, что в медицинской документации больных отсутствовала информация, подтверждающая инфекционный характер обострения и целесообразность назначения антимикробной терапии.

Структура назначаемых антимикробных препаратов (АМП) представлена следующими группами лекарственных средств: группа цефалоспоринов III поколения (ЦСIII) для парентерального введения

(цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) - 39% назначений; фторхинолоны (ФХ) - 22%, в том числе респираторные (РФХ) - 4%, ципрофлоксацин (ЦФ) - 18%; цефалоспорины I поколения (ЦС I) для парентерального введения (цефазолин) - 11%; нитроимидазолы (метронидазол, МТ) - 10%; ингибиторозащищенные пенициллины (ИЗП), преимущественно амоксициллин/клавуланат - 7%; макролиды (МК) (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин) - 7%; аминогликозиды (гентамицин, амикацин) - 3%. С частотой менее 1% назначались триметоприм/ко-тримоксазол (0,6%), рифампицин (0,6%), тетрациклины (0,2%) (рис. 13).

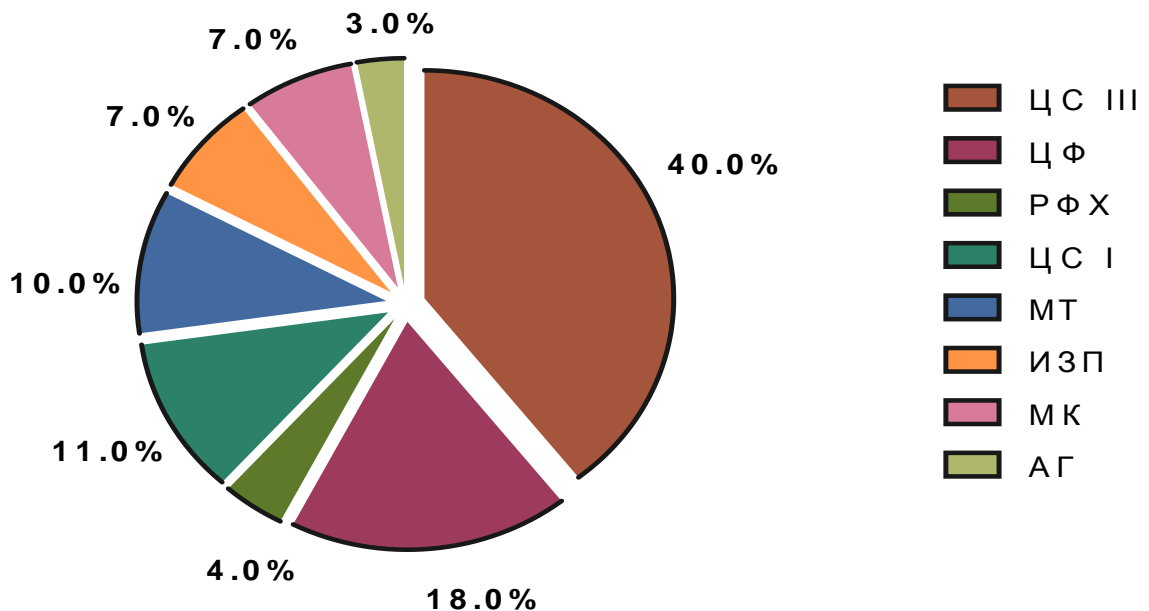


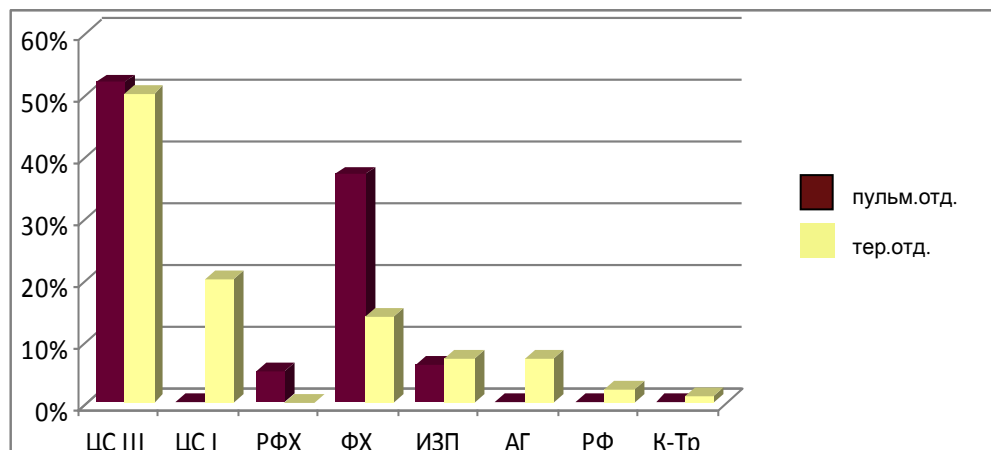
Рисунок 13. Структура назначений АМП при обострении ХОБЛ в стационарах РСО-А.

Отдельно нами проанализирована тактика проведения антимикробной терапии в специализированных пульмонологических отделениях и терапевтических отделениях стационаров.

При анализе назначений антимикробных препаратов в отделениях пульмонологии выявлено, что АМТ назначена в 67% случаев обострения ХОБЛ (n=194), при этом микробиологическое исследование мокроты проведено у 10% больных (n=29). Врачи-пульмонологи назначали следующие группы антимикробных препаратов: ЦС III поколения - 52%

назначений; ФХ - 42%, в том числе ципрофлоксацин - 37% и левофлоксацин - 5%; амоксициллин/клавуланат - 6% (рис. 14).

При изучении структуры назначений антибактериальных препаратов в терапевтических отделениях стационаров республики получены данные, что АМТ назначалась в 77% случаев обострений ХОБЛ (n=221), при этом микробиологическое исследование мокроты не проведено ни в одном случае. Врачи-терапевты назначали следующие антимикробные препараты: парентеральные цефалоспорины – ЦС III - 50%, ЦС I - 20%; ципрофлоксацин - 14%; амоксициллин или амоксициллин/клавуланат - 7% , аминогликозиды - 7%, рифампицин - 2%, ко-тримоксазол/триметоприм, доксициклин - менее 1% назначений АМП (рис. 14).



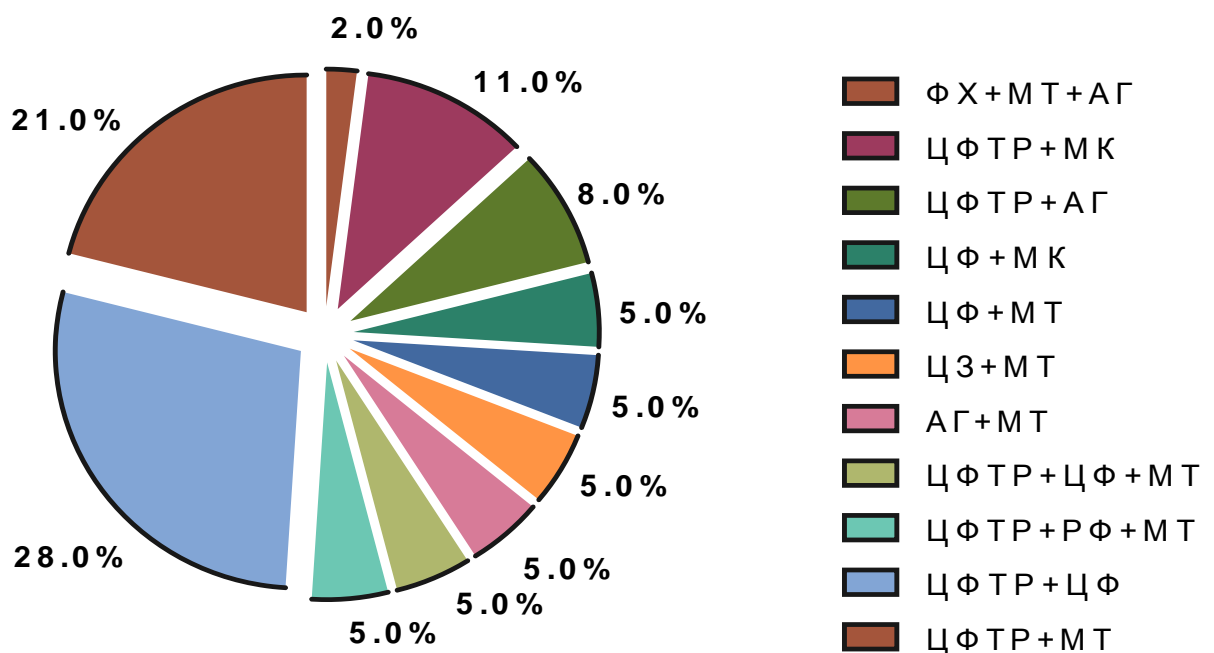
ЦФIII-цефалоспорины III поколения; ЦСI -цефалоспорины I поколения; РФХ- респираторные фторхинолоны; ФХ-фторхинолоны; АГ-аминогликозиды; РФ - рифампицин; К-Тр - ко-тримоксазол/триметоприм

Рисунок 14. Структура назначений АМП при обострении ХОБЛ в отделениях пульмонологии и общей терапии.

При сравнительном анализе антимикробной терапии, проводимой в терапевтических отделениях и специализированных отделениях стационаров, установлено, что процент назначения антибактериальных препаратов в профильных отделениях ниже, чем в отделениях терапии и составляет 67% против 77%, соответственно. Возможно, это связано с более

дифференцированным подходом к оценке роли инфекционного фактора в обострении ХОБЛ в специализированных отделениях.

В 70% случаев для стартовой антимикробной терапии применялась комбинация двух или более антимикробных препаратов. Наиболее часто назначались комбинации цефтриаксона с цiproфлоксацином (28%) или с метронидазолом (21%). Далее по убыванию частоты применялись следующие комбинации: цефтриаксон+макролид (азитромицин, спирамицин, рокситромицин) (11%), цефтриаксон+аминогликозид (8%), цiproфлоксацин+макролид (5%), цiproфлоксацин+метронидазол (5%), цефазолин + метронидазол (5%), аминогликозид + метронидазол (5%), комбинации из трех АМП – цефтриаксон + цiproфлоксацин + метронидазол (5%), цефтриаксон + рифампицин + метронидазол (5%) (рис.15).



*ЦФТР-цефтриаксон, МТ-метронидазол, АГ-аминогликозиды, МК-макролиды,
ЦЗ-цефазолин, ЦФ-цiproфлоксацин, РФ-рифампицин*

Рисунок 15. Комбинации АМП при обострении ХОБЛ.

Среди вышеперечисленных комбинаций антимикробных препаратов рекомендованной к применению при обострении ХОБЛ в случае обоснованной клинической необходимости является только комбинация цефтриаксона с макролидом. Все остальные комбинации являются произвольными, их эффективность в данной клинической ситуации не подтверждена ни в одном из известных руководств по рациональной антимикробной терапии (Батурин В.А. и др., 2002; Чучалин А.Г. и др., 2005; Романовских А.Г. и др., 2006; Страчунский Л.С. и др., 2007; Синопальников А.И. и др., 2009; Зайцев А.А. и др., 2011; Allegra L. et al., 2001)

Анализ проводимой противовоспалительной терапии показал, что в среднем 36% госпитализированных с обострением ХОБЛ пациентов получают системные глюкокортикостероиды. Препаратами выбора в большинстве случаев являлись преднизолон (37,9% случаев) или дексаметазон (53,4% случаев) для парентерального введения метилпреднизолон для приема внутрь (2,4% случаев) (рис. 16). Средние дозы системных ГКС составили 30-40 мг в пересчете на преднизолон, что в целом соответствует современным клиническим рекомендациям. Средняя продолжительность лечения системными ГКС у 68,4% больных составила более 5 дней, однако в большинстве случаев не превышала 14 дней.

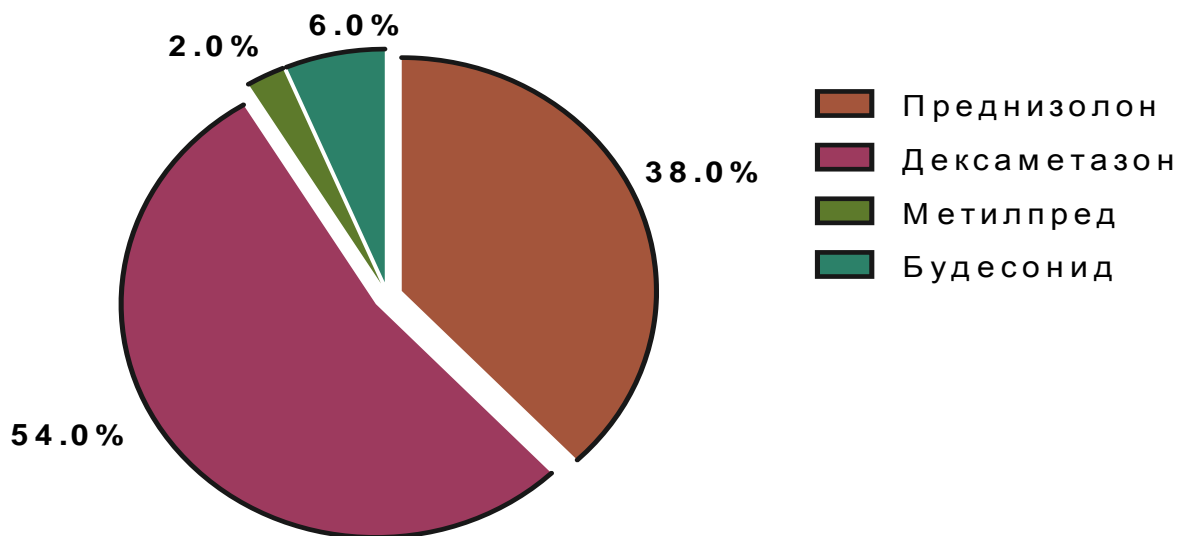


Рисунок 16. Структура применения ГКС при обострении ХОБЛ

Обращает на себя внимание тот факт, что в стационарах республики при обострении ХОБЛ небулизированный будесонид применялся лишь у 13 пациентов, что в общей структуре ГКС терапии составило 6,3%.

Системные глюкокортикостероиды входят в стандарты лечения обострения ХОБЛ, однако в данном случае при их назначении следовало учитывать характер сопутствующей патологии больных - АГ и способность глюкокортикостероидов при их системном введении вызывать повышение АД.

Что касается бронхолитической терапии, в реальной клинической практике 100% больных с обострением ХОБЛ назначается аминофиллин в виде внутривенных инфузий.

Нами не установлено фактов коррекции дозы аминофиллина в зависимости от фактов систематического приема пролонгированных теофиллинов, другой сопутствующей терапии, возраста, курения и др. Ингаляционные бронхолитики короткого действия назначались в форме дозированных аэрозолей для ингаляций; возможности небулайзерной терапии, предпочтительной в условиях стационара, использовались менее, чем у 10% пациентов.

ВЫВОДЫ:

1. Следует признать неоправданно частым выбор монотерапии как основной тактики лечения АГ у больных с ХОБЛ. Почти 50% пациентов получали один антигипертензивный препарат как при амбулаторном лечении, так и в период госпитализации.

2. Значительный разброс вариантов комбинирования антигипертензивных препаратов (более 40 различных комбинаций) указывает на отсутствие согласованной тактики ведения больных, основанной на принципах доказательной медицины, даже в условиях отдельно взятого отделения или стационара. Около 25% пациентов получают согласно рекомендациям врачей нерациональные комбинации лекарственных средств.

3. Наиболее часто применяемой группой антигипертензивных препаратов у пациентов с ХОБЛ и АГ как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара являются ИАПФ. С учетом способности ИАПФ вызывать локальное накопление в стенке бронхов брадикинина, активировать гистамин и другие провоспалительные пептиды, влияющие на тонус бронхов, и индуцировать у 5-20% пациентов кашель, эта группа препаратов не может являться предпочтительной в данной клинической ситуации. Из средств, влияющих на РААС, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ предпочтительны БРА, на долю которых пришлось лишь 8% от всех назначений антигипертензивных препаратов. В структуре врачебных назначений выявлены «устаревшие» препараты и/или препараты с недоказанной эффективностью (андипал, препараты раувольфии, папаверина гидрохлорид и др.).

4. При анализе назначений конкретных препаратов из группы ИАПФ установлено, что наиболее широко назначаемым в амбулаторной и стационарной практике является препарат эналаприл, который, исходя из особенностей фармакокинетики (пролекарство), применяется 2 раза в сутки. В настоящее время оптимальным с позиции соблюдения комплаентности, особенно в амбулаторной практике, является однократный прием препарата с целью достижения 24-часового контроля уровня АД. Это особенно важно для больных с ХОБЛ, у которых выявлена значимо большая суточная вариабельность АД по сравнению с больными с изолированной АГ.

5. Из группы АК наиболее часто применялся препарат 1 поколения, производное фенилалкиламина - верапамил в форме таблеток немедленного высвобождения. С учетом современных клинических рекомендаций, отдающих предпочтение дигидропиридиновым АК пролонгированного действия, не имеющим зависимых от концентрации побочных эффектов и оказывающих дополнительно бронходилатирующее, противовоспалительное, антиатерогенное действие, выбор в пользу верапамила следует признать нерациональным.

6. Назначение спиронолактона в виде монотерапии АГ у амбулаторных и стационарных больных не является обоснованным. Антагонисты альдостерона (спиронолактон, канренон) в силу своей способности предотвращать структурные изменения сердечно-сосудистой системы, полезны и широко применяются при ХСН, у пациентов с гипокалиемией, гиперурикемией, для лечения первичного и вторичного гиперальдостеронизма. В лечении АГ без сопутствующей тяжелой ХСН как самостоятельные диуретики клинического значения не имеют.

7. Базисная терапия ХОБЛ на амбулаторном этапе у большинства пациентов проводится без учета современных клинических рекомендаций. В структуре назначений преобладают пролонгированные теофиллины (68%) и ингаляционные бронхолитики короткого действия (54%). Учитывая рассматриваемый контингент больных, данный подход к терапии не только не соответствует основным принципам базисной терапии ХОБЛ, но и потенциально способствует декомпенсации сердечно-сосудистой патологии.

8. Антимикробная терапия обострений ХОБЛ не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям. Около 40% больных получают АМП, не рекомендованные в данной клинической ситуации (цефалоспорины I поколения, ципрофлоксацин, нитроимидазолы, рифампицин и др.). Крайне редко назначаются ингибиторозащищенные аминопенициллины (около 11% от всех назначений АМП), являющиеся препаратами выбора при проведении эмпирической антимикробной терапии. Неоправданно часто (в 70% случаев) назначается стартовая комбинированная антимикробная терапия, при этом в плане лечения выявлено назначение нерациональных для данной клинической ситуации и, в том числе, потенциально опасных комбинаций (левофлоксацин + теофиллины короткого или длительного действия, цефазолин + метронидазол, аминогликозид + метронидазол, цефтриаксон + ципрофлоксацин + метронидазол, цефтриаксон + рифампицин + метронидазол). В структуре врачебных назначений выявлены препараты с недоказанной эффективностью и/или высокой

токсичностью (аминогликозиды, рифампицин, тетрациклины). В подавляющем большинстве случаев АМП назначаются парентерально, что противоречит рекомендациям GOLD о предпочтительном пероральном пути их введения, особенно у пожилых больных (Глобальная стратегия..., 2011).

9. Противовоспалительная терапия обострения ХОБЛ в условиях стационара проводится без учета способности сГКС повышать АД у коморбидных пациентов. Современные возможности ингаляционной противовоспалительной и бронхолитической терапии с применением специальных средств доставки (небулайзеров) в стационарах республики практически не используются.

10. В целом фармакотерапия больных ХОБЛ в сочетании с АГ как на амбулаторном этапе, так и на этапе оказания специализированной медицинской помощи, не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям и стандартам, что требует повышенного внимания к данной проблеме и реализации специальных образовательных программ для врачей с привлечением специалистов - пульмонологов, кардиологов и клинических фармакологов.

ГЛАВА 4. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

4.1. Особенности течения артериальной гипертензии у больных ХОБЛ

По результатам обследования нами не было выявлено значимых различий в структуре АГ при измерении АД в амбулаторных условиях в группах пациентов с изолированной АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ (табл. 2.). У всех обследованных выявлен систолюдиастолический вариант артериальной гипертензии, изолированный систолический или диастолический варианты гипертензии диагностированы не были (рис. 17).

Таблица 2

Уровень АД в исследуемых группах при измерении в амбулаторных условиях

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа
САД, мм рт. ст.	124,01±3,53	144,03±4,52 ^{***}	128,04±3,51 ^{***,###}	148,51±5,02 ^{***,###,ΔΔΔ}
ДАД, мм рт. ст.	84,51±2,02	96,53±2,51 ^{***}	86,03±2,52 ^{*###}	96,03±4,01 ^{***,ΔΔΔ}

Различия достоверны ^{***} - p<0.001 – по сравнению с группой I;

^{###} - p<0.001 - по сравнению с группой II;

^{ΔΔΔ} - p<0.001 - по сравнению с группой III

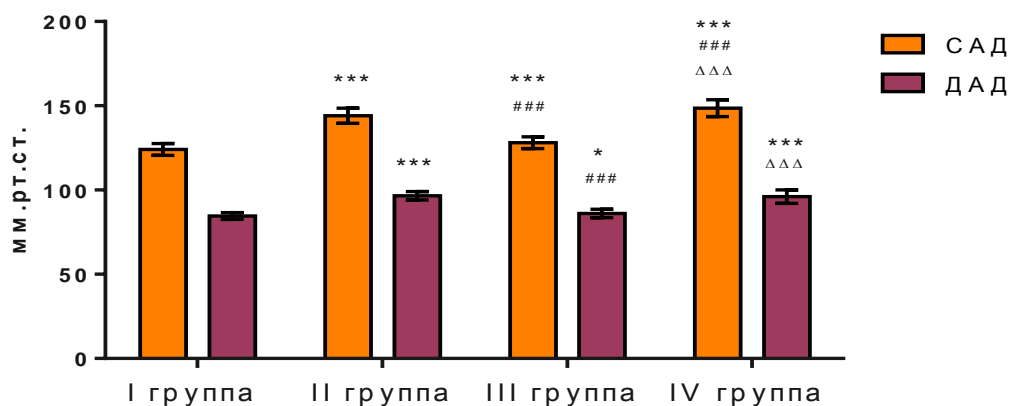


Рисунок 17. Уровень АД в исследуемых группах при измерении в амбулаторных условиях.

Различия с I группой (здоровые) достоверны: * - $p < 0.05$; *** - $p < 0.001$.

Различия с группой II (АГ) достоверны: ### - $p < 0.001$.

Различия с группой III (ХОБЛ) достоверны: ΔΔΔ - $p < 0.001$.

Результаты СМАД представлены в табл. 3 и на рис.18, 19.

Таблица 3

Показатели СМАД у больных АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	II группа	IV группа
срСАД, мм рт. ст.	153,67±8,41	156,74±7,21
срДАД, мм рт. ст.	91,47±8,40	92,55±5,93
Вариабельность САД, мм рт. ст.		
день	16,15±1,43	17,41±1,23*
ночь	15,21±1,20	19,31±1,02***
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.		
день	13,52±0,63	14,30±0,22*
ночь	12,81±1,42	15,60±0,88***
Индекс времени САД, ночь %	38,61±4,21	54,40±4,62***
Индекс времени ДАД, ночь, %	32,41±4,60	42,71±4,04***
Частота повышения САД, %		
день	44,02±4,63	46,71±6,23
ночь	46,81±7,44	66,80±8,24***
Частота повышения ДАД, %		
день	20,20±2,82	28,41±2,62***
ночь	24,74±2,11	36,43±2,81***
ЧП, уд. в мин	75,90±9,62	72,92±8,73

Различия с группой II (АГ) достоверны * - $p < 0.05$; *** - $p < 0.001$.

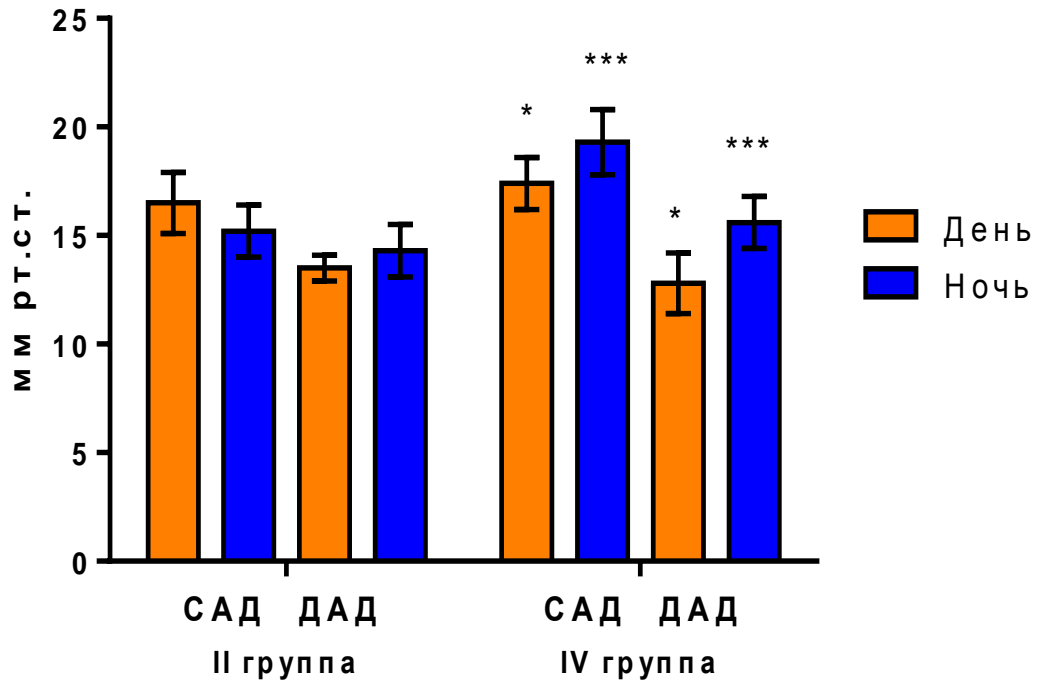


Рисунок 18. Вариабельность показателей СМАД у больных АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ.

Различия с группой II (АГ) достоверны: * - $p < 0.05$; *** - $p < 0.001$.

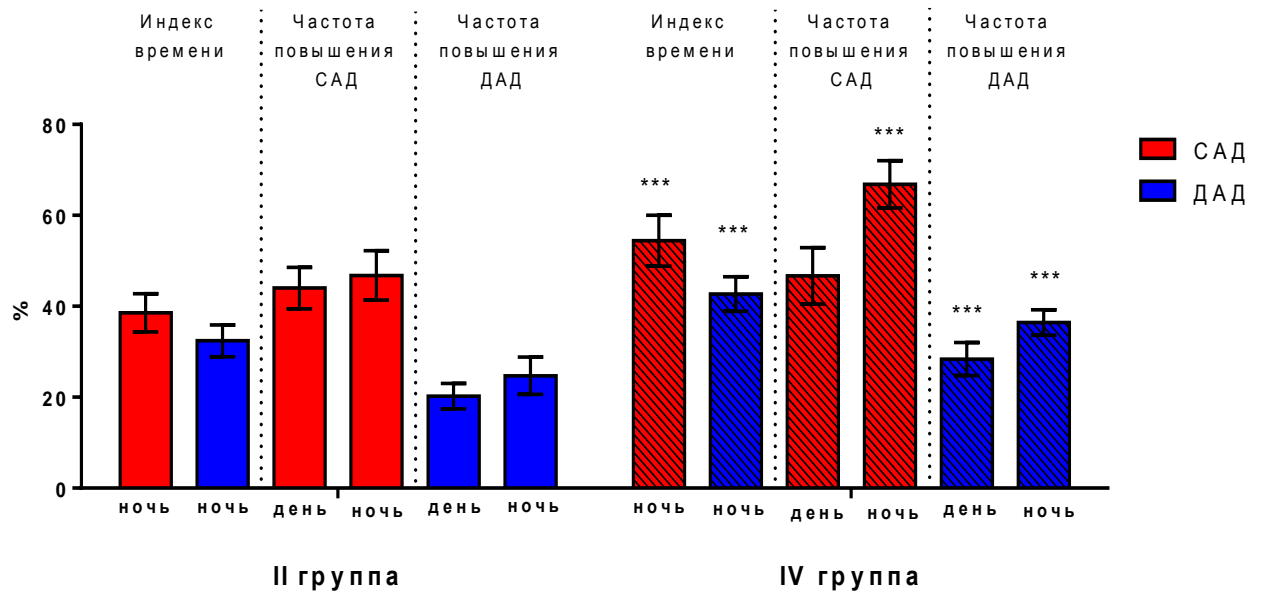


Рисунок 19. Индекс времени и частота повышения САД и ДАД у больных АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ.

Различия с группой II (АГ) достоверны: *** - $p < 0.001$.

При оценке показателей СМАД получены исходные значения срСАД, срДАД и частоты пульса в группах больных с АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ. Значимые отличия профиля АД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ в сравнении с группой больных с изолированным течением АГ выявлены по таким показателям, как вариабельность систолического и диастолического АД, индекс времени систолического и диастолического АД, частота повышения систолического и диастолического АД при мониторинговании, причем максимальные различия были выявлены в ночные часы.

Так, при сравнении показателей в исследуемых группах вариабельность САД в ночные часы в группе больных с ХОБЛ и АГ была выше на 21,2% ($p < 0,001$) по сравнению с больными с изолированной АГ; вариабельность ДАД была выше на 18,8% ($p < 0,001$); индекс времени САД в 1,4 раза выше, индекс времени ДАД в 1,3 раза выше ($p < 0,001$); частота повышения САД и ДАД в 1,4 раза и в 1,5 раза ($p < 0,001$), соответственно.

При анализе суточного ритма АД нами получены следующие данные. Среди больных II группы по степени ночного снижения систолического АД к категории дипперов, т.е. лиц с нормальным показателем снижения АД, относились 9 (30%) человек. У 21 пациента отмечались различные нарушения степени ночного снижения АД: 9 человек (30%) являлись по данному показателю нон-дипперами, 9 человек (30%) были найт-пикерами и 3 человека (10%) - овер-дипперами (рис. 20). По степени ночного снижения диастолического АД 15 (50%) пациентов были дипперами, а остальные 50% пациентов имели нарушения суточного ритма АД: у 9 пациентов (30%) степень ночного снижения АД была недостаточной, у 2 (7%) – чрезмерной, у 4 (13%) диастолическое АД в ночные часы повышалось (рис. 21).

В IV группе пациентов по данным степени ночного снижения систолического АД к категории дипперов относились 21 (32%) пациентов, 31 человек (48%) были нон-дипперами, 11 (17%) - найт-пикерами и 2 (3%) - овер-диппером (рис. 20). По показателям степени ночного снижения диастолического АД 24 (37%) пациентов были дипперами, 26 (40%) нон-

дипперами, 13 (20%) - найт-пикерами и 3% больных были овер-дипперами (рис. 21).

Полученные данные свидетельствуют об изменении нормального суточного ритма АД более чем у 50% пациентов с АГ при отсутствии значимых различий между группами больных с изолированной АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ.

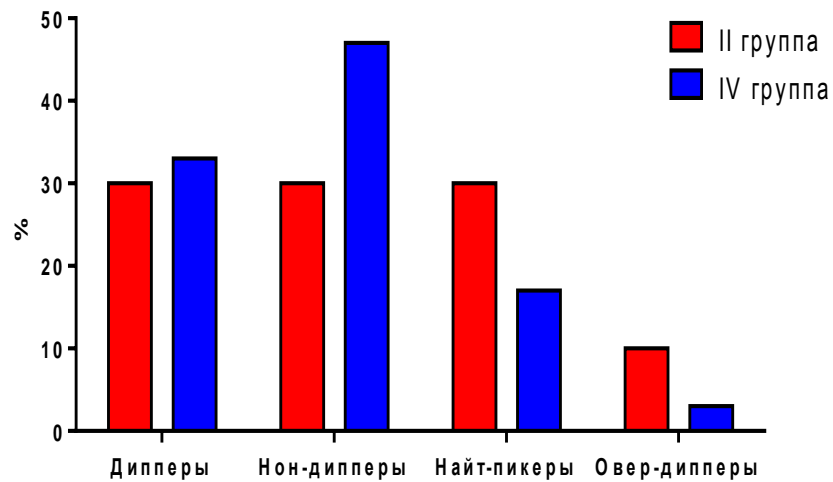


Рисунок 20. Показатели суточного ритма АД по данным САД у больных II и IV групп

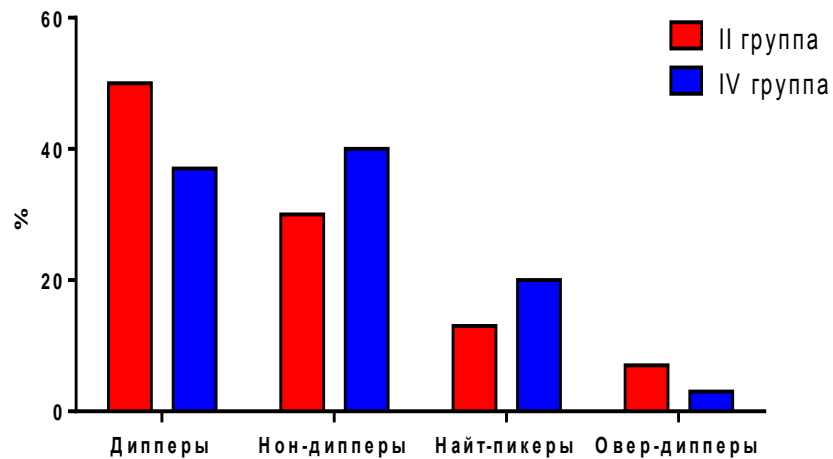


Рисунок 21. Показатели суточного ритма АД по данным ДАД у больных II и IV групп

4.2. Результаты оценки функции внешнего дыхания в исследуемых группах

Результаты исследования функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ представлены в таблице 4.

У больных II и IV групп отмечалось достоверное снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду в 1,9 раза ($p < 0,001$), форсированной жизненной емкости легких в 1,5 раза ($p < 0,001$), индекса Тиффно в 1,2 раза ($p < 0,01$), пиковой объемной скорости (ПОС) в 1,6-1,7 раза ($p < 0,001$) и максимальных объемных скоростей выдоха MOC_{25} , MOC_{50} , MOC_{75} в среднем 1,8-2,0 раза ($p < 0,001$). Значимых различий основных параметров функции внешнего дыхания между исследуемыми группами больных с ХОБЛ не было. Выявленные изменения спирометрических показателей являются характерными для нарушений вентиляционной функции легких обструктивного типа. Полученные данные соответствовали установленной степени тяжести ХОБЛ.

Таблица 4

Показатели функции внешнего дыхания в исследуемых группах

Показатель (% должн.)	I группа	II группа	III группа	IV группа
ФЖЕЛ	95,61±2,90	90,22±1,81	64,21±2,10 ^{***}	61,81±2,52 ^{***}
ОФV ₁	92,42±1,63	88,63±1,40	48,61±1,42 ^{***}	49,41±1,73 ^{***}
ОФV ₁ /ФЖЕЛ	82,81±1,03	84,62±1,71	66,91±1,82 ^{***}	60,80±1,34 ^{***}
ПОС	91,82±1,53	90,63±1,24	56,71±1,12 ^{**}	54,63±1,32 ^{***}
MOC_{25}	92,04±1,92	90,20±1,61	48,42±1,81 ^{***}	46,81±1,90 ^{***}
MOC_{50}	93,22±1,80	92,22±1,83	46,20±1,74 ^{***}	48,12±1,41 ^{***}
MOC_{75}	93,41±1,63	93,43±1,61	50,21±2,23 ^{***}	52,41±2,03 ^{***}
ЖЕЛ	93,62±1,84	93,63±1,80	60,11±1,92 ^{***}	62,32±2,14 ^{***}

Различия показателей достоверны:

** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - по сравнению с I группой;

- $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ - по сравнению со II группой.

4.3. Структурно-функциональные изменения сердца в исследуемых группах

Наиболее значимые параметры эхокардиографического исследования представлены в таблице 5.

В результате проведенного исследования выявлены статистически значимые различия по следующим параметрам: толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ, конечно-диастолический размер ПЖ, толщина передней стенки ПЖ. Результаты проведенного исследования явились подтверждением имеющихся представлений о том, что длительное и стойкое повышение АД ведет к развитию гипертрофии ЛЖ: в группах больных с АГ и у пациентов с сочетанной патологией наблюдалось достоверное увеличение ТМЖП на 48,6% и 44,4%, ТЗСЛЖ на 29,6% и 33,5% по сравнению с контрольной группой соответственно. ИММЛЖ у больных с сочетанной патологией был увеличен на 37,7% по сравнению с контрольной группой и на 26,89% - по сравнению с группой пациентов с АГ.

Гипертрофия ПЖ подтверждается достоверным увеличением ТПСЛЖ у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с контрольной группой и группой больных с АГ. Так, в группе больных с ХОБЛ значение ТПСЛЖ было в 1,77 раза выше, а в группе больных с сочетанной патологией в 2,04 раза выше соответствующего показателя в контрольной группе и в группе больных с изолированной АГ.

Результаты эхокардиографического исследования

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа
ИММЛЖ, г/м ²	78,80±4,04	92,40±6,42*	114,20±14,41***,##	126,4±12,18***,###
ТМЖП, мм	9,63±0,95	14,31±1,28**	10,31±0,33	13,91±1,27***
ТЗСЛЖ, мм	9,68±1,06	12,55±0,48**	10,96±0,66	12,92±0,67***
КДР ЛЖ, мм	50,79±4,16	54,53±3,84**	53,16±2,78	55,43±5,06***
КСР ЛЖ, мм	33,17±2,73	35,20±3,61	32,28±2,13###	36,33±3,99**,###,ΔΔ
КДР ПЖ, мм	27,27±4,82	30,33±3,67	41,28±1,70***,###	40,27±2,14***,###
УО, мл	78,40±3,58	84,70±5,60	61,52±2,94***,###	62,17±2,29**,###
ФВ ЛЖ, %	57,12±2,60	51,28±2,04***	53,31±1,02**	49,18±2,01***,Δ
ФВ ПЖ, %	56,2±1,62	55,4±2,14	46,24±2,04***,###	46,17±2,16***,##
ЛП, мм	36,04±1,55	44,13±3,64***	36,52±2,12###	44,27±3,69***,###,Δ
ПП, мм	36,28±1,99	37,83±2,82	41,05±1,46***,###	42,77±2,47***,###,ΔΔΔ
ПЖ, мм	30,21±3,48	29,83±2,37	38,71±6,62***,###	34,80±3,89***,###,ΔΔΔ
ТПСПЖ, мм	4,61±0,49	4,57±0,56	8,20±1,09***,###	9,41±1,21***,###,ΔΔΔ
Е/А ТК	1,66±0,09	1,04±0,06***	1,05±0,06***	0,86±0,02***,#,Δ
Е/А МК	1,65±0,11	1,64±0,10***	1,23±0,11***	0,89±0,04***,#,Δ
IVRT ЛЖ, мс	61,20±3,80	76,20±1,40***	78,80±2,90***,#	99,60±4,50***,###,ΔΔΔ
DTe ЛЖ, мс	179,20±3,60	178,4±4,10	198,60±4,04***,###	199,2±4,10***,###
IVRT ПЖ, мс	61,40±2,10	62,80±3,20	94,60±3,0***,###	96,41±3,40***,###
DTe ПЖ, мс	168,42±3,4	172,31±3,80**	182,61±3,8***,###	196,34±3,9***,###,ΔΔΔ
СрдЛА мм.рт.ст.	17,5±4,55	25,30±4,94***	31,96±3,16***,###	34,97±3,61***,###,ΔΔΔ

Различия показателей достоверны:

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001. - по сравнению с I группой;

- p<0.05, ## - p<0.01 ### - p<0.001 - по сравнению со II группой;

Δ - p<0.05, ΔΔΔ - p<0.001 - по сравнению с группой III.

Для оценки систолической функции миокарда рассчитывали показатели ударного объема, фракцию выброса. Нами отмечено статистически значимое уменьшение УО у пациентов с ХОБЛ и у больных с сочетанной патологией на 21,53% и 20,7% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), фракция выброса ЛЖ была также снижена по сравнению с показателем в контрольной группе. Одновременно получены данные о снижении у больных IV группы фракции выброса ПЖ, как по сравнению с показателем в группе контроля (на 21,4%, $p < 0,001$), так и по сравнению с показателем в группе больных с изолированным течением АГ (на 17,7%, $p < 0,01$).

Конечно-диастолический размер ПЖ в группе больных ХОБЛ был на 51,4% выше, чем в группе контроля, и на 31,17% выше, чем в группе больных с АГ. У больных с сочетанной патологией - выше аналогичных показателей в группе контроля и в группе пациентов с АГ на 47,7% и 32,8%, соответственно. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ отмечается дилатация полостей предсердий (размер ЛП - $44,27 \pm 2,69$ мм против $36,04 \pm 1,55$ мм I группы ($p < 0,001$) и $36,52 \pm 2,12$ мм в III группе ($p < 0,001$), размер ПП - $42,77 \pm 2,47$ мм против $36,28 \pm 1,99$ мм ($p < 0,001$) в I группе и $37,83 \pm 2,82$ мм ($p < 0,001$) во II группе), в то время как у больных II группы выявлялось характерное для АГ увеличение полости ЛП, а у больных III группы - характерная для ХОБЛ дилатация ПП. Конечно-диастолический размер ПЖ в группах III и IV был выше, чем в группе контроля на 31,17% ($p < 0,001$) и на 25,3%, и выше аналогичного показателя в группе II на 41,1% ($p < 0,001$) и на 34,2% ($p < 0,001$), соответственно.

Проведенное исследование выявило различия показателей диастолических пиков, полученных с помощью импульсно-волнового доплеровского исследования, между группами. У большинства больных с сочетанной патологией наблюдалась диастолическая дисфункция 1 типа (нарушение релаксации), что проявилось нарушением соотношения пиковых скоростей транстрикуспидального потока (E/A) в фазах быстрого наполнения

и систолы предсердий. Отношение диастолических пиков E/A ТК в группе больных с ХОБЛ в сочетании с АГ было в 1,8 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и на 17,3% и 18,1% ниже, чем в группах больных с АГ или ХОБЛ, соответственно. Время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT ЛЖ) и время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTe ЛЖ) достоверно повышалось у лиц с сочетанной патологией на 62,74% и 11,16% по сравнению с контрольной группой. Показатель E/A МК в группах пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ был достоверно ниже такового у лиц контрольной группы на 42,8% ($p < 0,001$), у пациентов с ХОБЛ на 21,2% ($p < 0,001$), у больных с АГ - на 21,9% ($p < 0,001$). IVRT ПЖ и DTe ПЖ также достоверно повышались у пациентов с сочетанной патологией (на 57,0% и 16,6%, соответственно).

У пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ отмечались более выраженные нарушения диастолической функции желудочков по сравнению с группами больных с изолированной АГ и ХОБЛ и с контрольной группой (в 77,8% - ДДЛЖ 1 типа, 63,3%-ДДПЖ 1 типа). В 10% случаев в IV группе наблюдалась диастолическая дисфункция псевдонормального типа - ДДПЖ 2 типа, в 13,3% - ДДЛЖ 1 типа. Диастолическая дисфункции рестриктивного типа встречалась гораздо реже (в 6,7% случаев ДДЛЖ и 3,3% - ДДПЖ у пациентов с сочетанной патологией). Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что сочетание АГ и ХОБЛ вызывает более выраженную дисфункцию и правого, и левого желудочков.

Наиболее высокие показатели легочной гипертензии оказались в группе больных с сочетанием ХОБЛ и АГ ($34,97 \pm 3,61$ мм рт. ст.), что было почти в 2 раза выше контрольного показателя ($p < 0,001$). Значение срДЛА у пациентов с ХОБЛ было на 45,25% выше ($p < 0,001$), а у пациентов с сочетанной патологией на 49,96% выше ($p < 0,001$), чем контрольной группе.

Таким образом, у пациентов с артериальной гипертензией наблюдаются характерные для данной патологии эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, дилатация полости

левого предсердия; у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких - гипертрофия правого желудочка, дилатация правого предсердия. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ структурно-функциональные изменения сердца наиболее выражены и характеризуются увеличением размеров и толщины стенок желудочков, увеличением размеров предсердий с формированием как систолической, так и диастолической дисфункции. Это согласуется с имеющимися представлениями о патогенетической роли системных воспалительных процессов, лежащих в основе хронической обструктивной болезни легких, в ремоделировании сердечно-сосудистой системы (Задонченко В.С., 2003; Кароли Н.А., 2005; Григорьева Н.Ю., 2012). В определенной степени это объясняет известный факт более тяжелого течения и быстрого прогрессирования обоих заболеваний у пациентов с сочетанной патологией.

4.4. Результаты исследования маркеров системного воспаления и повреждения эндотелия в исследуемых группах

С целью оценки системной воспалительной реакции и дисфункции эндотелия исследовали содержание липидов, СРБ, интерлейкинов -1 β и ФНО-альфа, гомоцистеина в группах больных АГ, ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ. Результаты обследования представлены в таблице 6.

У больных с АГ, ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ содержание общего холестерина было повышено в 1,3-1,6 раза ($p < 0,05$), при этом в группах пациентов с АГ (изолированной или в сочетании с ХОБЛ) содержание ОХС было выше верхней границы нормального диапазона, рекомендованного экспертами. Содержание ХС ЛПНП в указанных группах также достоверно превышало контрольные значения в 1,7 раза, при этом выходя за пределы рекомендованной верхней границы нормы - 3,0 ммоль/л (рис. 22) (Национальные клинические рекомендации, 2010)

Анализ уровня СРБ показал, что у больных с изолированным течением АГ его значение составило $2,87 \pm 1,04$ мг/л и находилось в пределах

нормальных значений. У больных с изолированным течением ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ концентрации СРБ в среднем составили $9,13 \pm 1,02$ мг/л и $8,16 \pm 1,25$ мг/л, что было достоверно выше контрольных значений в 2,9 и в 2,6 раза ($p < 0,001$) и показателя в группе больных с изолированной АГ в 3,2 и в 2,8 раза, соответственно ($p < 0,001$). Следует отметить, что значения СРБ в группах с изолированным течением ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ были сопоставимы. Таким образом, согласно современным представлениям, по уровню СРБ пациенты с ХОБЛ находятся в группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 23).

Таблица 6

Сравнительный анализ уровней липидов, СРБ, ИЛ-1 β , ФНО-альфа и гомоцистеина исследуемых групп

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа
Общий холестерин, ммоль/л	$3,95 \pm 0,52$	$6,18 \pm 1,09^{***}$	$5,21 \pm 0,39^{***,###}$	$6,23 \pm 1,06^{***,\Delta\Delta\Delta}$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$2,07 \pm 0,22$	$3,46 \pm 0,84^{***}$	$2,54 \pm 0,14^{***,###}$	$3,58 \pm 0,25^{***,\Delta\Delta\Delta}$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$2,09 \pm 0,29$	$1,33 \pm 0,20^{***}$	$1,73 \pm 0,21^{***,###}$	$1,31 \pm 0,08^{***,\Delta\Delta\Delta}$
Коэффициент атерогенности	$0,99 \pm 0,08$	$2,6 \pm 0,14^{***}$	$1,5 \pm 0,07^{***,###}$	$2,7 \pm 0,18^{***, \#, \Delta\Delta\Delta}$
Триглицериды, ммоль/л	$1,41 \pm 0,08$	$2,16 \pm 0,31^{***}$	$1,67 \pm 0,08^{***,###}$	$1,81 \pm 0,07^{***,###, \Delta\Delta\Delta}$
СРБ, мг/л	$3,13 \pm 1,05$	$2,87 \pm 1,04$	$9,13 \pm 1,02^{***,###}$	$8,16 \pm 1,25^{***,###, \Delta\Delta}$
Гомоцистеин, мкмоль/л	$10,98 \pm 1,77$	$16,99 \pm 1,46^{***}$	$19,28 \pm 2,1^{***,###}$	$21,15 \pm 3,25^{***,###}$
ИЛ-1 β , пкг/мл	$14,1 \pm 0,77$	$19,64 \pm 1,18^{***}$	$23,6 \pm 1,14^{***,###}$	$24,2 \pm 1,24^{***,###}$
ФНО- α , пкг/мл	$30,9 \pm 1,02$	$39,8 \pm 1,16^{***}$	$42,4 \pm 2,18^{***,###}$	$48,5 \pm 2,35^{***,###, \Delta\Delta\Delta}$

Различия показателей достоверны:

*** - $p < 0,001$. - по сравнению с I группой;

- $p < 0,05$; ### - $p < 0,001$. - по сравнению со II группой;

Δ - $p < 0,05$; $\Delta\Delta$ - $p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$ - $p < 0,001$. - по сравнению с группой III.

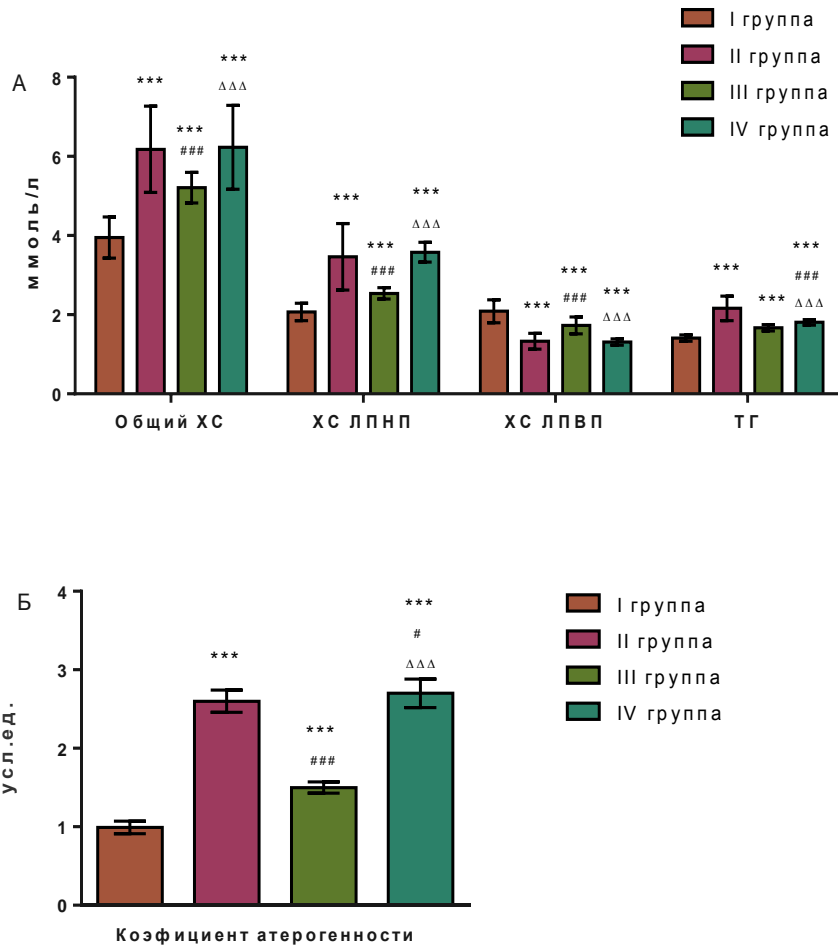


Рисунок 22. Показатели липидного профиля в крови больных ХОБЛ и АГ и лиц контрольной группы.

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0.001$. - по сравнению с I группой; ### - $p < 0.001$. - по сравнению со II группой; ΔΔΔ - $p < 0.001$. - по сравнению с группой III.

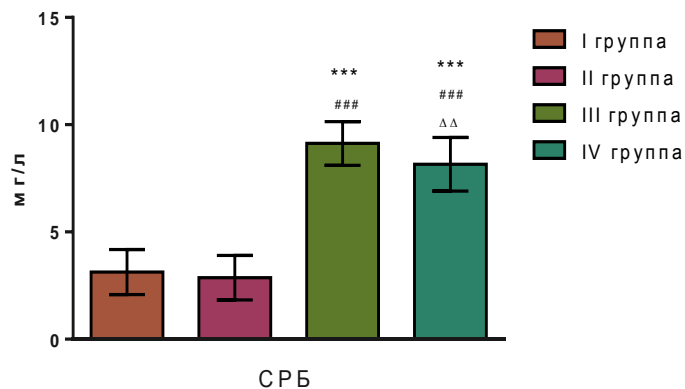


Рисунок 23. Содержание СРБ в крови больных ХОБЛ и АГ и лиц контрольной группы.

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0.001$. - по сравнению с I группой; ### - $p < 0.001$. - по сравнению со II группой; ΔΔ - $p < 0.01$. - по сравнению с группой III.

Уровни гомоцистеина, ФНО-альфа и интерлейкина-1 β повышены во всех группах обследованных больных. Содержание гомоцистеина в группах больных с изолированной АГ, ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ было достоверно выше показателя в контрольной группе в 1,5, 1,8 и 1,9 раза, соответственно ($p < 0,001$). Содержание ИЛ-1 β в указанных группах было выше контрольных значений в 1,4, 1,6 и 1,7 раза ($p < 0,05$), ФНО-альфа – в 1,3, 1,4 и 1,6 раза, соответственно ($p < 0,05$) (рис. 24, 25).

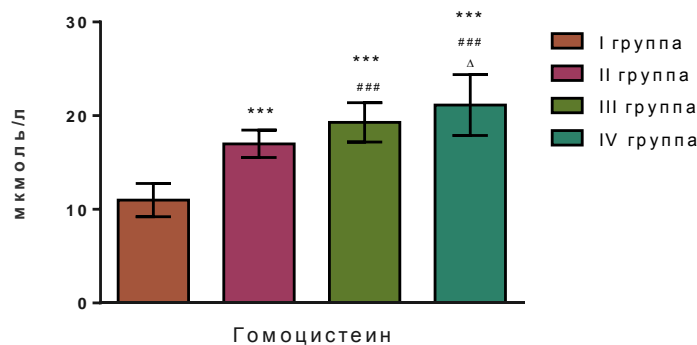


Рисунок 24. Содержание гомоцистеина в крови больных ХОБЛ и АГ и лиц контрольной группы.

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0,001$. - по сравнению с I группой; ### - $p < 0,001$. - по сравнению со II группой; Δ - $p < 0,05$. - по сравнению с группой III.

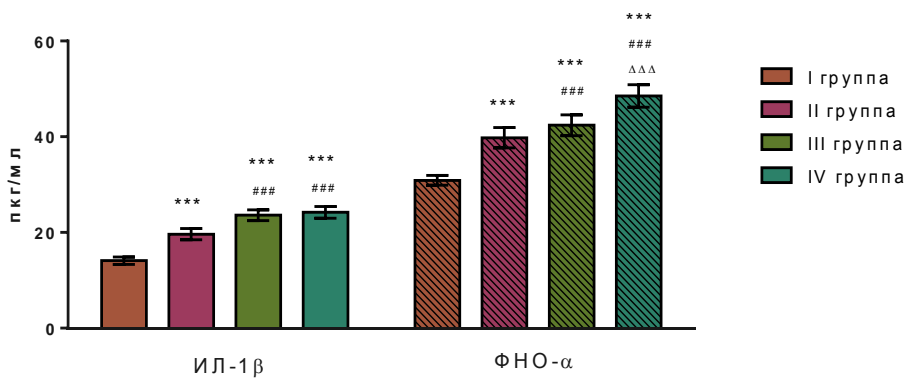


Рисунок 25. Содержание ИЛ-1 β и ФНО- α в крови больных ХОБЛ и АГ и лиц контрольной группы.

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0,001$. - по сравнению с I группой; ### - $p < 0,001$. - по сравнению со II группой; ΔΔΔ - $p < 0,001$. - по сравнению с группой III.

Полученные нами данные свидетельствуют о повышении содержания факторов повреждения эндотелия и маркеров системного воспаления у больных с ХОБЛ и АГ, при этом максимальные изменения исследуемых параметров определялись у больных с сочетанной патологией.

4.5. Анализ взаимосвязи показателей ЭхоКГ, функции внешнего дыхания, СМАД и содержания факторов, повреждающих эндотелий, у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Для выявления взаимосвязи между исследуемыми параметрами нами проведен корреляционный анализ (рис. 26).

По результатам корреляционного анализа у больных ХОБЛ в сочетании с АГ нами выявлена положительная корреляция между повышением среднего систолического АД и уровня гомоцистеина ($r=0,57$); повышением среднего ДАД и такими параметрами, как срДЛА ($r=0,67$), Е/А трикуспидального клапана ($r=0,50$), правого желудочка ($r=0,55$), содержанием ФНО-альфа ($r=0,69$). Отрицательная корреляция показана для показателей среднего систолического АД и объема форсированного выдоха за 1 секунду ($r=-0,70$), среднего ДАД и содержания ЛПВП ($r=-0,60$) ($p<0,05$). Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО-альфа, С-реактивного белка и общего холестерина прямо коррелировали между собой с коэффициентом корреляции более 0,5 ($p<0,05$). Получены данные о прямой зависимости между содержанием ИЛ-1 β и значениями ПЖ и КДР ПЖ ($p<0,05$).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ подтвердил имеющиеся представления о значимой роли системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанной кардиореспираторной патологии и ремоделировании сердца. Выявленная зависимость между значениями систолического АД и объема форсированного выдоха за 1 секунду подтверждают данные о взаимовлиянии гемодинамических нарушений и нарушений бронхиальной проходимости у коморбидных пациентов.

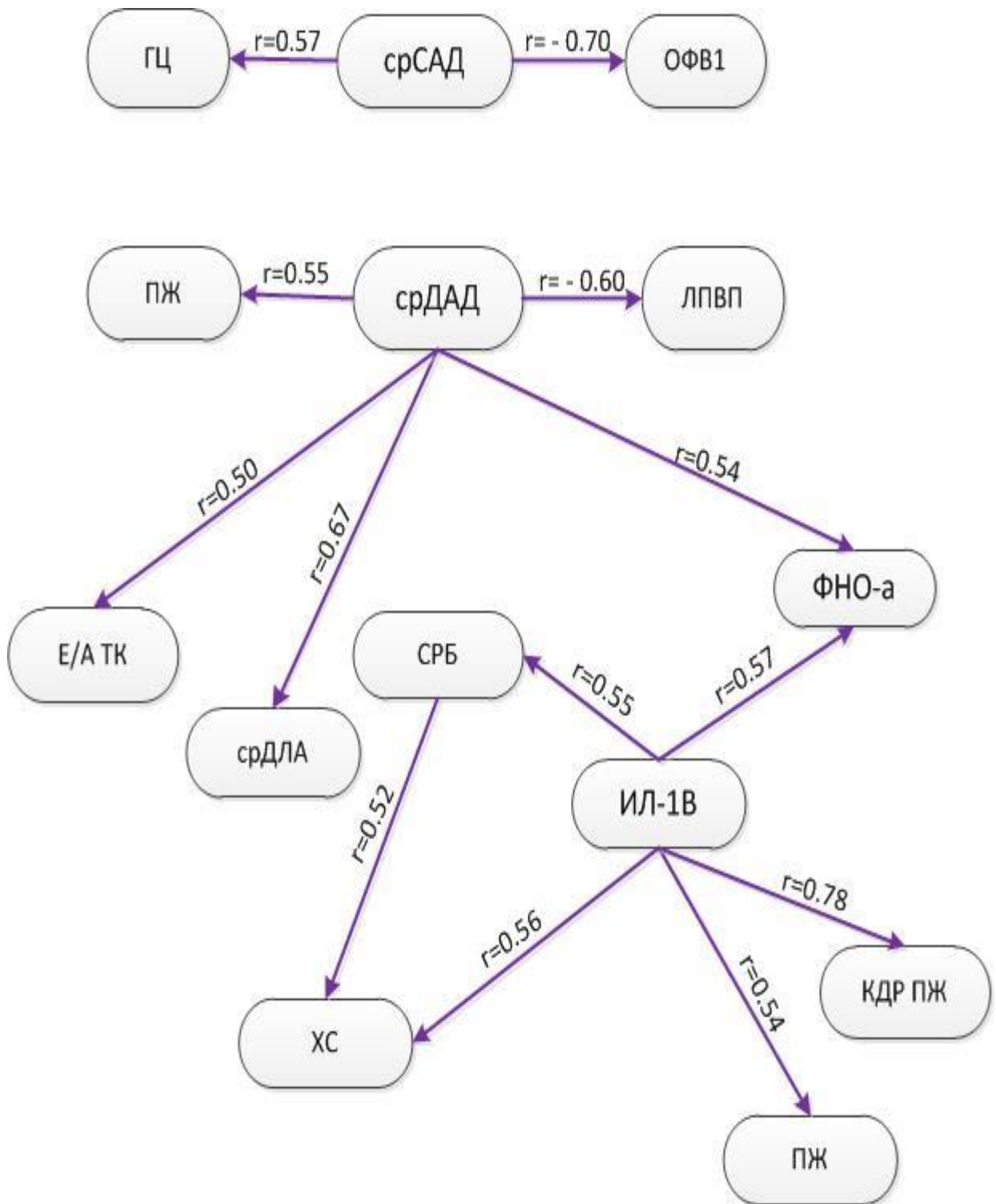


Рисунок 26. Корреляционная зависимость между исследуемыми структурно-функциональными и лабораторными параметрами у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

ВЫВОДЫ:

1. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ суточный профиль АД характеризуется достоверно большей вариабельностью САД и ДАД в ночные часы, увеличением индекса времени и частоты повышения САД и ДАД в ночные часы по сравнению с больными АГ без сопутствующей бронхообструктивной патологии. Нормальный суточный ритм АД изменен более чем у 50% пациентов с АГ вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ХОБЛ.

2. Структурно-функциональное состояние сердца при сочетании ХОБЛ и АГ характеризуется увеличением размеров и толщины стенок желудочков, увеличением размеров предсердий с формированием как систолической, так и диастолической дисфункций миокарда.

3. Полученные нами данные свидетельствуют о повышении содержания маркеров повреждения эндотелия и системного воспаления (ОХС, ЛПНП, ИЛ-1 β , ФНО-альфа, гомоцистеин, СРБ) у больных с АГ и ХОБЛ, при этом максимальные изменения исследуемых параметров определялись у больных с сочетанной патологией.

4. Проведенный корреляционный анализ подтверждает имеющиеся представления о взаимосвязи нарушений бронхиальной проходимости и уровня АД с повышенным уровнем системного воспаления и дисфункцией эндотелия. Сочетанная кардиореспираторная патология приводит в результате к более выраженным структурно-функциональным изменениям сердца.

5. Ремоделирование сердца, эндотелиальную дисфункцию и системное воспаление при коморбидном сочетании ХОБЛ и АГ следует рассматривать как основные терапевтические мишени при выборе методов лекарственной терапии.

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА И ТЕЛМИСАРТАНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

При сравнительном изучении влияния терапии амлодипином или фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана на функцию внешнего дыхания нами получены данные об отсутствии отрицательного влияния обоих видов терапии на исследуемые показатели. В обеих группах отмечено некоторое повышение объема форсированного выдоха за 1 секунду и индекса Тиффно, более выраженное на фоне приема комбинированного препарата. Таким образом, и монотерапия амлодипином, и применение фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана имели хороший профиль безопасности у больных ХОБЛ с АГ с точки зрения оценки влияния на бронхиальную проходимость. Прирост объема форсированного выдоха за 1 секунду и индекса Тиффно, хотя и не был статистически достоверным, следует признать клинически значимым, учитывая малую вариабельность данного параметра у больных ХОБЛ. Полученные в результате исследования данные представлены в таблице 7, на рисунке 27.

Таблица 7

Показатели функции внешнего дыхания в исследуемых группах

Показатель	I группа		II группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФЖЕЛ	60,81±2,52	62,42±2,61	61,71±2,42	62,82±1,63
ОФВ ₁	48,41±1,63	50,81±1,64*	49,40±1,70	54,60±2,41 ^{###,ΔΔΔ}
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	61,70±1,24	62,32±1,81*	60,60±1,35	63,42±1,81 ^{###}

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0.001$. - по сравнению с I группой; ### - $p < 0.001$. - по сравнению со II группой; Δ - $p < 0.05$. - по сравнению с группой III.

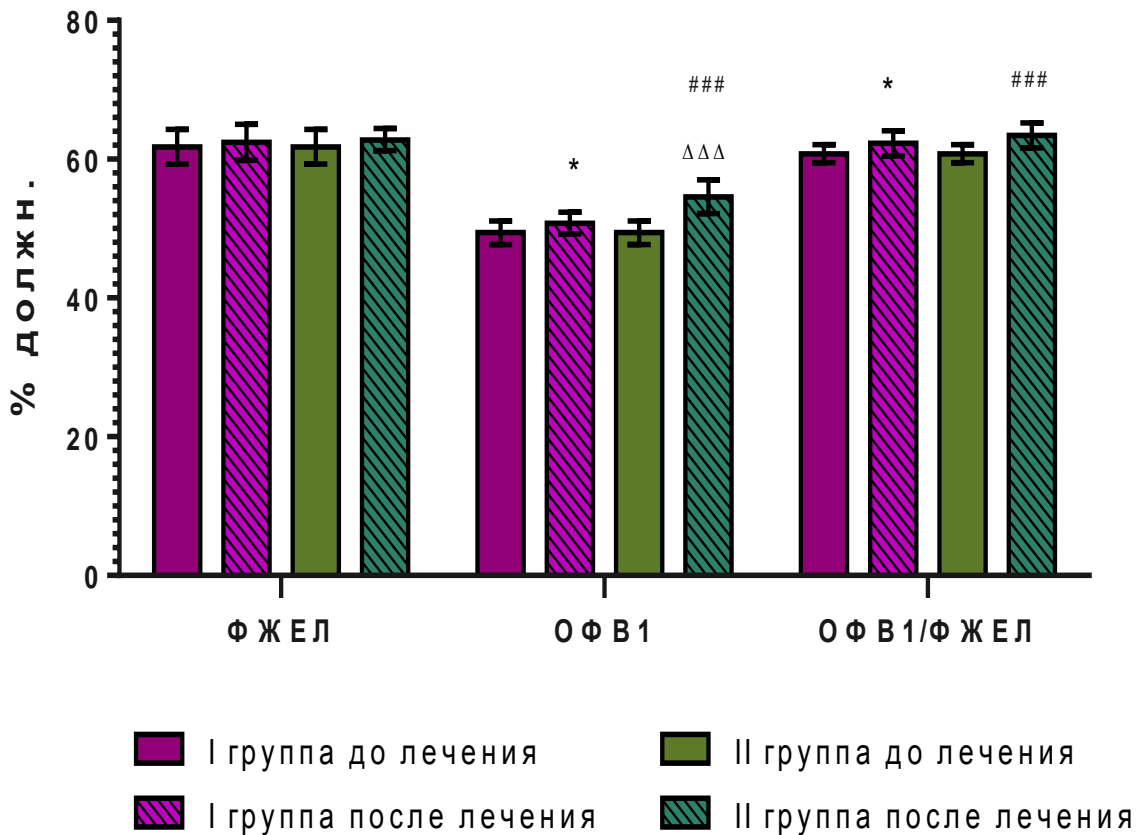


Рисунок 27. Влияние терапии амлодипином и фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана на функцию внешнего дыхания.

Различия показателей достоверны: * - $p < 0.05$. - по сравнению с I группой до лечения; ### - $p < 0.001$. - по сравнению со II группой до лечения; $\Delta\Delta\Delta$ - $p < 0.001$. - по сравнению с группой I после лечения.

Оценку одышки, как одного из наиболее важных при ХОБЛ клинических симптомов, проводили при помощи стандартного вопросника mMRC. При оценке по mMRC в обеих группах пациентов уменьшилась степень выраженности одышки: в I группе с $2,61 \pm 0,4$ до $2,36 \pm 0,3$ баллов ($p < 0,05$), во II группе с $2,58 \pm 0,32$ до $2,07 \pm 0,26$ баллов ($p < 0,001$) (рис. 28).

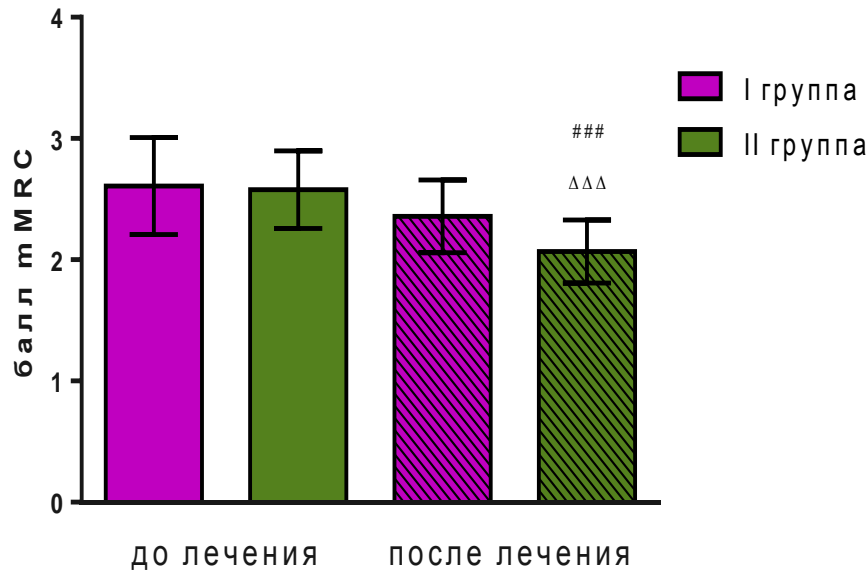


Рисунок 28. Средний балл одышки по mMRC в исследуемых группах до и после лечения.

Различия показателей достоверны: ### - $p < 0.001$. - по сравнению со II группой до лечения; ΔΔΔ - $p < 0.001$. - по сравнению с группой I после лечения.

Эффективность антигипертензивной терапии оценивали по регулярным офисным измерениям АД в дневное время и СМАД. Результаты СМАД представлены в таблице 8 и на рисунках 29-32.

Анализ данных, проведенный после окончания 12-недельного курса лечения амлодипином или фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана показал достоверную эффективность исследуемых методов лечения в отношении понижения средних значений систолического и диастолического АД по данным СМАД.

При этом следует отметить, что параметры СМАД в группе пациентов, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина, характеризовались большей суточной стабильностью по сравнению с таковыми в группе больных, получавших монотерапию амлодипином.

Остальные данные в группе больных, получавших амлодипин, были следующими: статистически достоверно снизились вариабельность систолического АД в дневные часы на 28,2% ($p < 0,05$); индекс времени

систолического и диастолического АД в ночные часы в 1,6 раза ($p < 0,01$) и в 1,9 раза ($p < 0,01$), соответственно, частота повышения систолического АД в дневные и ночные часы в 1,7 раза ($p < 0,01$) и в 3,5 раза ($p < 0,01$); частота повышения диастолического АД в 1,5 раза ($p < 0,01$) и в 2,3 раза ($p < 0,01$), соответственно.

В группе больных, получавших фиксированную комбинацию амлодипина и телмисартана, получены данные о достоверном снижении вариабельности систолического АД в дневные часы на 34,9% ($p < 0,01$); вариабельности систолического АД в ночные часы на 36,8% ($p < 0,01$); индекса времени систолического АД и диастолического АД в ночные часы в 2,4 ($p < 0,01$) и в 2,6 раза ($p < 0,001$), соответственно; частоты повышения систолического АД в дневные и ночные часы в 2,8 ($p < 0,01$) и в 5,2 раза ($p < 0,001$), частоты повышения диастолического АД в 2,3 ($p < 0,01$) и в 3,0 раза ($p < 0,01$), соответственно.

При сравнении эффективности монотерапии амлодипином и терапии фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана нами получены статистически достоверные данные о большей эффективности комбинированного препарата в отношении вариабельности систолического АД и диастолического АД, индекса времени и частоты повышения систолического АД в дневные и ночные часы. Кроме того, следует отметить, что, несмотря на достоверное снижение, целевые значения АД при лечении амлодипином были достигнуты у 20 пациентов.

Динамика показателей СМАД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ

Показатель	I группа		II группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
срСАД, мм рт. ст.	155,61±7,23	142,71±2,83 ^{***}	157,21±6,83	133,42±2,51 ^{###,ΔΔΔ}
срДАД, мм рт. ст.	93,62±5,40	86,74±3,20 ^{***}	92,71±5,24	81,81±2,62 ^{###,ΔΔΔ}
Вариабельность САД, мм рт. ст.	17,80±1,42	12,52±1,31 ^{***}	17,10±1,02	11,42±0,62 ^{###,ΔΔ}
	19,61±1,73	17,72±0,83 ^{***}	18,93±1,41	12,23±0,61 ^{###,ΔΔΔ}
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	14,93±1,21	12,21±0,83 ^{***}	14,31±1,12	10,34±0,50 ^{###,ΔΔΔ}
	15,31±1,82	13,40±0,61 ^{***}	15,91±2,10	9,62±0,61 ^{###,ΔΔΔ}
Индекс времени САД, ночь %	55,41±10,62	35,60±5,42 ^{***}	54,84±9,42	21,82±2,64 ^{###,ΔΔΔ}
Индекс времени ДАД, ночь, %	41,90±6,61	22,72±1,64 ^{***}	42,52±6,10	16,4±0,82 ^{###,ΔΔΔ}
Частота повышения САД, %	46,52±5,93	26,81±1,24 ^{***}	46,01±5,33	16,42±0,82 ^{###,ΔΔΔ}
	67,21±8,24	18,80±1,62 ^{**}	66,84±7,83	12,8±0,61 ^{###,ΔΔΔ}
Частота повышения ДАД, %	28,90±3,61	18,20±1,14 ^{***}	28,23±3,14	12,42±0,81 ^{###,ΔΔΔ}
	36,22±2,73	16,01±1,42 ^{***}	35,91±2,42	12,13±1,02 ^{###,ΔΔΔ}
ЧСС, уд в мин	71,93±8,72	74,22±4,61	72,50±6,84	71,41±5,40

*** - p<0.001 - по сравнению с показателями в группе I до лечения;

- p<0.001 - по сравнению с показателями в группе II до лечения;

ΔΔΔ - p<0.001 - по сравнению с группой I после лечения.

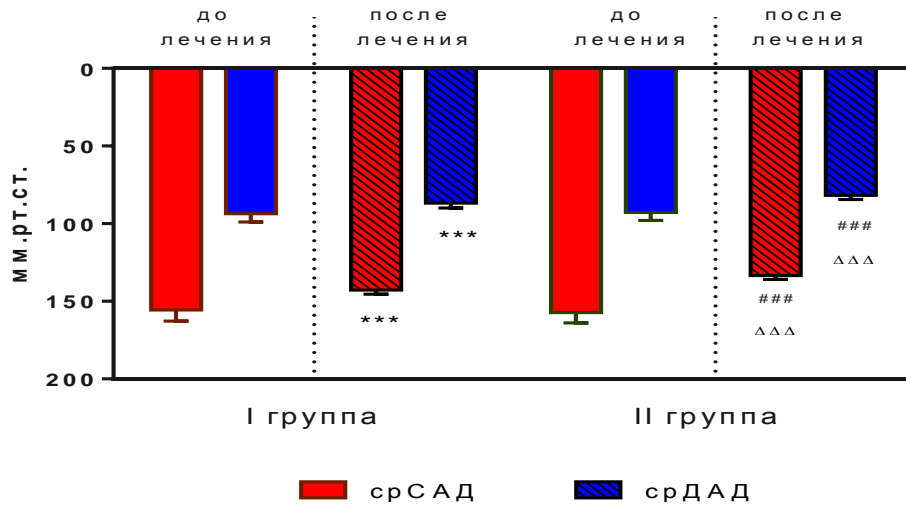


Рисунок 29. Динамика снижения систолического и диастолического АД в исследуемых группах (диаграмма «вниз головой»).

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе I до лечения; ### - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе II до лечения, $\Delta\Delta\Delta$ - $p < 0.001$ - по сравнению с группой I после лечения.

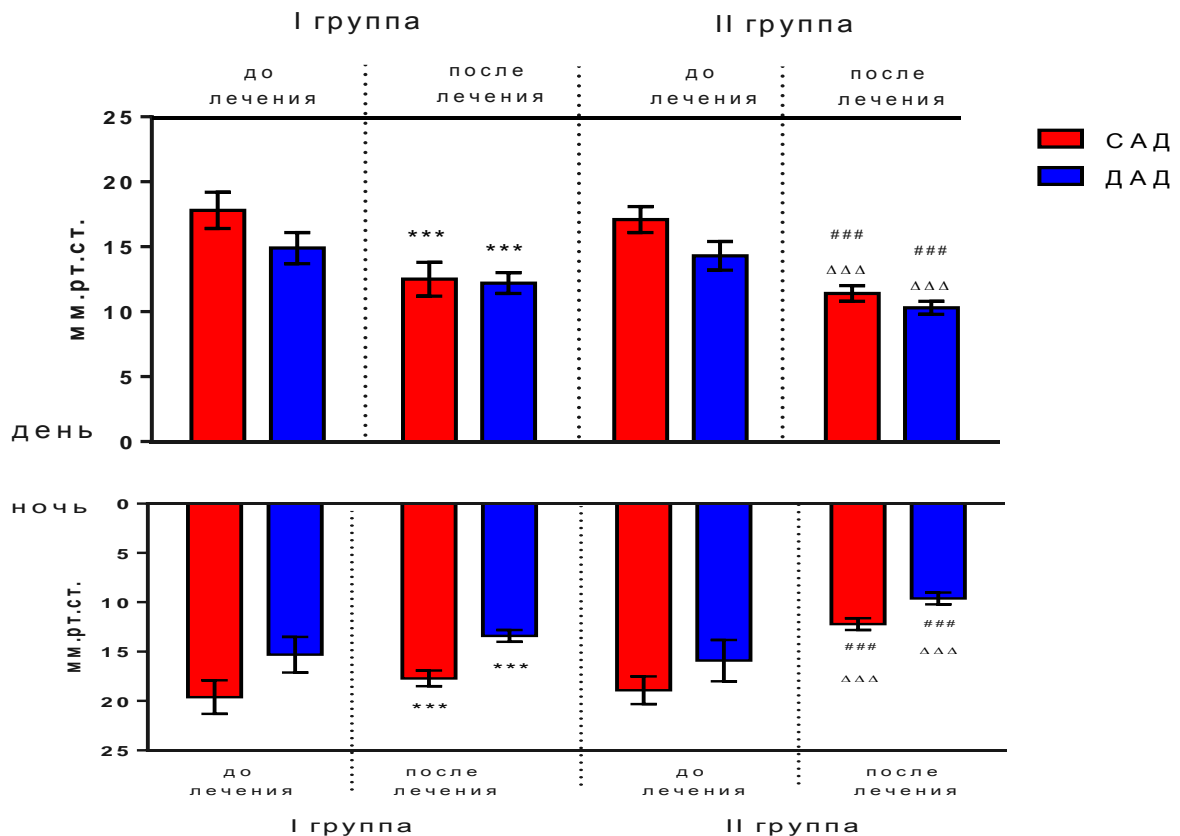


Рисунок 30. Динамика variability САД и ДАД в исследуемых группах.

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе I до лечения; ### - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе II до лечения, $\Delta\Delta\Delta$ - $p < 0.001$ - по сравнению с группой I после лечения.

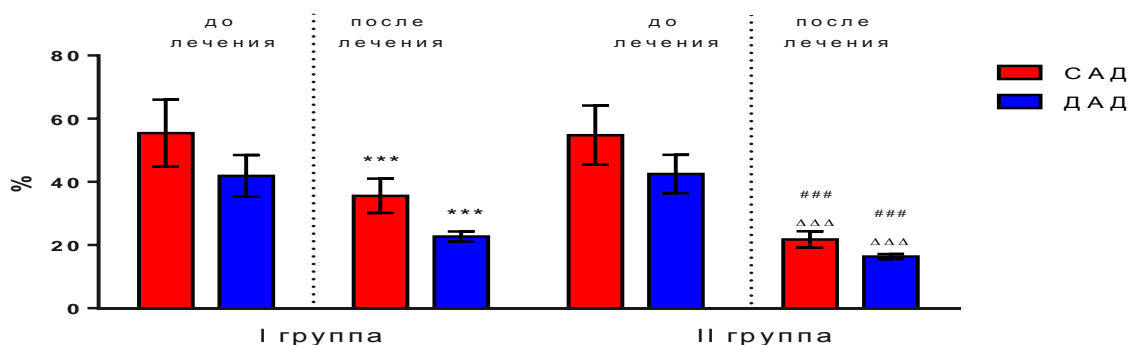


Рисунок 31. Динамика индекса времени САД и ДАД в исследуемых группах. Различия показателей достоверны: *** - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе I до лечения; ### - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе II до лечения; ΔΔΔ - $p < 0.001$ - по сравнению с группой I после лечения.

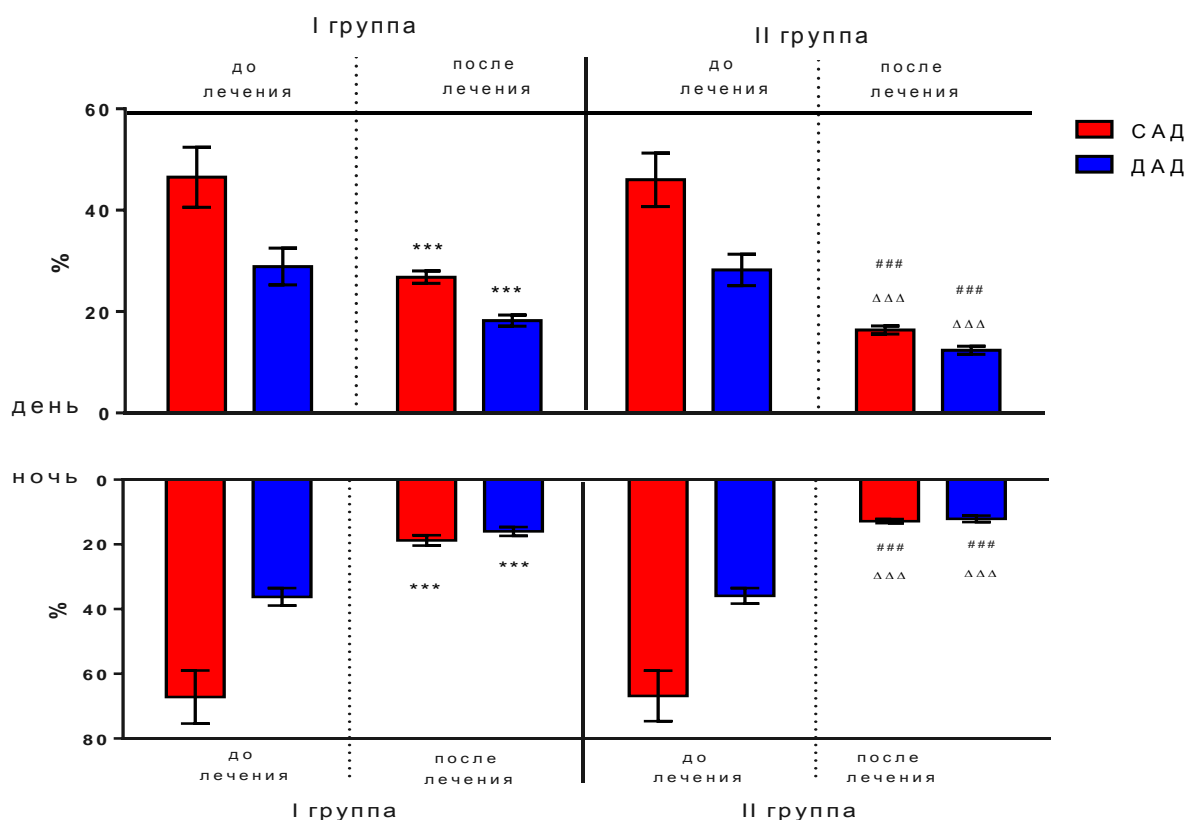


Рисунок 32. Динамика частоты повышения САД и ДАД в исследуемых группах.

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе I до лечения; ### - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе II до лечения; ΔΔΔ - $p < 0.001$ - по сравнению с группой I после лечения.

Таким образом, обе терапевтические стратегии приводили в течение 12 недель, у большинства пациентов, к достижению целевых уровней АД. При этом следует отметить, что параметры СМАД в группе пациентов, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина, характеризовались большей суточной стабильностью по сравнению с таковыми в группе больных, получавших монотерапию амлодипином.

Результаты ЭхоКГ в исследуемых группах после лечения представлены в табл. 9.

После 12-недельной терапии амлодипином получена положительная динамика показателей, характеризующих процесс ремоделирования ЛЖ: уменьшение его конечно-диастолического размера (КДР), конечно-систолического размера (КСР) на 4,5% и 5,5% ($p < 0,05$) соответственно, увеличение фракции выброса ЛЖ на 7,2% ($p > 0,05$). Толщина задней стенки ЛЖ уменьшилась 9,6% ($p < 0,05$). Показатель ударного объема возрос на 9,1% ($p < 0,05$). При оценке параметров трансмитрального кровотока была выявлена тенденция к повышению отношения скоростей потока E/A, что свидетельствовало об улучшении диастолического наполнения желудочка под влиянием терапии телмисартаном и амлодипином при сочетании АГ и ХОБЛ (увеличение E/A МК с $0,84 \pm 0,13$ до $1,12 \pm 0,08$). При анализе параметров транстрикуспидального потока после лечения отношение E/A возросло с $0,88 \pm 0,08$ до $1,08 \pm 0,01$. Самые высокие цифры среднего давления в легочной артерии до лечения были выявлены у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ, подтверждением данного факта явилась наиболее выраженная гипертрофия передней стенки правого желудочка. Следует отметить, что под влиянием терапии амлодипином наблюдалось уменьшение толщины передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) на 28,2% ($p < 0,001$) и тенденция к улучшению легочной гемодинамики.

Динамика показателей ЭхоКГ у больных ХОБЛ в сочетании с АГ

Показатель	Группа I		Группа II	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИММЛЖ, г/м ²	125,78±5,26	124,72±4,69	126,3±4,18	124,58±5,1
ТМЖП, мм	13,82±1,16	12,96±1,18	13,71±1,17	12,26±1,36 ^{***}
ТЗСЛЖ, мм	12,32±0,54	11,14±0,21 [*]	11,92±0,67	11,04±0,18 ^{***}
КДР ЛЖ, мм	54,82±4,82	52,06±3,86	55,33±5,16	52,40±4,98 [*]
КСР ЛЖ, мм	35,93±3,62	33,94±4,76	36,43±3,89	33,17±4,24 ^{**}
КДР ПЖ, мм	36,46±2,12	32,77±4,20 [*]	35,25±2,24	30,27±4,20 ^{***}
УО, мл	64,87±2,15	70,80±11,08 [*]	65,37±2,49	79,80±9,51 ^{***}
ФВ ЛЖ, %	48,88±1,92	52,42±5,46	49,28±2,31	55,64±3,02 [*]
ФВ ПЖ, %	46,24±2,78	44,44±3,96	46,57±2,42	46,96±3,05 [*]
ЛП, мм	45,04±3,02	43,28±2,98 [*]	44,17±3,04	41,28±3,01 ^{**}
ПП, мм	43,16±2,24	40,26±3,16 [*]	42,65±2,57	39,33±3,19 ^{***}
ПЖ, мм	35,18±3,22	29,82±3,68 ^{**}	34,70±3,99	29,13±3,49 ^{***}
ТПСПЖ, мм	9,40±1,03	6,78±1,26 ^{***}	9,32±2,12	4,78±1,21 ^{***}
Е/А ТК	0,88±0,08	1,08±0,1	0,85±0,12	1,12±0,08 [*]
Е/А МК	0,84±0,13	1,12±0,08	0,88±0,14	1,13±0,10 [*]
IVRT ЛЖ, мс	98,4±18,60	100,25±4,8	99,50±19,45	101,26±3,60
DTe ЛЖ, мс	198,8±5,2	146,2±8,6 [*]	199,10±4,11	124,4±4,80 ^{***}
IVRT ПЖ, мс	96,82±4,8	97,02±4,6	96,21±4,20	97,12±4,10
DTe ПЖ, мс	195,64±4,2	193,44±5,9	196,24±3,40	192,84±3,90 ^{***}
СрдЛА мм.рт.ст	34,03±3,14	32,24±6,12	34,57±3,41	29,87±2,46 [*]

Различия достоверны по сравнению с группой до лечения: * - p<0.05 ; ** - p<0,01; *** - p<0,001 - по сравнению с группой 1

Установлено улучшение гемодинамики правых отделов сердца. Об уменьшении гемодинамической нагрузки на правое предсердие свидетельствовало уменьшение переднезаднего размера правого предсердия на 8,0% ($p < 0,001$) от такового до лечения. Конечно-диастолический размер ПЖ снизился на 24,83% ($p < 0,001$) от начала терапии амлодипином.

После 12-недельной терапии фиксированной комбинацией телмисартана и амлодипина получена положительная динамика показателей, характеризующих процесс ремоделирования ЛЖ: уменьшение его конечно-систолического размера (КСР) на 8,7% ($p < 0,01$) и конечно-диастолического размера (КДР) на 14,2% ($p < 0,01$), увеличения фракции выброса ЛЖ на 13,2% ($p < 0,05$) и фракции выброса ПЖ на 6,3% ($p < 0,05$). Толщина межжелудочковой перегородки уменьшилась на 11,86%, а толщина задней стенки ЛЖ – 14,55% ($p < 0,001$). Показатель ударного объема возрос на 28,35% ($p < 0,001$). Об уменьшении гемодинамической нагрузки на левое предсердие свидетельствовало уменьшение переднезаднего размера левого предсердия на 6,7% от такового до лечения ($p < 0,01$).

При оценке параметров трансмитрального кровотока была выявлена тенденция к повышению отношения скоростей потока Е/А, что свидетельствовало об улучшении диастолического наполнения желудочка под влиянием терапии телмисартаном и амлодипином при сочетании АГ и ХОБЛ (увеличение Е/А МК с $0,88 \pm 0,14$ до $1,13 \pm 0,1$). При анализе параметров транстрикуспидального потока после лечения отношение Е/А возросло с $0,85 \pm 0,12$ до $1,12 \pm 0,08$.

Под влиянием терапии телмисартаном и амлодипином наблюдалось уменьшение толщины передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) на 49,2% ($p < 0,001$) и достоверное улучшение легочной гемодинамики. Показатели среднего давления в легочной артерии снизились на 14,58%.

Установлено улучшение гемодинамики правых отделов сердца. Об уменьшении гемодинамической нагрузки на правое предсердие свидетельствовало уменьшение переднезаднего размера правого предсердия

на 8,0% ($p < 0,001$) от такового до лечения. Конечнодиастолический размер ПЖ снизился на 24,83% ($p < 0,001$) от начала терапии телмисартаном и амлодипином.

Таким образом, можно сделать вывод, что предложенный метод лечения фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана оказывает более выраженное влияние на процессы ремоделирования сердца, способствует регрессу имеющихся изменений.

Исследования содержания маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в динамике свидетельствуют, что проводимая в течение 12 недель систематическая терапия фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана на фоне базисной терапии ХОБЛ оказывает положительное влияние на исследуемые параметры (табл. 10, рис. 33-36).

Уровень СРБ снижался в группе I в 1,7 раза ($p < 0,01$), в группе II - в 1,8 раза ($p < 0,01$) и находился через три месяца лечения в пределах нормальных значений в обеих исследуемых группах. Содержание гомоцистеина у больных I группы достоверно снижалось в динамике терапии с $16,82 \pm 1,46$ до $10,2 \pm 1,04$ ($p < 0,01$), у больных II группы - с $18,12 \pm 1,25$ до $9,2 \pm 1,1$ ($p < 0,01$), т.е. в 1,6 и в 2,0 раза, соответственно. Содержание ИЛ-1 β и ФНО-альфа статистически достоверно понижалось только в группах, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина в 1,7 раза и в 1,6 раза, соответственно ($p < 0,01$).

**Содержание липидов, СРБ, ИЛ-1 β , ФНО-альфа и гомоцистеина в
исследуемых группах в динамике терапии**

Показатель	I группа		II группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий холестерин, ммоль/л	6,18 \pm 1,09	5,91 \pm 0,32	6,33 \pm 1,16	5,85 \pm 0,21
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,46 \pm 0,84	3,38 \pm 0,32	3,76 \pm 0,36	2,07 \pm 0,22 ^{###,ΔΔΔ}
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,53 \pm 0,20	1,60 \pm 0,08	1,21 \pm 0,09	2,09 \pm 0,29 ^{###,ΔΔΔ}
Коэффициент атерогенности	2,3 \pm 0,20	2,1 \pm 0,10 ^{**}	2,80 \pm 0,28	0,99 \pm 0,08 ^{###,ΔΔΔ}
Триглицериды, ммоль/л	2,16 \pm 0,28	2,12 \pm 0,1	2,28 \pm 0,10	2,18 \pm 0,10 [#]
СРБ, мг/л	8,18 \pm 1,02	4,82 \pm 0,21 ^{***}	8,21 \pm 1,0	4,60 \pm 1,05 ^{###}
Гомоцистеин, мкмоль/л	16,82 \pm 1,46	10,2 \pm 1,04 ^{***}	18,12 \pm 1,25	9,2 \pm 1,1 ^{###,Δ}
ИЛ-1 β , пкг/мл	22,52 \pm 1,18	18,10 \pm 0,72 ^{***}	23,81 \pm 1,24	14,10 \pm 0,77 ^{###,ΔΔΔ}
ФНО- α , пкг/мл	47,80 \pm 2,10	43,40 \pm 1,04 ^{***}	49,20 \pm 2,08	30,80 \pm 1,02 ^{###,ΔΔΔ}

*** - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе I до лечения;

- $p < 0.05$; ### - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе II до лечения;

Δ - $p < 0.05$; ΔΔΔ - $p < 0.001$ - по сравнению с группой I после лечения.

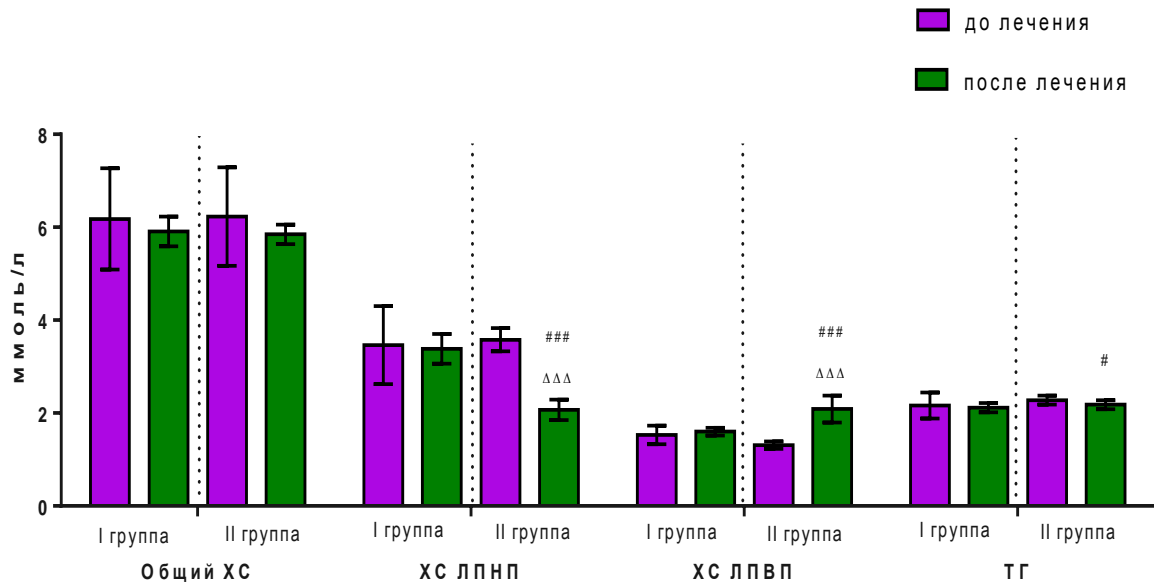


Рисунок 33. Динамика содержания липидов в крови больных ХОБЛ и АГ в сравниваемых группах.

Различия показателей достоверны: # - $p < 0.05$; ### - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе II до лечения; $\Delta\Delta\Delta$ - $p < 0.001$ - по сравнению с группой I после лечения.

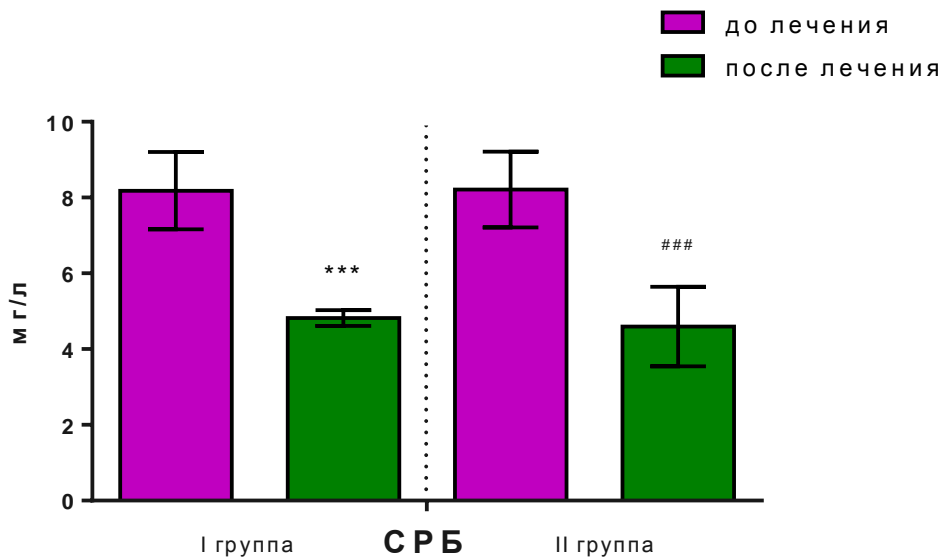


Рисунок 34. Динамика содержания СРБ в сравниваемых группах.

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе I до лечения; ### - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе II до лечения.

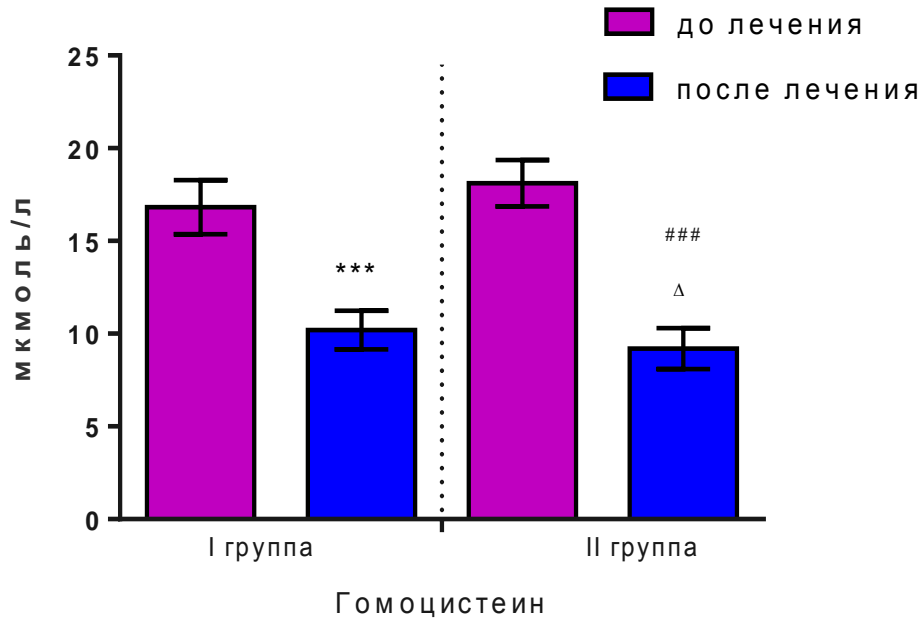


Рисунок 35. Динамика содержания гомоцистина в сравниваемых группах. .

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе I до лечения; ### - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе II до лечения; Δ - $p < 0.05$ - по сравнению с группой I после лечения.

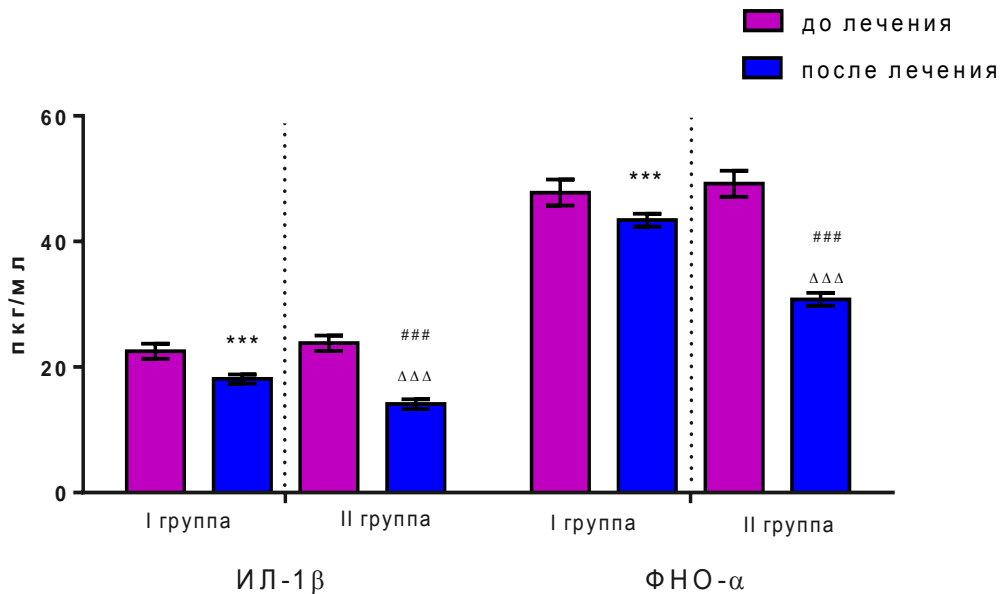


Рисунок 36. Динамика содержания ИЛ-1β и ФНО-альфа в сравниваемых группах.

Различия показателей достоверны: *** - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе I до лечения; ### - $p < 0.001$ - по сравнению с показателями в группе II до лечения; $\Delta\Delta\Delta$ - $p < 0.001$ - по сравнению с группой I после лечения.

Оценка безопасности терапии проводилась на основании мониторинга всех нежелательных явлений, связанных с лечением. В целом переносимость лечением в обеих группах больных была удовлетворительной, ни один пациент не прервал лечение по причине нежелательных явлений. При обследовании после лечения не было выявлено клинически значимых изменений рутинных лабораторных параметров, ЭКГ.

Наиболее характерный побочный эффект амлодипина – периферические отеки, чаще отмечался в группе больных, получавших монотерапию амлодипином в дозе 10 мг (5 пациентов или 15,6%). В группе больных, получавших комбинированный препарат, данное нежелательное явление наблюдалось реже – у 2 больных (6,1%).

Следует отметить, что данное исследование имеет ограничения, связанные с открытым дизайном, отсутствием группы плацебо-контроля, небольшим количеством больных, сравнительно небольшим сроком наблюдения.

Резюмируя приведенные выше данные, можно заключить, что использование в комплексной терапии больных при сочетанной кардиореспираторной патологии фиксированной комбинации блокатора рецепторов ангиотензина телмисартана и антагониста кальция амлодипина позволяет достичь целевых показателей АД, увеличить переносимость физической нагрузки, не оказывая негативного влияния на функцию внешнего дыхания. Это позволяет значительно повысить качество жизни большой популяции больных с сочетанием ХОБЛ и АГ. Очевидная клиническая эффективность комбинации амлодипина и телмисартана дополняется его положительным влиянием на показатели эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, сопровождается регрессом ряда патологических изменений структурно-функциональных параметров сердца, что позволяет предположить возможность торможения патологических изменений сердечно-сосудистой системы при применении данного метода лечения.

ВЫВОДЫ:

1. Применение фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана на фоне стандартной базисной терапии ХОБЛ в течение трех месяцев приводит, наряду с нормализацией АД, к значимому улучшению показателей функции внешнего дыхания и оказывает положительное влияние на показатели гемодинамики, структурно-функционального состояния сердца, маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции.

2. Применение фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана оказывает более выраженное благоприятное влияние на суточный профиль АД, параметры ремоделирования сердца и уровень экспрессии маркеров повреждения эндотелия, чем монотерапия амлодипином.

3. При оценке безопасности проводимой терапии, наряду с данными об отсутствии отрицательного влияния обоих исследуемых методов лечения на бронхиальную проходимость, стандартные лабораторные параметры, нами получены данные о достоверно меньшей частоте развития периферических отеков у больных, получавших фиксированную комбинацию телмисартана и амлодипина, по сравнению с монотерапией амлодипином.

4. Чрезвычайно важным при проведении длительной амбулаторной терапии является приверженность больного назначенному лечению. В нашем исследовании применялась фиксированная комбинация амлодипина и телмисартана, что позволило не увеличивать количество одновременно применяемых пациентом лекарственных средств. COMPLIANCE при приеме исследуемых препаратов в обеих группах был более 90%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным данным коморбидное сочетание хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией является одним из наиболее распространенных и наблюдается, по данным разных авторов, с частотой до 85%. Исследования последних лет показали, что ХОБЛ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Показано, что снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду на 10% увеличивает общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую на 28%, повышает риск развития ИБС на 20%. Исходя из этих данных, пациенты с сочетанием бронхообструктивных заболеваний и артериальной гипертензии относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (Верткин А.Л. и др., 2014; Овчаренко С.И. и др., 2012; Anthonisen N.R. et al., 2002).

ХОБЛ, вследствие высокой частоты развития и клинической значимости экстрапульмональных проявлений, рассматривается как системный воспалительный процесс, а активация системного воспалительного ответа признается в качестве общего патогенетического механизма, объединяющего ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания и участвующего в формировании клинических проявлений (Макарова М.А. и др., 2011; Глобальная стратегия..., 2011; Овчаренко С.И. и др., 2012; Huiart L., 2005).

Общность факторов риска, важная патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции в формировании сердечно-сосудистого континуума требуют комплексного подхода к ведению больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии.

Вопрос наиболее рациональной тактики ведения коморбидных пациентов является сложной терапевтической задачей и до настоящего времени остается предметом обсуждения. Лечение больных с сочетанием ХОБЛ и АГ сопряжено с повышенным риском полипрагмазии, ограничением применения ряда лекарственных средств, рекомендованных для лечения

заболеваний при их изолированном течении (Мухамеджанова, Г.Ф., 1995; Овчаренко С.И. и др., 2012, 2013)

В решении вопроса о поиске путей оптимизации лекарственной терапии этой категории пациентов могут быть применены фармакоэпидемиологические методы исследования, необходимость проведения которых для изучения различных аспектов применения лекарственных средств в обществе связана с определенными ограничениями рандомизированных клинических исследований. Данные, получаемые в ходе фармакоэпидемиологических исследований, обладают более высокой точностью о свойствах лекарственных средств, изученных во время клинических исследований; дают возможность получать информацию у пациентов, не участвовавших в клинических исследованиях; позволяют оценить влияние сопутствующей терапии и сопутствующих заболеваний; произвести сравнение с другими лекарственными средствами, применяющимися по тем же показаниям. Кроме того, во время фармакоэпидемиологических исследований может быть получена дополнительная информация о новых, ранее неизвестных благоприятных и неблагоприятных эффектах лекарственных средств (необычных, отсроченных во времени); о существующих моделях применения лекарственных средств в обществе; проявлениях и последствиях применения лекарственных средств в дозах, превышающих терапевтические; экономических аспектах применения лекарственных средств (Зырянов С.К., 2005).

За период 2011-2012 гг. нами было проведено фармакоэпидемиологическое исследование с целью оценки реальной практики лечения больных с сочетанием ХОБЛ и АГ в лечебно-профилактических учреждениях РСО-Алания.

Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной практики лечения данной категории больных проводился по выборке из 568 амбулаторных карт пациентов, состоящих на диспансерном учете с диагнозом ХОБЛ II-III

степени тяжести стабильного течения. Сочетание ХОБЛ и АГ выявлено у 267/568 (47%) пациентов, из которых соответствовали критериям включения 212. При проведении фармакоэпидемиологического анализа практики лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях стационара сочетание ХОБЛ и АГ выявлено у 305/577 (53%) пациентов, из которых всем критериям включения соответствовали 272 человека.

Проведенный нами анализ позволяет заключить, что лечение больных с сочетанием ХОБЛ и АГ в лечебно-профилактических учреждениях республики не в полной мере отвечает современным требованиям.

Так, нами установлен факт неоправданно частого выбора монотерапии как основной тактики лечения АГ у больных ХОБЛ. Почти 50% пациентов получали один антигипертензивный препарат как при амбулаторном лечении, так и в период госпитализации. В то же время на сегодняшний день имеется объективные данные о низкой эффективности монотерапии АГ у больных с сопутствующей респираторной патологией (Овчаренко С.И., 2013).

Нерациональными представляются подходы к выбору конкретных лекарственных средств для лечения АГ и к их комбинированию. Нами установлены факты назначения врачами для систематической терапии препаратов короткого действия, таких как каптоприл, нифедипин; применение устаревших препаратов, не входящих ни в один из существующих перечней рекомендованных лекарственных средств (андипал, резерпин, раунатин и др.). При выборе препарата для лечения АГ примерно у половины больных не учитывался факт наличия сопутствующего бронхообструктивного синдрома. Наиболее часто применяемой группой антигипертензивных препаратов у пациентов с ХОБЛ и АГ как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара являются ИАПФ. С учетом способности ИАПФ вызывать локальное накопление в стенке бронхов брадикинина, активировать гистамин и другие провоспалительные пептиды, влияющие на тонус бронхов, и индуцировать у 5-20% пациентов

кашель, эта группа препаратов не может являться предпочтительной в данной клинической ситуации.

При анализе терапии ХОБЛ как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара, нами также получены данные о недостаточно четком соблюдении врачами действующих стандартов и рекомендаций. Базисная терапия ХОБЛ в полном соответствии с рекомендациями GOLD (2011) проводится не более чем у 20% больных. Следует иметь в виду, что неадекватная базисная терапия повышает риск развития обострений. В свою очередь, доказано, что обострения ХОБЛ негативно влияют на качество жизни пациента, ухудшают симптомы, ускоряют темп снижения функции легких, ассоциируются со значительной летальностью. Через 1 год после выписки у пациентов, которым при обострении требовалось вентиляционное пособие, летальность достигает 40%, а смертность по всем причинам через 3 года после госпитализации составляет 49% (Баймаканова Г.Е. и др. 2012; Лещенко И.В., 2009; Глобальная стратегия..., 2011; Olin, J.L., 2005; Dusser D. et al., 2005; Gunen H. et al, 2005; Mannino, D.M. et al., 2006; Gross, N.J., 2008; Heredia J.L., 2009; Donaldson G.C. et al., 2010).

Анализ антимикробной терапии обострений ХОБЛ также выявил ряд ошибок и стереотипов врачебных назначений, которые заключались в нерациональном выборе как отдельных препаратов, так и их комбинаций. В результате нерациональная терапия приводила к увеличению длительности применения антимикробных препаратов, необходимости пересмотра лечебной тактики и, соответственно, увеличению сроков пребывания больного в стационаре. По нашим данным стартовая антимикробная терапия была неэффективна у 15% больных. Особое опасение вызывает риск формирования антибиотикорезистентности и селекции резистентных штаммов при нерациональном назначении АМП (Батулин В.А. и др., 2002; Страчунский Л.С. и др., 2007)

Не всегда учитывалась сопутствующая патология и при назначении системных глюкокортикостероидов для лечения обострений ХОБЛ. Как

известно, одним из частых побочных эффектов данной группы лекарственных средств является гипертензивный эффект (Кукес В.Г., 2004). Современная медицина располагает сопоставимым по эффективности и безопасным методом применения глюкокортикостероидов в условиях обострения бронхиальной обструкции с использованием в качестве средства доставки небулайзера. Доказано, что при лечении обострений небулайзерная терапия будесонидом может быть альтернативой системным ГКС (Глобальная стратегия..., 2011; Gunen H. et. al, 2007).

Значительный разброс вариантов комбинирования антигипертензивных препаратов даже в условиях отдельно взятого отделения или стационара свидетельствует о том, что в лечебно-профилактических учреждениях не используются в полной мере возможности формулярной системы. В целом совершенствование подходов к фармакотерапии больных ХОБЛ в сочетании с АГ как на амбулаторном этапе, так и при оказании специализированной медицинской помощи требует повышенного внимания и реализации образовательных программ для врачей с привлечением специалистов пульмонологов, кардиологов и клинических фармакологов.

В настоящее время ХОБЛ, вследствие высокой частоты развития и клинической значимости экстрапульмональных проявлений, рассматривается как системное воспалительное заболевание, а активация системного воспалительного ответа признается в качестве общего патогенетического механизма, объединяющего ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания и участвующего в формировании клинических проявлений (Макарова М.А. и др., 2011; Глобальная стратегия..., 2011; Овчаренко С.И. и др., 2012; Huiart L., 2005). Важная роль в патогенезе сочетанной кардиореспираторной патологии придается эндотелиальной дисфункции. Согласно имеющимся данным, у больных ХОБЛ выявляются признаки повреждения эндотелия, а также нарушения вазорегулирующей активности сосудистой стенки и повышение артериальной ригидности, вызванные повреждающим воздействием на сосудистый эндотелий воспалительных медиаторов.

Биологические механизмы, лежащие в основе ассоциации ХОБЛ и АГ, безусловно требуют дальнейшего изучения с целью определения новых терапевтических мишеней, воздействие на которые позволит улучшить течение и прогноз этих заболеваний (Кароли Н.А., 2004, 2005; Шпагина Л.А. и др., 2009; Цеймах И.Я. и др., 2013; Abdallah G.M. и et al., 2009; Barr R.G. и et al., 2007; Boussuges A. и др., 2007).

Изложенное выше определило в качестве задач проводимого исследования изучение особенностей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы; исследование взаимосвязей процессов ремоделирования сердца, эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, лежащих в основе сочетания ХОБЛ и АГ, как потенциальных мишеней терапии.

В клиническое исследование было включено 144 человека обоего пола, средний возраст составил $59,3 \pm 6,8$ лет.

Все участники исследования были разделены на 4 группы, сопоставимые по полу и возрасту: группа I (контрольная) была сформирована из 24 практически; в группу II вошли 30 пациентов с АГ; группу III составили 25 пациентов с ХОБЛ; группу IV – 65 пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ. Включали пациентов соответствующих всем критериям включения/исключения.

Особенности течения АГ у больных с сопутствующей ХОБЛ заключались в достоверно большей вариабельности систолического АД в ночные часы в группе больных – показатель был на 21,2% выше ($p < 0,05$) по сравнению с больными с изолированной АГ; вариабельности диастолического АД - на 18,8% выше ($p < 0,05$); индекса времени систолического АД - в 1,4 раза выше; индекса времени диастолического АД - в 1,3 раза выше ($p < 0,05$); частоты повышения систолического АД и диастолического АД - в 1,4 раза и в 1,5 раза выше аналогичных показателей в группе больных с АГ, соответственно.

В ходе эхокардиографического исследования удалось обнаружить статистически значимые различия между группами больных с изолированной АГ и с сочетанием АГ и ХОБЛ по следующим параметрам: толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки левого желудочка, конечно-диастолического и конечно-систолического размеров левого желудочка, конечно-диастолического размера правого желудочка, толщины передней стенки правого желудочка. Результаты проведенного исследования явились подтверждением имеющихся представлений о том, что длительное и стойкое повышение АД ведет к развитию концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка - в группах больных с АГ и ХОБЛ в сочетании с АГ наблюдалось достоверное увеличение толщины межжелудочковой перегородки на 48,6% и 44,4% ($p < 0,001$), толщины задней стенки левого желудочка на 29,6% и 33,5% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, соответственно.

Гипертрофия правого желудочка подтверждается достоверным увеличением толщины передней стенки правого желудочка у пациентов с ХОБЛ в 1,8 раза ($p < 0,001$) и ХОБЛ в сочетании с АГ в 2,04 раза выше ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и группой больных с АГ. Конечно-диастолический размер правого желудочка в группе больных ХОБЛ был на 51,3% выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля, и на 36,1% выше ($p < 0,01$), чем в группе больных с АГ. У больных с сочетанной патологией конечно-диастолический размер правого желудочка был выше аналогичных показателей в группе контроля и в группе пациентов с АГ на 47,7% и 32,8% ($p < 0,001$), соответственно. Согласно полученным данным, у больных ХОБЛ в сочетании с АГ отмечается дилатация полостей предсердий (размер левого предсердия - $44,27 \pm 3,69$, размер правого предсердия - $42,77 \pm 2,47$).

Нами отмечено статистически значимое уменьшение ударного объема у пациентов с ХОБЛ и у больных с сочетанной патологией на 21,54% и 20,7% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), что свидетельствует о систолической дисфункции левого желудочка. У большинства больных с АГ,

ХОБЛ и с сочетанной патологией наблюдалась диастолическая дисфункция 1 типа. Отношение диастолических пиков E/A трикуспидального клапана в группе больных с ХОБЛ в сочетании с АГ было на 35,3% ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и на 2,8% и 3,8% ниже, чем в группах больных с АГ или ХОБЛ, соответственно. Показатель E/A митрального клапана в группах пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ был достоверно ниже такового у здоровых обследованных на 32,9% ($p < 0,001$), у пациентов с ХОБЛ на 27,0% ($p < 0,001$), а у больных с АГ - на 26,4%. В группе больных с ХОБЛ и АГ отмечались выраженные нарушения диастолической функции желудочков по сравнению с контрольной группой (в 76,7% - диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа, 63,3% - диастолическая дисфункция правого желудочка 1 типа, в 10% - диастолическая дисфункция правого желудочка 2 типа, в 13,3% - диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа).

Максимальные в исследуемых группах показатели легочной гипертензии получены в группе больных с сочетанием АГ и ХОБЛ ($34,97 \pm 3,61$ мм рт. ст.). Давление в легочной артерии у пациентов с ХОБЛ было на 45,25% выше ($p < 0,001$), а у пациентов с сочетанной патологией на 49,96% выше ($p < 0,001$), чем контрольной группе.

Таким образом, у пациентов с артериальной гипертензией наблюдаются эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда левого желудочка и нарушение его диастолической функции по 1 типу, дилатация полости левого предсердия; у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких - гипертрофия правого желудочка с нарушением его диастолической функции, дилатация правого предсердия. У больных с ХОБЛ в сочетании с АГ структурно-функциональные изменения сердца наиболее выражены и характеризуются увеличением размеров и толщины стенок обоих желудочков, увеличением размеров предсердий с нарушением как систолической, так и диастолической функций миокарда. Это согласуется с имеющимися представлениями о патогенетической роли системных воспалительных процессов, лежащих в основе хронической обструктивной

болезни легких, в ремоделировании сердечно-сосудистой системы. (Задонченко В.С., 2003; Кароли Н.А., 2005; Григорьева Н.Ю., 2012; Lavie, P., 2001; Marcus J.T., 2008; Li Q. et al. 2010). В определенной степени это объясняет известный факт более тяжелого течения и быстрого прогрессирования обоих заболеваний у пациентов с сочетанной патологией.

Выбор рациональной тактики ведения больных с ХОБЛ в сочетании с АГ представляет собой актуальную и сложную задачу в виду распространенности данных заболеваний в популяции с одной стороны и трудности выбора лекарственных средств в условиях коморбидной кардиореспираторной патологии, с другой. Ведение больных должно быть очень тщательно продуманным в связи с тем, что сопутствующая ХОБЛ значительно повышает риск неблагоприятного исхода у больных с сердечно-сосудистым заболеванием (Овчаренко С.И. и др., 2013).

Основываясь на современных представлениях об общности патогенеза ХОБЛ как системного воспалительного заболевания и артериальной гипертензии, следует признать, что наиболее рациональным будет выбор терапии, направленной не только на решение непосредственной задачи стойкого понижения артериального давления и достижения целевых его значений, но и более глобальной и долгосрочной задачи улучшения прогноза для данной категории больных. Исходя из этого положения, нами была поставлена задача изучения эффективности и безопасности применения новой фиксированной комбинации амлодипина 5 мг и телмисартана 40 мг при систематическом в течение 12 недель амбулаторном лечении у больных с АГ и ХОБЛ стабильного течения на фоне стандартной базисной терапии ХОБЛ. В исследовании было выделено две группы больных: I группа получала препарат сравнения амлодипин, II группа – исследуемый препарат.

Согласно полученным нами данным оба препарата были безопасны в отношении влияния на функцию внешнего дыхания – объем форсированного выдоха не только не снижался, но даже несколько увеличивался в динамике

терапии ($54,60 \pm 2,40$ % должн. после лечения против $49,40 \pm 1,70$ % должн. до лечения в группе больных, получавших комбинированный препарат).

В обеих группах пациентов уменьшилась степень выраженности одышки при оценке по mMRC: в I группе - с $2,61 \pm 0,4$ до $2,36 \pm 0,3$ баллов ($p < 0,05$), во II группе - с $2,58 \pm 0,32$ до $2,07 \pm 0,26$ баллов ($p < 0,001$) (рис. 28).

Анализ данных, проведенный после окончания 12-недельного курса лечения амлодипином или фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана, показал эффективность исследуемых методов лечения в отношении понижения средних значений систолического и диастолического АД по данным СМАД, однако только в группе II изменения были статистически достоверны: показатель среднего систолического АД снизился во II группе на 15,1% ($p < 0,05$), среднего диастолического АД - на 11,8% ($p < 0,05$). В обеих группах статистически достоверно снизились вариабельность систолического АД в дневные часы на 28,2% ($p < 0,05$) и на 34,9% ($p < 0,01$); индекс времени систолического АД в ночные часы в 1,6 раза и 2,4 раза ($p < 0,01$), диастолического АД - в ночные часы в 1,9 раза и 2,6 раза ($p < 0,001$), соответственно; частота повышения систолического АД в дневные часы в 1,7 раза и 2,8 раза ($p < 0,01$), в ночные часы - в 3,5 раза ($p < 0,01$) и в 5,2 раза ($p < 0,001$); частота повышения диастолического АД в 1,5 раза ($p < 0,01$) и в 2,3 раза ($p < 0,01$), соответственно.

При сравнении эффективности монотерапии амлодипином и терапии фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана нами получены статистически достоверные данные о большей эффективности комбинированного препарата в отношении вариабельности систолического и диастолического АД, индекса времени и частоты повышения систолического АД в дневные и ночные часы. Кроме того, следует отметить, что, несмотря на достоверное снижение, целевые значения АД при лечении амлодипином были достигнуты у 20 пациентов.

Что касается показателей при эхокардиографическом обследовании, то и здесь нами получены данные о большей эффективности фиксированной

комбинации амлодипина и телмисартана по сравнению с монотерапией амлодипином. После комбинированной терапии получена более выраженная положительная динамика показателей, характеризующих процесс ремоделирования левого желудочка: уменьшение его конечно-диастолического размера (КДР), конечно-систолического размера (КСР) на 5,4% и 8,6% ($p < 0,01$), соответственно; увеличение фракции выброса на 11,78% ($p < 0,001$); увеличение фракции укорочения на 6,73% ($p < 0,05$). Толщина межжелудочковой перегородки уменьшилась на 11,86%, а толщина задней стенки левого желудочка на 14,55% ($p < 0,001$). Показатель ударного объема возрос на 28,35% ($p < 0,001$). Об уменьшении гемодинамической нагрузки на левое предсердие свидетельствовало уменьшение переднезаднего размера левого предсердия на 6,7% от такового до лечения ($p < 0,01$).

Исследования содержания маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в динамике свидетельствуют, что проводимая в течение трех месяцев систематическая терапия ХОБЛ и АГ оказывает положительное влияние на исследуемые параметры.

Уровень СРБ снижался в группе больных, получавших амлодипин, в 1,7 раза ($p < 0,01$), в группе больных, получавших комбинацию амлодипина и телмисартана, в 1,8 раза ($p < 0,01$), и через три месяца лечения находился в пределах нормальных значений в обеих исследуемых группах.

Содержание гомоцистеина у больных I группы достоверно снижалось в динамике терапии с $16,82 \pm 1,46$ до $10,2 \pm 1,04$ ($p < 0,01$); у больных II группы с $18,12 \pm 1,25$ до $9,2 \pm 1,1$ ($p < 0,01$), т.е. в 1,6 и в 2,0 раза, соответственно.

Содержание ИЛ-1 β и ФНО-альфа статистически достоверно снижалось только в группах, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина в 1,7 раза и в 1,6 раза, соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, нами в результате проведенного исследования показано, что отчетливая клиническая эффективность комбинации амлодипина и телмисартана базируется на патогенетическом механизме

действия и синергизме влияния указанных средств на процессы, лежащие в основе развития и прогрессирования артериальной гипертензии. Следует особо подчеркнуть высокую безопасность предложенного метода лечения, а также способность комбинации антагониста кальция и блокатора рецепторов ангиотензина оказывать благоприятное влияние на функцию внешнего дыхания больных ХОБЛ.

Резюмируя итоги диссертационного исследования, следует особенно подчеркнуть необходимость системного, комплексного подхода к оценке пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией с учетом патогенетических механизмов, лежащих в основе ее развития. Выбор стратегии лечения АГ данной категории больных должен проводиться с учетом всех факторов и обеспечивать адекватный контроль АД в течение суток; отсутствие взаимодействия с базисными препаратами для лечения ХОБЛ; отсутствие отрицательного влияния на бронхиальную проходимость, симптомов и прогрессирования ХОБЛ; отсутствие таких побочных эффектов, как способность вызывать или усиливать кашель. Препараты выбора должны оказывать положительное влияние на гемодинамику малого круга, проявлять отчетливое кардио - и вазопротекторное действие; уменьшать выраженность легочной гипертензии. Решение этих терапевтических задач позволит значительно улучшить прогноз для больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией отмечаются структурно-функциональные изменения сердца, характеризующиеся изменениями суточного профиля артериального давления с увеличением вариабельности, индекса времени и частоты подъема систолического и диастолического артериального давления, гипертрофией желудочков, систолической и диастолической дисфункцией миокарда, повышением давления в легочной артерии.

2. У больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии отмечается более выраженное повышение содержания в крови маркеров повреждения эндотелия и системной воспалительной реакции – общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, гомоцистеина, ФНО-альфа и интерлейкина-1 β , С-реактивного белка по сравнению с их содержанием в крови больных с изолированной хронической обструктивной болезнью легких или артериальной гипертензией.

3. Констатирована прямая корреляционная зависимость между показателями систолического и диастолического артериального давления, параметрами структурно-функциональной перестройки миокарда, объемом форсированного выдоха за первую секунду и содержанием провоспалительных факторов и факторов, повреждающих эндотелий, в крови больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией.

4. У больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией фиксированная комбинация амлодипина 5 мг + телмисартана 40 мг при однократном приеме в сутки в течение 12 недель нормализует суточное систолическое и диастолическое артериальное давление, оказывает положительное влияние на

эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование сердца и функцию внешнего дыхания.

5. Фиксированная комбинация амлодипина 5 мг + телмисартана 40 мг при однократном приеме в сутки в течение 12 недель имеет лучший профиль эффективности и безопасности у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией по сравнению с монотерапией амлодипином в дозе 10 мг в сутки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Суточное мониторирование АД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ является обязательным при определении стартовой антигипертензивной терапии и для мониторирования ее эффективности и безопасности в динамике.

2. Необходима реализация специальных образовательных программ для врачей по вопросам лечения больных ХОБЛ в сочетании с АГ в целях повышения уровня знаний об особенностях ведения больных с сочетанной кардиореспираторной патологией и улучшения качества оказания медицинской помощи.

3. В качестве рационального метода лечения больных хронической обструктивной болезнью легких средней тяжести или тяжелого течения в сочетании с артериальной гипертензией (гипертоническая болезнь II, АГ I-II ст., риск 3 (высокий) можно рекомендовать применение фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана в суточной дозе 5 мг+40 мг на фоне стандартной базисной терапии хронической обструктивной болезни легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н, Авдеев // Пульмонология. – 2007. - № 2. – С.104-116.
2. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н. Авдеев., Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. - 2008. - №1. - С.5-10.
3. Адашева, Т.В. Антигипертензивная терапия у больных с хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция / Т.В. Адашева, И.В. Федорова, В.С. Задионченко и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2008. - №5. – С. 39-45.
4. Артюхов, И.П. Использование показателя DALY для оценки медико-демографических потерь населения г. Красноярска от смертности, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких / И.П. Артюхов, А.В. Шульмин, Е.А. Добрецова и др. - 2013. - № 6. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/527/30/lang,ru/>
5. Баймаканова, Г.Е. Диагностическая и прогностическая роль повышения биомаркеров повреждения миокарда (тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты) при обострении хронической обструктивной болезни легких / Г.Е. Баймаканова, С.Н.Авдеев // Пульмонология. - 2012. - № 1. - С.66-74.
6. Батулин, В.А. Современные аспекты антибиотикотерапии респираторных инфекций: Руководство для врачей / В.А. Батулин, Е.В. Щетинин. - Ставрополь: Изд. СГМА, 2002. - 208 с.
7. Белоусов, Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротических поражений артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Намсараев // Фарматека. - 2004. - № 6. - С. 46-50.

8. Березин, А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Е. Березин // Украинский медицинский журнал. - 2009 - №3. – С. 62-68.
9. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Междунар. мед. журн. - 2001 - № 3 - С. 202-209.
10. Бурдули, Н.М. Роль дисфункции эндотелия в развитии микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью / Н.М. Бурдули, О.М. Александрова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2007. - №4. – С. 22-26.
11. Верткин, А.Л. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, Е.Ю. Тихоновская и др. // Русский медицинский журнал. - 2014. - № 11. - С. 811-816.
12. Вильчинская, Н.В. Особенности течения и принципы медикаментозной коррекции гипертонической болезни у больных с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. канд. мед. наук / Н.В. Вильчинская. - М., 2005 - 30 с.
13. Глезер, Г.А. Артериальная гипертония / Г.А. Глезер, М.Г. Глезер. - М., 1996. - 216 с.
14. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. - М.: Российское респираторное общество, 2012. - 80 с.
15. Григорьева, Н.Ю. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума / Н.Ю. Григорьева, А.Н. Кузнецов, Е.Г. Шарабрин // Сердце: журнал для практикующих врачей. – Т. 11. - № 2 (64). – 2012. – С. 120-122.
16. Гущина, Я.С. Уровень ИЛ-8 как отражение тяжести воспалительного процесса при бронхолегочной патологии / Я.С. Гущина, Л.Н. Касснер, Е.В. Маркелова, С.В. Бабко / XIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: матер. конф.- СПб., 2003. - С. 122.

17. Задионченко, В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии при хроническом бронхообструктивном синдроме / В.С. Задионченко, Н.В. Кузьмичева, А.А. Свиридов // Терапевтический архив. - 2000. - № 1. - С. 52-55.

18. Задионченко, В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В.С. Зодионченко, Т.В. Адашева, Е.В. Шилова // Рос. мед. журн. - 2003. - № 9. - С. 535-538.

19. Задионченко, В.С. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких / В.С. Задионченко, И.В. Погонченкова, И.В. Адашева.- М, 2005. - 216 с.

20. Зайцев, А.А. Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей / А.А. Зайцев, И.Ц. Кулагина, Т.В. Пучнина // Леч. врач. – 2011. –№ 9. <http://www.lvrach.ru/2011/09/7312597/>

21. Зырянов, С.К. Оптимизация медикаментозного лечения респираторных заболеваний у взрослых и детей / Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. д.м.н. / С.К. Зырянов. - М., - 2005. - 42 с.

22. Калинина, Е.П. Цитокиновый дисбаланс у больных хроническим обструктивным бронхитом / Е.П. Калинина, Е.В. Исаченко, Г.И Цывкина // Клиническая медицина. - 2003. - №7. - С.25-27.

23. Канукова, Ф.У. Эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной терапии у больных стабильной артериальной гипертензией / Ф.У. Канукова, З.Т Астахова // Владикавказский медико-биологический вестник. - 2010. - №10. - Выпуск 17. – С. 80-86.

24. Кароли, Н.А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, П.А. Ребров // Клиническая медицина. - 2005.- №9. - С. 10-16.

25. Кароли, Н.А. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии / Н.А.

Кароли, А.Р. Ребров // Рациональная Фармакология в Кардиологии. - 2009. - №4. - С. 9-16.

26. Кароли, Н.А. Эффективность и безопасность амлодипина малеата у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертонией / Н.А. Кароли, А.П. Ребров, А.А. Рощина и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2010. - № 6. - С. 173-178.

27. Карпов, Ю.А. Артериальная гипертония у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение / Ю.А Карпов // Русский медицинский журнал. - 2008. - № 16 (21). - С. 1445- 1457.

28. Карпов, Ю.А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: какая комбинация лучше? / Ю.А Карпов // Русский медицинский журнал. - 2008. - № 8. - С. 1458

29. Карпов, Ю.А. Особенности лечения артериальной гипертонии при хронических обструктивных заболеваниях легких / Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. - 2003. - №. 19.- С. 46-51.

30. Кобалава, Ж.Д. Новое во взглядах на артериальную гипертонию // Труды Российского научного форума с международным участием «Кардиология 2000», 26–29 января. - С. 144-154.

31. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология: Учеб. / В.Г Кукес. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 944 с.

32. Кукес, В.Г. Современный взгляд на клинические и фармакологические особенности антагонистов кальция / В.Г. Кукес // Качествен. клин. практика. - 2005. - №1. - С. 97-104.

33. Латышева, Е.А. Гипотензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы / Е.А.

Латышева, Г.Е. Гендлин, Г.И. Стордаков и др // Артериальная гипертензия. - 2009. - № 15 (1). - С. 71-77.

34. Лещенко, И.В. Современные подходы к лекарственной терапии при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких / Лещенко И.В. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №3. С.10-14.

35. Макарова, М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. - 2011.- №4. - С. 109-117.

36. Малыш, Е.Ю. Клиническая эффективность лечения системной и легочной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ с применением блокаторов медленных кальциевых каналов: Диссерт. канд. мед. наук / Е.Ю. Малыш. Воронеж, 2007. - 126с.

37. Маянская, Н.Н. Влияние полиморфизма генов интерлейкина-1 β и рецепторного антагониста интерлейкина-1 на развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности / Н.Н. Маянская, С.Д. Маянская, Н.Ф. Яковлева и др. // Казанский медицинский журнал. - 2008.- Т. 89, № 4. - С. 395-402.

38. Мезенцева, Н.В. Оценка эффективности и безопасности нового комбинированного антигипертензивного препарата Теночек у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца / Н.В. Мезенцева, М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов // Фарматека. - 2004. - №19-20 (96). – С. 82-87.

39. Милютин, О.В. Роль хронического воспалительного процесса в прогрессировании атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией / О.В. Милютин, Е.Н. Чичерина // Пульмонология.- 2009.- №3.- С. 43-46.

40. Митьков, В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков, В. А. Сандриков. - М.: Видар, 1998. - 360 с.

41. Мухамеджанова, Г.Ф. Влияние антигипертензивных и антиангинальных препаратов на органы дыхания / Г.Ф. Мухамеджанова // Кардиология.- 1995.- № 3.- С. 93-96.

42. Мухарлямов, Н.М.. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Н.М Мухарлямов, Ж.С. Саттбеков., В.В. Сучков // Кардиология. - 1974. - Т.34, №12. - С. 5-61.

43. Мухарлямов, Н.М. Системная артериальная гипертензия и заболевания легких / Н.М. Мухарлямов // Тер .архив. 1983. - №1. - С.4-57.

44. Насонов, Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. - 2002. - № 5. - С. 80-85.

45. Насонов, Е.Л. Роль фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в развитии обменных нарушений и влияние на них ингибиторов ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями / Е.Л. Насонов М.С. Елисеев, В.Г. Барскова// Научно-практическая ревматология. - 2009. - № 2. - С. 67-72.

46. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под ред. Р.Г. Оганова.- М.: Изд-во «Силицея-Полиграф», 2010.- 592 с.

47. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия (обзор литературы) / С.И. Овчаренко, З.Н. Нерсесян // Consilium Medicum. – 2012. – № 11. – С. 51–55.

48. Овчаренко, С.И. Ведение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией / С.И. Овчаренко, З.Н. Нерсесян // Consilium Medicum. – 2013. – № 11. – С. 47–51.

49. Ольбинская, Л.И. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертензией / Л.И. Ольбинская, А.А. Белов, Ф.В. Опаленов // Российский кардиологический журнал. - 2000. - № 2. - С. 20-25.

50. Опи, Л.Х. Лекарства в практике кардиолога / Л.Х. Опи, Б.Дж Герш, В.Н. Хирманова.- М.: Рид Элсивер. - 2010. - 784 с.

51. Остроумова, О.Д. Комбинированная терапия артериальной гипертензии – наши ожидания / О.Д. Остроумова, Т.Р. Гусева. // Евразийский кардиологический журнал. - 2013. - № 1. - С. 19-30.

52. Павлищук, С.А. Эффективность телмисартана при хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией / С.А. Павлищук., Е.В. Болотова, В.А. Порханов // Клиническая медицина.- 2005.- № 7.- С. 63-65.

53. Палеев, Н.Р. Существует ли «пульмогенная» гипертензия? / Н.Р. Палеев, Н.А. Распопина, С.И. Федорова и др. // Кардиология.- 2002.- № 6.- С. 51-53.

54. Пирогов, А.Б. Особенности функционирования респираторной и сердечно-сосудистой систем у больных бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.Б. Пирогов, В.П. Колосов, Ю.М. Перельман и др // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2008. - № 28. - С. 7-11.

55. Преображенский, Д.В. Валсартан и другие блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов: особенности клинической фармакологии и опыт использования при лечении артериальной гипертензии / Д.В.Преображенский // Артериальная гипертензия. - 2003. - № 4. - С. 117-123.

56. 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 / С.А. Прибылов // Кардиология. - 2006. - Т. 46, № 9. - С. 36-40.

57. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии / А.Н. Рогоза, М.В. Агальцов, М.В. Сергеева. - Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. – 64 с.

58. Романовских, А.Г. Инфекции нижних дыхательных путей у взрослых: диагностика, антибактериальная терапия, профилактика / А.Г. Романовских, А.И. Синопальников // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2006.- Т. 8, № 3.- С. 206-216.

59. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации.- Москва, 2013.- 55 с.

60. Серебрякова В.И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1998.- 55 с.

61. Сидоренкова, Н.Б. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии / Н.Б. Сидоренкова, А.В Манукян. // Ремедиум. — 2009. - № 6-7. - С. 14-16.

62. Синопальников, А.И. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких / А.И. Синопальников, А.А. Зайцев // Лечащий врач. - 2009. - № 10. - <http://www.lvrach.ru/2009/10/10866825/>.

63. Стандарт медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи) // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 327 от 11.05.2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской

помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи)».

64. Стандарт медицинской помощи больным эссенциальной первичной артериальной гипертензией (при оказании специализированной помощи) // Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.06.2007 N 419 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным эссенциальной первичной артериальной гипертензией (при оказании специализированной помощи)».

65. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- Смоленск: МАКМАХ, 2007. - 464 с.

66. Судаков, О.В. Комплексный подход к оценке индивидуальной фармакотерапии у больных с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией / О.В. Судаков, А.В. Свиридова. - Воронеж: ВГТУ, 2007. 188 с.

67. Сукманова, И.А. Значение оксидативного стресса и дисфункции эндотелия при диастолической ХСН у пациентов разных возрастных групп / И.А. Сукманова, Д.А. Яхонтов // Российский кардиологический журнал.- 2009. - № 4. - С. 86-90.

68. Тихонова, И.В. Изменение уровня маркеров воспаления и состояния периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких / И.В. Тихонова, А.В. Танканаг, Н.И. Косякова и др. // Пульмонология. - 2008. - №1. - С. 57-61.

69. Федеральная программа. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалина.- М., 2004. - 61 с.

70. Федорова, Т.А. К вопросу о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем / Т.А. Федорова // Моск. мед.журн. - 2001. - №1. - С. 23-25.

71. Федосеев, Г.Б. Коррекция повышенного артериального давления антагонистами кальция у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом / Г.Б. Федосеев // Новые С.-Петербург. врачебные ведомости. - 2002. - № 4. - С.35-37.

72. Цеймах, И.Я. Роль дисфункции эндотелия, сопряжения гемостатических и системных воспалительных реакций в патогенезе обострения хронической обструктивной болезни легких, зависимого от инфекционного воспаления / И.Я. Цеймах, А.П. Момот, Г.И. Костюченко и др. // Терапевтический архив. - 2013. - № 3. - С. 17-22.

73. Чазова, И.Е. Артериальная гипертензия и ХОБЛ / И.Е Чазова // Consilium medicum. - 2006. - № 5. - С. 30-33.

74. Чазова, И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: просто о сложном. / И.Е. Чазова // Consilium medicum. - 2006. - № 5. - С. 5-11.

75. Чазова, И.Е. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией / Чазова, И.Е // Систем, гипертензии. - 2010. - №2.-С. 6-10.

76. Чазова, И.Е., Ратова Л.Г. и др. Эффективность антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. // Кардиоваск. тер.и профилак. - 2008. - №7 (2). - С. 29-32.

77. Черейская, Н.К. ИБС и ХОБЛ: особенности диагностики и лечения сочетанной патологии / Н.К. Черейская. – М., 2007. – 217 с.

78. Черешнев, В.А. Системное воспаление — миф или реальность? / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко // Вестник Российской академии наук.- 2004. - Т. 74, № 3. - С. 219–227.

79. Чичерина, Е.Н. Сравнительная характеристика клинико - функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы больных

хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой / Е.Н.Чичерина // Пульмонология. - 2003. - № 6. - С. 97-103.

80. Чучалин, А.Г. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. - М., 2005. - 37 с.

81. Чучалин, А.Г. Принципы ведения пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких и сопутствующими кардиологическими заболеваниями / Чучалин А.Г. // Consilium Medicum.- 2007. - Экстравыпуск. - С. 2-3.

82. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. - №5. – С. 5-14.

83. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. - 2013. - № 8. - С. 43-48.

84. Шаврин, А.П. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления / А.П. Шаврин, Б.В. Головской // Цитокины и воспаление.- 2006.- № 5.- С. 10–12

85. Шаповалова, Т.Г. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ИБС / Т.Г. Шаповалова, Н.В. Шелобанова, М.В. Волкова, Л.И. Лекарева // Сибирский медицинский журнал.- 2010.- Т. 93, № 2.- С. 14-16.

86. Шиллер, Н.Б. Клиническая эхокардиография (второе издание) / Н.Б. Шиллер, М.А. Осипов // – М.: 2005. - 344 с.

87. Шилова, Е.В. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2008.- № 4 (2).- С. 53-57.

88. Шишкин, А.Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиций доказательной медицины / А.Н Шишкин // Врачебные ведомости. – 2008.- №3 (45). – С. 6-19.

89. Шпагина, Л.А. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени / Л.А. Шпагина, О.Н. Герасименко, И.С. Шпагин, М.А. Зуева // Пульмонология.- 2009.- № 3.- С. 47-54.

90. Яковлева, О.А. Коморбидность бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии. / О.А. Яковлева, А.О. Жамба, Ю. В. Мазур // Рациональная фармакотерапия. – 2008.- № 1. – С.1824

91. Abdallah, G.M. Serum homocysteine level in COPD patients: possible beneficial effect of antioxidants / G.M. Abdallah, A. Abdallah, G.A. Omran, A.D. Mariee // Res. J. Med and Med. Sc. - 2009. - Vol. 2920. - P. 306-310.

92. Agusti, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti, // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2005. – Vol. 2. - P. 367-370.

93. Allegra, L. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study / L. Allegra, F. Blasi, B. de Bernardi et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. - 2001. - № 14. - P. 149-155.

94. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLYAT) // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 2981-2997.

95. Anthonisen, N.R. Lung Health Study Research Group. Hospitalization and mortality in the Lung Health Study / N.R. Anthonisen, J.E. Connett, P.L. Enright, J. Manfreda // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2002. - Vol. 166. - P. 333-339.

96. Atkins, RC. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy / R.C. Atkins, EM Briganti, J.B. Lewis. // *J Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45. - P. 281–87.

97. Bakakos, P. COPD and comorbidities. / P. Bakakos, K. Kostikas, S. Loukides // *Pneumon.* – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 24-27.

98. Barr, R.G. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study / R.G. Barr, S. Mesia-Vela, H.M. John et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - 176. - P. 1200-1207.

99. Barr, RG. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. / RG Barr, DA Bluemke, FS Ahmed, et al. // *N Engl J. Med.* – 2010. - Vol.362 - P. 217-227.

100. Battershill, A.J. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension / A.J. Battershill, L.J. Scott // *Drugs.* - 2006. - Vol. 66. - P. 51-83.

101. Benson, S.C. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity / S.C. Benson, H.A. Pershadsingh, C.L. Ho et al. // *Hypertension.* - 2004. - Vol. 43(5). - P. 993-1002.

102. Berkels, R.D. Amlodipin increases endothelial nitric oxide by dual mechanisms / R.D. Berkels, M.W. Taubert, P.E. TrumboreMason // *Pharmacology.* - 2004. - Vol. 70. - P. 39-45.

103. Bestall, J.C. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Bestall, E.A. Paul, R. Garrod et al. // *Thorax.* - 1999. - Vol. 54. - P. 581-586.

104. Billecke, S.S. Long-term safety and efficacy of telmisartan/amlodipine single pill combination in the treatment of hypertension / S.S. Billecke, P.A. Marcovitz // *Vascular Health and Risk Management.* - 2013. - Vol. 9. - P.95-104.

105. Boussuges, A. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients / A. Boussuges, P. Rossi, M.,Gouitaa, E. Nussbaum // Clin. Physiol. Funct. Imag.- 2007.- Vol. 27.- P. 284-290.

106. Brajer, B. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression / B. Brajer, H.Batura-Gabryel, A. Nowicka // J Physiol Pharmacol. - 2008 - Vol. 59 (Suppl 6). - P. 145–152.

107. Brekke, P.H. Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / P.H. Brekke, T. Omland, S.H. Holmedal // Eur. Respir. J. - 2008. - Vol. 31. -P. 563–570.

108. Brenner, B.M. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. de Zeeuw et al. // N. Engl. J. Med.- 2001.- Vol. 345.- P. 861–869.

109. Caldeira, D. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis / D. Caldeira, C. David, C Sampaio. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. - 2012. - Vol. 12, № 4. - P. 263-277.

110. Cazzola, M. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers / M. Cazzola, W. MacNee, F.J. Martinez // Eur Respir J.- 2008.- Vol. 31.- P. 416–469.

111. Cazzola, M. The pharmacologic treatment of uncomplicated hypertension in patients with airway dysfunction / M. Cazzola, P. Noschese, G. D'Amato, M.G. Matera // Chest.- 2002.- Vol. 121, № 1.- P. 230-241.

112. Celli, B. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. / B. Celli, M. Decramer, I. Leimer et al. Chest 2010; 137; 20-30.

113. Chapman, KR. Epidemiology and costs of chronic obstructive disease / KR Chapman, DM Mannino, JB Soriano et al. // Eur. Respir. J. - 2006. - Vol. 27, №1. - P. 188-207.

114. Chia, S. Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelial-dependent dilatation in humans / S. Chia, M. Quadan, R. Newton et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. - Vol. 23. - P. 695-701.
115. Ciaccio, M. Therapeutic approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction *Therap. and Clin.* / M. Ciaccio, G. Bivona, C. Bellia // *Risk Manag.* – 2008. - Vol. 4. - P. 219–224.
116. Cominacini, L. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells / L. Cominacini, A.F. Pasini, A.M. Pastorino et al. // *J. Hypertens.* - 1999.- Vol. 17. - P. 1837-1841.
117. Costa, F.V. Telmisartan: Standing Out in a Crowded Contest? / F.V. Costa, // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* - 2006. - Vol. 13 (3). - P. 85-94.
118. Cottin, V. Pulmonary hypertension therapy and COPD: still many questions to be answered / V. Cottin, C. Khouatra, R. Lazor et al. // *Eur. Respir. J.* - 2009. - Vol. 33. №2. - P.450-452.
119. Cuncha, D.M. Echocardiography assessment of the different left ventricular geometric patterns in hypertensive patients / D.M. Cuncha, A.B. da Cunha, W.A. Martins, L.A. Pinheiro // *Arq. Bras. Cardiol.* - 2001. - Vol.76. №1. - P. 15-28.
120. Dahl, M. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / M. Dahl, J Vestbo., P. Lange et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - Vol. 175. - P. 250-255.
121. Dahlof, B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. / B Dahlof, PS Sever, NR Poulter et al. // *Lancet.* – 2005. - Vol. 366. – P. 895–906.

122. Dahlof, B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. / B. Dahlof, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.

123. Daly, S. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy / S. Daly, A. Cotter, A.E. Molloy, J. Scott // Semin. Vasc. Med. - 2005. - Vol. 5. - P. 190–200.

124. Dart, R.A. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma / R.A. Dart, S. Gollub, J. Lazar et al. // Chest. - 2003. - Vol. 123. № 1. - P. 222-243.

125. Donaldson, G.C. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. / GC Donaldson, JR Hurst, CJ Smith, et al. // Chest 2010; 137: 1091-7.

126. Dusser, D. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. / D Dusser, M-L Bravo, P Iacono // EurRespir J. - 2005. - Vol.27. – P.547–555.

127. Eickroff, D. Endothelial dysfunction in stable COPD a link between systemic inflammation and cardiovascular morbidity / D. Eickroff, R. Kiss, P.Kohansal et al. // Eur. Respir. J. - 2006. - Vol.28. - P.756.

128. Eisner, M.D. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M.D. Eisner, N. Anthonisen, D. Coultas et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2010.- №182. P. 693-718.

129. Epstein, M. Calcium antagonists and the kidney: implications for renal protection. / M Epstein. Calcium antagonists in clinical medicine. Philadelphia: Hanley &Belfus, Inc. – 1998. - - P. 433–65

130. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.

131. Franciosi, L.G. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease / L.G. Franciosi, C.P. Page, B.R. Celli // *Pulm. Pharmacol. Ther.* - 2006. - Vol. 19. - P. 189–199.

132. Friedman, A.N. The kidney and homocysteine metabolism / A.N. Friedman, A.G. Bostom, J Selhub. et al. // *J. Am Soc. Nephrol.* - 2001. - Vol. 12. - P. 2181–2189.

133. Gan, W.Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan, D.D. Sin // *Thorax.* - 2004. - Vol. 59. - P. 574-580.

134. Garcia-Rio, F. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study / F Garcia-Rio, M. Miravittles , J.B. Soriano // *Respir. Res.* - 2010. - Vol. 11. - P. 63.

135. Giles, T.D. Comparison of increasing doses of olmesartan medoxomil, losartan potassium, and valsartan in patients with essential hypertension / T.D. Giles // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* - 2007. - Vol. 9. - P. 187-195.

136. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease // Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, 2011.- <http://www.goldcopd.org/>.

137. Goldacre, M.J. Mortality rates for common respiratory diseases in an English population 1979-1998: artefact and substantive trends / M.J. Goldacre, M. Duncan, P. Cook-Mozaffari, M. Griffith // *J. Public Health Oxf.* - 2004. - Vol. 26. №1. - P. 8-12.

138. Goldszer, R.C. Prevalence of cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy / R.C. Goldszer, L.S. Lilly, H.S. Solomon // *Am. J. Med.* - 1988. - Vol. 85. - P. 887.

139. Gradman, A.H. Combination therapy in hypertension / A.H. Gradman et al. // *J. Am. Soc. Hypertens.* - 2010. - N 4. - P. 42-50.

140. Groenewegen, K.H. COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / K.H. Groenewegen, D.S. Postma, W.C. Hop et al. // *Chest*. - 2008. - Vol. 133. - P. 350–357.

141. Gross, N.J. Chronic obstructive pulmonary disease: an evidence-based approach to treatment with a focus on anticholinergic bronchodilation. / N.J. Gross // *Mayo Clin Proc*. - 2008. - Vol. 83. - P. 1241-1250.

142. Gunen, H. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD / H. Gunen, S.S. Hacievliyagil, F. Kosar, et al. // *Eur. Respir. J.* - 2005 Vol. 26. - P. 234-241.

143. Gunen, H. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. / H. Gunen, S.S. Hacievliyagil, O Yetkin et al. // *Eur Respir J.* - 2007. - Vol 29. - P 660-667.

144. Hanefeld, M. Effect of the angiotensin II receptor antagonist valsartan on lipid profile and glucose metabolism in patients with hypertension. / M. Hanefeld, C. Abletshauser // *J. Int. Med. Res.* - 2001. Vol 29. - P. 270–279.

145. Hansell, A.L. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. / A.L. Hansell, J.A. Walk, J.B. Sariano // *Eur. Respir. J.* - 2003. - Vol. 22. - P. 809-814.

146. Haverkate, F. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. / F Haverkate, SG Thompson, SD Pyke // *Lancet*. – 1997. - Vol. 349. - P 462–6.

147. He, J.Q. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD / J.Q. He, M.G. Foreman, K Shumansky // *Thorax*. - 2009. - Vol. 64. -P. 698–704.

148. Heindl, S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure / S. Heindl, M. Lehnert, C.P. Crie et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care*. - 2001. - Vol. 164. - P. 597-601

149. Heredia, J.L. Tiotropium bromide: an update. / J.L. Heredia // *The Open Respiratory Medicine Journal*. – 2009. – Vol. 3. – P. 43-52.

150. Hilleman, D.E. A systematic review of the cardiovascular risk of inhaled anticholinergics in patients with COPD / D.E. Hilleman, M.A. Malesker, L.E. Morrow, D. Schuller // *Int J COPD*. – 2009. – Vol. 4. - P. 253-263
151. Hole, D.J. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study / D.J. Hole // *BMJ*. - 1996. - Vol. 313 (7059). - P. 711-715.
152. Hollenberg, NK. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. / N.K. Hollenberg, H.H. Parving, G. Viberti et al. // *J. Hypertens*. – 2007. – Vol. 25. - P. 1921–1926.
153. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2002, Vol. 288. P. 2015–2022.
154. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa et al. // *Chest*. - 2005. - Vol. 128. - P. 2640-2646.
155. Hurd, S.S. COPD: good lung health is the key. Comment / S.S. Hurd, C Lenfant // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366. - P. 1832–1834
156. Hurst, J.R. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R. // *Am. J. Respir. Crit. - Care Med*. - 2006. - Vol. 174. - P. 867–874.
157. Inoue, Y. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or Cor pulmonale / Y. Inoue, T. Kawayama, T. Iwanaga // *Intern. Med*. - 2009. - Vol. 48. - P. 503–512.
158. Ishigaki, Y. Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor / Y. Ishigaki, Y. Oka, H. Katagiri // *Curr Opin Lipidol*. – 2009- Vol. 20. - P. 363-369.
159. Jamerson, K. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson, M.A. Weber, G.L. Bakris, et al. // *N. Eng. J. Med*.- 2008.- Vol. 359.- P. 2417-2428.
160. Janssens, J.P. Cause of death in older patients with anatomopathological evidence of chronic bronchitis or emphysema a case-control study

based on autopsy findings / J.P. Janssens, F. Herrmann, W. MacGee, J.P. Michel // J. Am. Geriatr. Soc. - 2001. - Vol. 49. - P. 571-576.

161. Jensen, H.H. Potential misclassification of causes of death from COPD / H.H. Jensen, N.S. Godtfredsen, P. Lange, J Vestbo. // Eur. Respir. J. 2006. - Vol. 28(4). – P. 781–785.

162. Julius, S. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber et al. // Lancet. - 2004. - Vol. 363. - P. 2022-2031.

163. Kataoka, H. The role of nitric oxide and the rennin-angiotensin system in salt-restricted Dahl. rats. / H. Kataoka et al. // Am. J. Hypertens. - 2001. - Vol. 14. №. 3. - P. 276-285.

164. Kent, B.D., Mitchell P.D., McNicholas W.T. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects and disease progression // International Journal of COPD. - 2011. - № 6. - P. 199-208.

165. Kiowski, W. Diminished vascular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced-vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in healthy smokers / W. Kiowski, L. Lander, K. Stoschitzky et al. // Circulation. – 1994. - Vol. 90. - P. 27-34.

166. Kitabatake, A. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique / A. Kitabatake, M. Inoue, M. Asao et al. // Circulation. - 1983. - Vol. 2, № 68. - P. 302-309.

167. Kjeldsen, S.E. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial / S.E. Kjeldsen, S. Julius, G. Mancia et al. // J. Hypertens. – 2006. - Vol. 24. - P. 1405–1412.

168. Kjeldsen, S.E. Amlodipine and valsartan: calcium channel blockers/angiotensin II receptor blockers combination for hypertension. / SE Kjeldsen, T.A. Aksnes , A de la Sierra, L.M. Ruilope // Therapy. – 2007. - Vol. 4. - P. 31–40.

169. Klingbeil, A.U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. / A.U. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus et al. // *Am. J. Med.* – 2003. - Vol. 115. - P. 41–6.

170. Koyanagi, R. HIJ-CREATE Investigators. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: a subanalysis of the HIJ-CREATE study / R. Koyanagi, N. Hagiwara, J. Yamaguchi et al. // *J. Cardiol.* - 2013. - Vol. 62, № 4. - P. 217-223.

171. Laakso, M. Cardiovascular disease and diabetes mellitus / M. Laakso // *Eur. Heart. J.* - 2000. - Vol. 2. - P. 26-28.

172. Lacourciere, Y. Association between cough and angiotensin converting enzyme inhibitors vs angiotensin II antagonists: the design of a prospective, controlled study / Y. Lacourciere, J. Lefebvre, G. Nakhle et al. // *J. Hypertens.* - 1994. - Vol. 12. - P. 49–53.

173. Lacourciere, Y. Sustained antihypertensive activity of telmisartan vs valsartan / Y. Lacourciere, J.M. Krzesinski, W.B. White et al. // *Blood Press. Monit.* - 2004. - Vol. 9. - P. 203-210.

174. Lamprecht, B. COPD in never smokers: results from the population based burden of obstructive lung disease study / B. Lamprecht, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer et al. // *Chest.* – 2011. - Vol. 139. - P. 752-763.

175. Lavie, P. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension / P. Lavie // *Sleep.* - 2001. - Vol. 24. - P. 721-725.

176. Lentz, S.R. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor / S.R. Lentz, W.G. Haynes // *Clev. Clin. J. Med.* - 2004. – Vol. 71. - P. 729–734.

177. Li, Q. The role of oxidized low – density lipoprotein in breaking peripheral Th17/Treg balance in patients with acute coronary syndrome. / Q. Li, Y. Wang, K. Chen et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2010. - Vol. 394. - P. 836-842.

178. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice / P. Libby, Y. Okamoto, V.Z. Rocha, E. Folso // *Circ J.* – 2010. - Vol. 74. - P. 213-220.
179. Majo, J. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema / J. Majo, H. Ghezzi, M.G. Cosio // *Eur Respir J.* - 2001. Vol. 17. - P. 946–953.
180. Malinow, M.R. Plasma concentrations of total homocysteine predict mortality risk. / M.R. Malinow // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. - Vol. 74. - P. 3.
181. Man, SF. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. / SF Man, JE Connett, NR Anthonisen, RA Wise // *Thorax.* – 2006. - Vol. 61. - P. 849–53
182. Mannino, D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist // *Lancet.* – 2007. Vol. 370 (9589). - P. 765–773.
183. Mannino, D.M. Lung function decline and outcomes in an elderly population. / D.M. Mannino, K.J. Davis // *Thorax.* – 2006. Vol. 61(6). - P. 472–477.
184. Marcus, J.T. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling / J.T. Marcus et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 51. - P. 750-757.
185. Marshall, R.P. The pulmonary renin-angiotensin system / R.P. Marshall // *Cur. Pharm. Des.* - 2003. - Vol. 9. - P. 715-722.
186. Mason, R.P. Antioxidant properties of calcium antagonists related to membrane biophysical interactions / R.P. Mason, I.T. Mak, M.W. Trumbore, P.E. Mason // *Am. J. Cardiol.* - 1999. - Vol. 84. - P. 16L-22L.
187. McAllister, D.A. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.A. McAllister, J.D. Maclay, N.L. Mills et al // *Am. J. respire. Crit. Care Med.* - 2007. - Vol. 176. - P. 1208-1214.

188. Moat, S.J. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? / S.J. Moat // *Ann. Clin. Biochem.* - 2008. - Vol. 45.- P. 345–348.

189. Mochizuki, S. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study / S. Mochizuki, B. Dahlof, M. Shimizu et al. // *Lancet.* - 2007. - Vol. 369. - P. 1431–1439.

190. Moro, L. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / L. Moro, C. Pedone, S. Scarlata et al. // *Angiology.* 2008. - Vol. 59. №3. - P. 357-364.

191. Morrell, N. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension / N. Morrell et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2009. - Vol. 54. - P. 20-31.

192. Mutlu, H. The Efficacy of Valsartan in Essential Hypertension and its Effects on Left Ventricular Hypertrophy / H. Mutlu, H. Ozhan, B. Okcun et al. // *Blood Pressure.* 2002. – Vol. 11. - P. 53–5.

193. Naess, I.A. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population—results from the HUNT 2 study / I.A. Naess , S.C. Christiansen, P.R. Romundstad et al. // *Br. J. Haematol.*- 2008.- Vol. 141.- P. 529–535.

194. Nagasawa, K. Comparative effects of valsartan in combination with cilnidipine or amlodipine on cardiac remodeling and diastolic dysfunction in Dahl salt-sensitive rats / K. Nagasawa, K.Takahashi, N. Matsuura et al. // *Hypertens. Res.* [Электронный ресурс]. - 2014. - Sep 11.

195. Neldam, S. Efficacy of telmisartan plus amlodipine in nonresponders to CCB Monotherapy / S. Neldam, D. Zhu, H. Schumacher // *Int. J. Hypertens.* [Электронный ресурс]. - 2013. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/627938>

196. Neutel, J. Efficacy of amlodipine/olmesartan ± hydrochlorothiazide in patients uncontrolled on prior calcium channel blocker or angiotensin II receptor

blocker monotherapy / J. Neutel, A. Shojaee, J.F. Maa // *Adv. Ther.* - 2012. - Vol. 29(6). - P. 508-523.

197. Ng, L.P. Incidence of discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors due to cough, in a primary healthcare centre in Singapore / L.P. Ng, P.S. Goh // *Singapore Med. J.* - 2014. – Vol. 55, № 3. - P. 146-149.

198. Nishimura, K. Dyspnea is a better predictor of 5 year survival than airway obstruction in patients with COPD / K. Nishimura, T. Izumi, M. Tsukino, T. Oga // *Chest.* - 2002. - Vol. 121. - P. 1434-1440.

199. Nishiwaki, M. ABC Study Group. Efficacy and effects on lipid metabolism of combination treatment with losartan + hydrochlorothiazide versus losartan + amlodipine: a 48-week prospective, multicenter, randomized, open-label trial / M. Nishiwaki, H. Hosoai, K. Ikewaki et al. // *Clin. Ther.* - 2013. - Vol. 35. № 4. - P. 461-473.

200. Okura, T. Ehime Study, Effect of Anti-hypertensive therapy on Regression of Cardiac Hypertrophy (E-SEARCH) trial investigators. Comparison of the effect of combination therapy with an angiotensin II receptor blocker and either a low-dose diuretic or calcium channel blocker on cardiac hypertrophy in patients with hypertension / T. Okura, K. Miyoshi, J. Irita et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* - 2013. - Vol. 35. № 8. - P. 563-569.

201. Olin J.L. Tiotropium: An inhaled anticholinergic for chronic obstructive pulmonary disease / J.L. Olin // *Am. J. Health-Syst. Pharm.*- 2005. – Vol. 62. - P. 1263-1269.

202. Pitt, B. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events // B. Pitt, R.P. Byington, C.D. Furberg, et al. // *Circulation.*- 2000.- Vol. 102.- P. 1503.-1510.

203. Pfeffer, M.A. Valsartan, captopril,, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M.A. Pfeffer, J.J .McMurray, E.J. Velazquez et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. - P. 1893–1906.

204. Pinto-Plata, V.M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers / Pinto-Plata V.M. , Müllerova H., Toso J.F. // *Thorax.* - 2006.- Vol. 61.-P. 23-28.

205. Porush, J.G. The benefits of angiotensin II receptor antagonists in high risk 134 hypertensive patients with diabetes / J.G. Porush // *Eur. Heart. J.* - 2000. - Vol.2. - P. 22-27.

206. Potter, K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? / K. Potter // *Clin. Biochem. Rev.*, 2008. - Vol. 29, P. 27–30.

207. Ragot, S. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study / S Ragot. et al. // *J. Hum. Hypertens.* - 2002. - Vol. 16. - P. 865-873.

208. Ridker, P.M. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women / P.M. Ridker, .E. Buring J, N.R. Cook, N.C. Rifai // *Circulation.*- 2003.- Vol. 107.- P. 391-397.

209. Sabit, R. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R. Sabit, C.E. Bolton, P.H. Edwards et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007.- Vol. 175.- P. 1259-1265.

210. Schrader, J. Morbidity and mortality after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) / J. Schrader, S. Luders, A. Kulschewski et al. // *Stroke.* - 2005. - Vol. 36. - P. 1218–1226.

211. Segura, J. Clinical utility of fixed-combination telmisartan-amlodipin in the treatment of hypertension / J. Segura, L.M. Ruilope // *Integrated Blood Pressure Control.* - 2011. - Vol. 4. - P. 27-34.

212. Sin, D.D. Why are patient with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 1514-1519.

213. Sin, D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D.D. Sin, S.F. Man // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2005. - Vol. 2 (1). - P. 8-11.

214. TEAMSTA severe HTN study // J. Clin. Hypertens. - 2012. - Vol. 14. - P. 206-215.

215. Vassaux, C. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD / C Vassaux, L Torre-Bouscoulet, S Zeineldine, et al. // EurRespir J. - 2008. - Vol. 32. - P. 1275–1282.

216. Viberti, G. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect / G Viberti, N.M Wheeldon // Circulation. – 2002. - Vol. 106. – P. 672–678

217. Virtanen, J.K. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study / J.K. Virtanen, S. Voutilainen, G. Alfthan // J. Intl. Med. – 2005. - Vol. 257. - P. 255–262.

218. Weycker, D. Risk of diabetes in a real-world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine / D. Weycker, J. Edelsberg, G. Vincze et al. // J. Hum. Hypertens. - 2007. - Vol. 21. - P. 374–380.

219. Whilliams, B. PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I) / B. Whilliams, P. Gosse, L. Lowe, R. Harper; PRISMA I Study Group // J. Hypertens. - 2006. - Vol. 24. - P. 193-200.

220. White, C.M. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system inhibitors in hypertension / C.M. White // J. Comp. Eff. Res. - 2012. - Vol. 1. № 2, - P. 125-127.

221. White, W.B. Effects of the angiotensin II receptors blockers telmisartan vs valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period / W.B. White, Y. Lacourciere, G. Davidai // Am. J. Hypertens. - 2004. - Vol. 17 (4). - P. 347-353.

222. White, W.B. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension / W.B. White, T.W. Littlejohn, C.R. Majul, et al. // Blood Press. Monit. - 2010. - Vol. 15. - P. 205-212.

223. WHO COPD Key Facts.- 2013.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>

224. Wong, M. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study / M Wong, L Staszewsky, R Latini et al. // J Am Coll Cardiol. – 2002. Vol. 40. P. 970–975.

225. Wouters, E.F. The systemic face of airway diseases: the role of C – reactive protein / E.F. Wouters // Eur. Respir. J. - 2006. - Vol. 27. - P. 877-879.

226. Wouters, EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / EF. Wouters // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2005. - Vol. - P. 226–33.

227. Wyskida, KL. Factors that favor the occurrence of cough in patients treated with ramipril-a pharmacoepidemiological study / KL. Wyskida, E. Juraszoltys, M. Smertka et al. // Med. Sci. Monit. - 2012. - Vol. 18, № 9. - P. 121-128.

228. Yamashita, K. Effects of valsartan versus amlodipine in diabetic hypertensive patients with or without previous cardiovascular disease / K. Yamashita, T. Kondo, T. Muramatsu et al. // Am. J. Cardiol. - 2013. Vol. 112, № 11. - P. 1750-1756.

229. Yang, Y. A meta-analysis of the effect of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers on blood pressure, glycemia and the HOMA-IR index in non-diabetic patients / Y. Yang, R.B. Wei, Y. Xing et al. // Metabolism. - 2013. - Vol. 62, № 12. - P. 1858-1866.

230. Yawn, B. Co-morbidities in people with COPD: a result of multiple diseases, or multiple manifestations of smoking and reactive inflammation / B. Yawn, A. Kaplan // Primary care respiratory journal. – 2008. – Vol. 17, №4. – P. 199-205.

231. Yusuf, S. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / S. Yusuf, K.K. Teo, J. Pogue et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358 (15). -P 1547-1559.

232. Zwaka, T.P. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / T.P. Zwaka, V. Hombach, J. Torzewski // *Circulation.* 2001. - Vol. 103. - P. 1194–1197.