

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Одегова Алла Андреевна

**СОЧЕТАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ,
ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Гарловская Е.И.

Киров 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Современный взгляд на эпидемиологию и течение артериальной гипертензии на фоне бронхиальной астмы.....	10
1.2. Влияние нозологии на состояние сердечно-сосудистой астмы.....	12
1.2.1. Морфо-функциональные изменения сердечной мышцы у пациентов с АГ.....	12
1.2.2. Морфо-функциональные изменения сердечной мышцы у пациентов с БА без АГ.....	14
1.2.3. Морфо-функциональные изменения сердечной мышцы у пациентов с АГ и БА.....	17
1.3. Роль холтеровского мониторирования электрокардиографии в диагностике нарушений ритма у пациентов с сочетанной патологией..	19
1.4. Особенности терапии пациентов с артериальной гипертензией в сочетании бронхообструктивным синдромом.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Объем наблюдений, дизайн исследования.....	35
2.2. Клиническая характеристика групп.....	38
2.3. Методы исследования бронхолегочной системы.....	40
2.4. Методы исследования сердечно-сосудистой системы.....	43
2.5. Статистическая обработка данных.....	45
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	
3.1. Клиническое состояние сердечно-сосудистой системы у больных АГ в зависимости от степени БА.....	46

3.2.Ремоделирование миокарда и состояние внутрисердечной гемодинамики у больных АГ в зависимости от степени БА.....	49
3.3.Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ в оценке нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с АГ на фоне БА	55
3.4.Показатели липидного спектра у пациентов с АГ при различной степени тяжести БА.....	59
3.5.Корреляционный анализ показателей суточного мониторирования ЭКГ и ЭХО-КС у пациентов с сочетанием АГ и БА.....	60
3.5.1.Корреляционный анализ у больных с АГ на фоне легкой степени тяжести БА.....	60
3.5.2.Корреляционный анализ у больных с АГ при среднетяжелой БА.....	62
3.5.3.Корреляционный анализ у испытуемых с АГ при тяжелой БА.....	63
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	
4.1.Медикаментозные подходы.....	66
4.2.Динамика артериального давления у пациентов с АГ в сочетании с БА на фоне лечения.....	68
4.3.Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с АГ в сочетании с БА на фоне лечения.....	70
4.4.Динамика показателей ЭХО-КС исследования у пациентов с АГ в сочетании с БА на фоне лечения.....	72
4.5.Клинический случай применения ивабрадина в комплексной терапии АГ на фоне БА.....	79
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	84
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Одной из особенностей современной клиники внутренних болезней является полиморбидность. Ее повышенная частота не может объясняться только высокой распространенностью болезней. Неслучайный характер связи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, факторами риска и патофизиологическими механизмами. Взаимодействие нозологий, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет течение основного заболевания, тяжесть и характер осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс (Кароли Н.А., 2014; Соловьева И.А., 2016).

По мнению различных исследователей, сочетание артериальной гипертензии (АГ) и бронхообструктивных заболеваний колеблется в довольно широком диапазоне 6,8–76,3 %, в среднем составляя 34,3 % (Дворецкий Л.И., 2013). В последние годы отмечается достоверное увеличение удельного веса больных с сочетанием этих заболеваний (Белан О.В., 2014; Гринберг Н.Б., 2012; Рябова А.Ю., 2013; Соловьева И.А., 2016; Яковлева О.А., 2016).

Причины взаимовлияния АГ и бронхиальной астмы (БА) сложны и продолжают изучаться. Наличие БА может ускорять темпы развития АГ, гипертрофии левого желудочка, поражением правых отделов с формированием хронического легочного сердца, развитием ишемии миокарда и нарушениями сердечного ритма. В свою очередь устойчивое повышение системного артериального давления (АД) при БА способствует посткапиллярной легочной гипертензии (ЛГ), отеку интерстиция и пневмосклерозу с закреплением необратимых компонентов бронхиальной обструкции (Рябова А.Ю., 2013; Соловьева И.А., 2016; Яковлева О.А., 2016).

Данные факты подчеркивают взаимоотягощающее влияние АГ и БА, а также необходимость дальнейшего уточнения клинико-функциональных особенностей в условиях данной коморбидности.

Учитывая, что в настоящее время большое значение придается профилактике хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ФВ), основным источником которой являются полиморбидные пациенты, мы пытались выяснить какие варианты терапии и в какой степени препятствуют ремоделированию сердца у пациентов с сочетанием БА и АГ, а значит профилактике развития ХСН с сохранной ФВ.

Данные доступной научной литературы свидетельствуют, что вообще для пациентов с БА характерно повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и склонность к ощущению сердцебиения (Федосеев Г.Б., 2011, Zedan M., 2012, Gupta J., 2012). По результатам Копенгагенского исследования здоровых мужчин среднего возраста (Copenhagen Male Study) было показано, что при увеличении ЧСС на 10 ударов в минуту риск смерти возрастал в среднем на 16%, причем, у курящих мужчин он возрастал в большей степени - на 20% против 14% у некурящих. Так был сделан вывод, что повышенная ЧСС – самостоятельный фактор риска смертности.

В настоящее время препаратами выбора для пациентов с АГ на фоне БА считаются антагонисты кальция (АК) недигидропиридинового ряда, они оказывают дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения и обладают свойствами бронходилататоров, уряжают ЧСС (Акрамова Э.Г., 2014; Демко И.А., 2015; Карпов Ю.А., 2003).

Применение сартанов у пациентов с АГ и БА – хорошо изучено (Чазов Е.И., 2012, Mancía G. 2013) и не ново для данной категории пациентов.

Современные тиазидоподобные диуретики могут достаточно эффективно использоваться у пациентов с сочетанием АГ и БА. Известно, что индапамид обладает выраженным органопротективным эффектом - приводит к регрессу ГЛЖ (Weidmann P., 2001). Имеет ангиопротективный, прямой вазодилатирующий эффект. Индапамид так же обладает антиоксидантными свойствами, оказывает антиатеросклеротическое действие. В доступной нам литературе встретилось мало данных об эффективности индапамида у пациентов АГ с БА. Мы

планировали оценить этот подход к лечению пациентов с АГ и БА, как относительно неизученный.

Кроме того, существующая в настоящее время неоднозначная ситуация в отношении лечебных подходов у больных с сочетанием АГ и БА послужила поводом для проведения данного исследования.

Цель: изучить особенности структуры и функционального состояния сердца у пациентов с артериальной гипертензией фоне БА по мере нарастания тяжести бронхообструктивного синдрома и рассмотреть возможности современной антигипертензивной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с АГ при различной степени тяжести БА.
2. Провести анализ структурно-функциональных особенностей левых и правых отделов сердца у больных с АГ в зависимости от степени тяжести БА.
3. Дать оценку частоте и характеру нарушений сердечного ритма у пациентов с АГ на фоне БА.
4. Проанализировать липидный профиль у испытуемых с АГ при различной степени тяжести БА.
5. Изучить динамику АД, проводящей функции сердца, структурных и функциональных особенностей миокарда в процессе терапии дилтиаземом-ретард и индапамидом у пациентов с АГ на фоне БА.
6. Провести анализ изменений структурно-функциональных параметров сердца, его проводящей функции и динамики АД на терапии ивабрадином и индапамидом у больных с сочетанием АГ и БА.

Научная новизна исследования. Проведен анализ проводящей функции сердца, морфо-функционального состояния миокарда у больных с АГ в зависимости от степени тяжести БА, включающий оценку частоты и характера нарушений сердечного ритма, состояния внутрисердечной гемодинамики и типов ремоделирования миокарда. Изучена антигипертензивная, антиаритмическая и кардиопротективная эффективность дилтиазема-ретард в комбинации с

индапамидом у пациентов с сочетанием АГ и БА по сравнению с комбинацией индапамида и ивабрадина. Установлено какие варианты антигипертензивной терапии и в какой степени препятствуют ремоделированию сердца у пациентов с сочетанием АГ и БА, а значит являются профилактикой развития ХСН с сохранной ФВ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Изучены основные морфо-функциональные показатели состояния сердечно-сосудистой системы, структура нарушений ритма сердца у пациентов с АГ в зависимости от степени тяжести БА. Данные характеристики обосновывают необходимость ранней диагностики нарушений ритма и структурных изменений миокарда у данной категории пациентов.

С целью оценки и контроля состояния кардио-респираторной системы у пациентов АГ на фоне БА предложен комплекс обследования, включающий эхокардиоскопию (ЭХО-КС), суточное мониторирование ЭКГ, пикфлоумониторирование, ведение дневника АД, регулярное анкетирование с помощью опросника ACQ 5.

Разработаны рекомендации по оптимальному выбору длительной комплексной терапии у пациентов с АГ в сочетании с БА, включающие применение ивабрадина и дилтиазема-ретард с целью коррекции структурно-функциональных изменений миокарда и нарушений сердечного ритма.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АГ в сочетании с БА в результате взаимоотношения развиваются более выраженные патологические структурные и функциональные изменения миокарда, чаще регистрируются нарушения ритма сердца и сдвиги показателей липидного спектра по сравнению с изолированным течением данных нозологий.
2. В структуре нарушений ритма сердца у пациентов с сочетанием АГ и БА преобладают наджелудочковые аритмии. Количество и тяжесть

наджелудочковых и желудочковых аритмий увеличиваются по мере нарастания тяжести БА.

3. Применение дилтиазема-ретард или ивабрадина на фоне приема индапамида у пациентов с АГ в сочетании с БА позволяет улучшить структурно-функциональные показатели левых и правых отделов сердца, снизить среднее давление в легочной артерии и частоту нарушений ритма.

Реализация результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую работу КГБОУЗ Кировская городская клиническая больница № 1, терапевтического отделения клиники ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России. Материалы диссертации используются для преподавания на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России.

Апробация результатов. Основные результаты работы представлены и обсуждены на III Международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов (г. Пермь, 2015), IV Международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов (г. Нижний Новгород, 2016), V конференции Юга России Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» (г. Ростов-на-Дону, 2016), XX Юбилейном международный кардиологический форум «Кардиология XXI века: наши успехи» (г. Нижний Новгород, 2016), Congress Heart Failure 2016, Florence; 26st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention 2016, Paris; The 84th EAS 2016, Innsbruck. Апробация диссертации состоялась на расширенном межкафедральном заседании ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России 17.03.2017 г.

Публикации. Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ из них 9 тезисов и 4 статьи в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для публикации результатов исследований по кандидатским диссертациям.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России, номер государственной регистрации темы АААА-А16-116032910008-5.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (п. 5 – изучение заболевания артериального и венозного русла, артериальная гипертензия; п. 7. изучение нарушений ритма и проводимости, электрофизиология миокарда; п 14. медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний).

Личный вклад диссертанта в исследование. На основании изучения данных литературы, использования практического опыта ведения пациентов автором была сформулирована гипотеза о возможном влиянии низкоинтенсивного воспаления у больных с АГ на фоне БА на функционально-анатомическое состояние сердечно-сосудистой системы, проводящую систему сердца, что позволило определить цель и задачи исследования, разработать дизайн, выбрать оптимальные методы для решения поставленных задач. При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия автора составляла не менее 95%. Самостоятельно выполнена оценка данных лабораторных анализов, анкет, результатов функции внешнего дыхания (ФВД), рентгена грудной клетки, ЭХО-КС, 24-часового мониторинга электрокардиографии по Холтеру (ХМ-ЭКГ), также самостоятельно проведена статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, и ее написание.

Структура и объем работы. Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 114 машинописных страниц, состоящая из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 134 литературный источник, из которых 77 - отечественных и 57 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 12 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современный взгляд на эпидемиологию и течение артериальной гипертензии на фоне бронхиальной астмы

Артериальная гипертензия в настоящее время является одним из самых распространённых заболеваний. У 30-40% взрослого населения России АД превышает 140/90 мм рт. ст. [45]. Проблема неэффективного лечения АГ в популяции остаётся значимой на сегодняшний день [38, 69]. Хотя успех некоторых лечебно-профилактических направлений в уменьшении сердечно-сосудистого риска впечатляет, это недостаточно для контроля продолжающегося роста сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [69, 116]. Для улучшения результатов должны изучаться и другие возможные фундаментальные подходы. Большинство больных ССЗ имеют множественные риск-факторы, усиливающие действие друг друга.

Одной из особенностей современной клиники внутренних болезней является полиморбидность. АГ и хронические респираторные заболевания (бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)) остаются наиболее распространёнными среди взрослого населения развитых стран [44, 75, 101, 106].

Согласно современным представлениям БА – гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое диагностируется по наличию характерных клинических симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе [13]. Она является одним из наиболее социальнозначимых заболеваний во всем мире [73, 106]. БА занимает одно из лидирующих мест в структуре болезней органов дыхания [7, 42, 106, 134]. По результатам эпидемиологического анализа БА страдает около 6% взрослого населения мира - это около 300 млн. человек, при этом рост заболеваемости продолжается [3, 73, 97, 106].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении БА, смертность от этого заболевания остается по-прежнему высокой [26, 46, 64, 73]. В мире ежегодно около 2 млн. пациентов с БА нуждаются в лечении в реанимационных отделениях, умирают от астмы сотни тысяч людей. Некоторые исследователи оценивают эту цифру в 1-2 млн. человек [26, 64, 106]. Смертность от БА в России – одна из самых высоких в мире. РФ находится на 2-м месте после Китая (28,6 на 100 тыс.) по частоте летальных исходов в популяции больных астмой. Это означает, что ежегодно погибает около 43 тыс. человек [75].

В 80-х годах в работах Н. М. Мухарлямова описывалось, что у лиц, страдающих БА, частота обнаружения АГ составляет приблизительно 34% [40]. По данным эпидемиологических исследований последних лет в России распространенность АГ среди пациентов с БА составляет 28-39%, приблизительно так же, как и распространенность АГ в популяции в целом [49, 77]. Некоторыми исследователями выявлено превышение распространенности системной АГ больных БА по сравнению с популяционными показателями в старших возрастных группах [34].

Причины взаимовлияния АГ и БА сложны и продолжают изучаться. В силу тесной анатомической и функциональной связи сердечно-сосудистая система (ССС) и бронхолегочная рассматриваются как объединенная кардиореспираторная система [59, 72, 77, 80, 84]. Не вызывает сомнения факт, что прогрессирование АГ у больных БА может быть следствием персистирующей гипоксии, лечения β_2 -адреномиметики (β_2 -АМ) и глюкокортикостероидами (ГКС). Помимо персистирующей гипоксии, редкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, также приводят к активации симпатoadреналовой системы (САС) и развитию вазоконстрикции [15, 36, 51, 55]. В свою очередь прогрессирование АГ происходит более быстрыми темпами при усугублении бронхообструктивного синдрома [40, 49, 59]. В период ухудшения бронхообструкции на функциональное состояние ССС существенное влияние оказывают гемореологические нарушения и циркуляция в крови большого количества биологически активных веществ, усугубляющих не только

микроциркуляторные нарушения, но и влияющие на метаболизм в миокарде и гемодинамику в целом [17].

На каком бы этапе ни возникла АГ, длительно существующие нарушения вентиляционной функции легких могут утяжелять ее течение.

Таким образом, наличие БА может ускорять темпы развития АГ. В свою очередь устойчивое повышение системного АД при БА способствует посткапиллярной ЛГ, отеку интерстиция и пневмосклерозу с закреплением необратимых компонентов бронхиальной обструкции [15, 17, 20, 34, 38].

Имеющиеся факты подчеркивают взаимоотношающее влияние АГ и БА, а также необходимость дальнейшего исследования данной проблемы. Больные БА, у которых выявляется АГ, чаще относятся к старшим возрастным группам нередко с наследственной отягощенностью по АГ [34]. Однако, некоторые авторы сходятся во мнениях, что АГ и БА объединяют некоторые патогенетические механизмы: генетически детерминированные нарушения экскреции поваренной соли и обмена кальция и магния, изменения вегетативной и центральной нервной системы, повышенная выработка альдостерона, изменения реологических свойств крови, расстройства микроциркуляции [1,15, 17,71,76, 133]

В литературе отсутствует однозначная трактовка изменений, происходящих с органами ССС при системной АГ на фоне БА, что создает предпосылки к дискуссии. Определенный вклад в освещение особенностей течения АГ у пациентов с БА, может внести сравнительное комплексное исследование сердца у больных с повышенным и нормальным АД на фоне БА и изолированной АГ.

1.2. Влияние нозологии на состояние сердечно-сосудистой системы

1.2.1. Морфо-функциональные изменения сердечной мышцы у пациентов с АГ

АГ является серьезным фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), нарушения ритма сердца (НРС), застойная

сердечная недостаточность (СН). С патофизиологической точки зрения сердце подвержено влиянию систолического АД (САД) в большей степени, чем диастолического АД (ДАД) [14, 77, 131]. Нагрузка на ЛЖ представлена систолическим напряжением стенки. Когда данное напряжение возрастает в связи с дилатацией ЛЖ и повышением САД, фракция выброса ЛЖ снижается, и потребление миокардом кислорода возрастает [20, 126, 131]. Это показывает, что САД, наряду с геометрией ЛЖ, является наиболее важным фактором, определяющим функцию сердца при АГ. В исследовании SHER было определено большое прогностическое значение повышенного пульсового давления. Выявлено, что и у пациентов с повышенным АД, и в популяции с нормальным АД, пульсовое давление является более значимым прогностическим индикатором, сердечно-сосудистого риска, чем САД или ДАД [101, 112, 131]. При АГ систолическая функция обычно сохранена, диастолическая функция, быстро нарушается на фоне перегрузки давлением [126]. Характеристика признаков перехода ГЛЖ с сохраненной систолической функцией сердца в стадию с симптоматической застойной СН довольно сложна. Вообще, систолическая дисфункция наступает позднее, представляет конечную стадию гипертонического поражения сердца. Доплеровская ЭХО-КС становится эффективным методом диагностики АГ (структуры и функции сердца, наличие ГЛЖ и ее геометрический тип) [18].

Концентрическая ГЛЖ доминирует в среднем возрасте и у пожилых пациентов с АГ; эксцентрическая - не распространена у пациентов в возрасте до 50 лет, но возникает у 20-30% больных с АГ старше 60 лет. При АГ ГЛЖ является основным механизмом адаптации к его хронической перегрузке давлением [15]. Выраженность ГЛЖ коррелируется с величиной САД и ДАД. В ранней фазе АГ систолический стресс стенки - постнагрузка левого желудочка - повышается в связи с увеличением САД, воздействующего на стенку ЛЖ. Благодаря ГЛЖ систолический стресс стенки уменьшается из-за увеличения толщины миокарда. В ранней стадии концентрической гипертрофии ЛЖ способен выбрасывать нормальный ударный объем при нормальном потреблении кислорода на единицу

веса миокарда, несмотря на высокое АД [38, 112]. Однако уже в этой ранней фазе диастолическая функция ЛЖ является нарушенной. Частота выявления гипертрофии у больных АГ повышается с возрастом (от 6% в возрасте до 30 лет до 43% в возрасте старше 70 лет). Она встречается у 23-33% лиц старше 59 лет: у 23% мужчин и 33% женщин. Кроме того, частота гипертрофии зависит от тяжести АГ (от 20% до 50% при АГ I-II степени и более при тяжелой) [14, 25].

Хроническая перегрузка ЛЖ давлением приводит к аномальной активации фетальных факторов роста, что вызывает нарушение синтеза миокардиальных белков и продуктов экспрессии фетального мышечного гена. Ангиотензин-II норадреналин и другие гормоны роста обладают стимулирующим эффектом на миокард [69] и вызывают дальнейшее прогрессирование процесса гипертрофии миокарда независимо от нагрузки САД. При хронической АГ происходит стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с последующей активацией фибробластов. Это приводит к росту интерстициальной коллагеновой ткани [15, 36, 69]. Увеличение концентрации коллагена в миокарде вызывает уменьшение пассивного растяжения ЛЖ вследствие повышения толщины миокарда. Диастолическая функция сердца в большей степени определяется количеством и взаимодействием коллагена I и III типа. В итоге ГЛЖ вследствие АГ не может рассматриваться как физиологический механизм адаптации, напротив, является мощным изолированным фактором риска серьезных СС осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), застойная СН и внезапная смерть [14, 38].

1.2.2. Морфо-функциональные изменения сердечной мышцы у пациентов с БА без АГ

Функциональные и морфологические признаки поражения сердца при БА описаны многими авторами. На состояние гемодинамики у больных БА оказывает влияние ряд факторов - длительность и степень тяжести заболевания, длительность неконтролируемости бронхообструктивного синдрома, возраст

пациента, женский пол, пероральное применение глюкокортикостероидов [9, 13, 24, 37, 52, 57, 59, 134].

Устоялось представление о том, что по мере прогрессирования бронхообструктивного синдрома нарастает ЛГ, вызывающая перегрузку и гипертрофию правого желудочка (ПЖ) с последующей его декомпенсацией и развитием хроническое легочное сердце (ХЛС). В соответствии с определением ВОЗ. ХЛС – это гипертрофия и (или) дилатация ПЖ, развивающиеся вследствие заболеваний (за исключением сердца), поражающих структуру или только функцию легких. Частота ХЛС среди умерших колеблется от 0,9 % до 12,3 %. ХЛС составляет 25 % среди всех случаев сердечной недостаточности [20, 103, 122]. Расстройства гемодинамики и сократительной функции ПЖ отводят решающую роль в неблагоприятном прогнозе БА [63, 133]. Изменения со стороны ССС являются следствием прогрессирующего нарастания ЛГ [70, 103].

По современным представлениям ведущую роль в развитии ЛГ играют гипоксия, гиперкапния и ацидоз, обусловленный нарушением газообмена. Влияние гипоксии на миокард хорошо изучено. Поражение сердечной мышцы при этом характеризуется: нарушением энергообразования, накопления и потребления энергии; изменением структурно-функциональной организации сердечной мышцы с образованием дистрофических и некробиотических очагов в миокарде; нарушением микроциркуляции [15, 70, 107].

Однако, есть авторы, которые считают, что значение ЛГ при БА сильно преувеличено. Ряд наблюдений показали, что у больных с бронхообструктивным синдромом ЛГ развивается не всегда, она незначительна и подвержена колебаниям, прогрессирует медленно. ПЖ способен сохранять свою функцию при значительной ЛГ много лет. Истинная недостаточность ПЖ чаще обусловлена сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [58].

С другой стороны, некоторыми авторами отмечено раннее изменение ПЖ у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких без ЛГ [63, 71, 72].

Важно подчеркнуть, что сердце исследованных больных БА страдает в общем как единое целое: изменяется функция не только правых, но и левых его отделов. [1, 2, 17, 20, 24, 57, 76, 97, 110, 134].

Если причины гипертрофии и дисфункции ПЖ у больных с длительной ЛГ понятны, то формирование дисфункции ЛЖ, его гипертрофии и последующие развитие левожелудочковой сердечной недостаточности, не находят однозначной трактовки [37, 72, 100]. Изменения ЛЖ связывают со смещением межжелудочковой перегородки (МЖП) при ее гипертрофии либо дилатации ПЖ на фоне увеличения давления в нем, метаболическими нарушениями в условиях гипоксии; изменениями внутригрудного давления, повышением общего периферического сопротивления, сопровождающего обструкцию бронхов [15, 20].

Функциональная недостаточность ЛЖ была установлена у больных со стажем основного бронхообструктивного синдрома больше 10 лет и проявлялась в увеличении конечного систолического и диастолического объемов, уменьшении ФВ и процента систолического сокращения [43, 49, 63].

В настоящее время высказано мнение о существовании общего фактора, влияющего на изменения функции обоих желудочков. Установлена корреляция между насыщением артериальной крови кислородом, фракцией изгнания ЛЖ, нарушением функции ПЖ, с одной стороны, и процессами фиброза в левом и правом желудочках, с другой [80]. В эксперименте получены данные о том, что артериальная гипоксемия стимулирует рост волокон эластина и коллагена не только в миокарде, но и в сосудах легких, периферических сосудах, что способствует развитию гипертрофии и дисфункции миокарда. Наконец, получены данные о роли РААС при хронических заболеваниях легких и ЛГ. Подобные изменения в миокарде способствуют нарастанию ЛГ, стимулируют процессы фиброза в миокарде, нарушение функции обоих желудочков [15, 65, 84].

Следует отметить, что электрокардиографические и рентгенологические исследования далеко не всегда являются надежными помощниками в диагностике ранних стадий ЛГ и гипертрофии ПЖ и ЛЖ [20, 122]. Сравнение результатов ЭКГ исследований с данными зондирования сердца показали, что в 16 % случаев

наблюдались ложноположительные и в 32 % ложноотрицательные результаты [14].

Важнейшим этапом в неинвазивной диагностике начальных проявлений ХЛС, ЛГ является применение ЭХО-КС. Используют ЭХО-КС в М-режиме, двухмерную и доплерэхокардиографию в импульсном и непрерывном волновом режиме. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что данные ЭХО-КС совпадают с результатами катетеризации и позволяют рано оценить изменения правых и левых отделов сердца по показателям морфометрии и гемодинамики [47, 50, 67, 70, 81, 84].

По данным анализа современной литературы известно, что у больных с длительным течением среднетяжелой и тяжелой БА диагностировано увеличение диаметра легочной артерии (ЛА), размеров ПЖ. Присоединение осложнений со стороны ССС ухудшает прогноз [58]. Это делает актуальной проблему ранней диагностики нарушений структуры и функции миокарда у больных БА.

1.2.3. Морфо-функциональные изменения сердечной мышцы у пациентов с АГ и БА

Известно, что АГ при БА осложняется посткапиллярной ЛГ с последующим отеком интерстиция и формированием пневмосклероза. При этом более выраженной становится рестрикция легочной ткани, уменьшаются показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ), раньше формируется необратимый компонент бронхообструкции. Усугубление бронхообструкции в сочетании с венозной ЛГ создает условия для появления и быстрой стабилизации артериальной ЛГ с повышением нагрузки на правые отделы сердца. В свою очередь неконтролируемая бронхообструкция и частые приступы удушья являются мощными стрессовыми факторами и негативно влияют на течение АГ [51, 63, 72, 100, 108, 134].

Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление

афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и усиливает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления бронхиальной обструкции и прогрессирования АГ повышается центральная α -адренергическая и дофаминергическая активность [15, 24]. Повышение активности САС способствует нарушению функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы и усилению модулирующего влияния адренкортикотропного гормона на минералокортикоидную функцию надпочечников, что приводит к увеличению секреции альдостерона [15]. Предполагается, что гипоксия у больных с бронхообструктивным синдромом может повышать АД путем ухудшения эндотелийзависимых вазодилатирующих механизмов (повышенная выработка эндотелина, тромбоксана, снижение секреции оксида азота) [15, 94, 100].

При АГ в сочетании с бронхиальной обструкцией наблюдается высокая активность РААС уже в начальной стадии и в том числе ее тканевых компонентов [51]. Повышение функции РААС возможно, как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно через активацию САС [15, 36, 51, 87].

Помимо гипоксии, причиной повышения АД могут служить резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, которые также приводят к значительной активации симпатической нервной системы и развитию вазоконстрикции. Колебания интраторакального давления влияют не только на симпатическую нервную систему, но и на синтез гормонов, ответственных за регуляцию объема циркулирующей крови (простагландины, предсердный натрийуретический пептид) [15, 77].

Изменения ЛЖ при сочетании АГ и БА сходны с таковыми при эссенциальной гипертензии.

Таким образом, прогрессирующая дисфункция правой и левой половины сердца при сочетанной патологии утяжеляет течение и прогноз [20, 77, 97]. При ЭХО-КС у больных с сочетанной патологией выявляли признаки перегрузки правых отделов сердца и развитие ЛГ, несмотря даже на отсутствие клинических,

рентгенологических и ЭКГ-признаков ХЛС [18, 47]. Степень перегрузки правых отделов сердца, ЛГ и периферическая вазоконстрикторная реакция оказались более выраженными у лиц с сочетанием АГ и БА [58, 59, 72]. Повышенное АД рассматривается, как один из наиболее мощных факторов повреждения сосудистой стенки. Выявлена четкая связь, между повышением АД, как систолического, так и диастолического и частотой кардиальных осложнений [14, 69]. В настоящее время получены бесспорные доказательства того, что снижение повышенного АД уменьшает риск развития фатальных и нефатальных СС осложнений у пациентов с сочетанной патологией [17, 69, 78, 79, 87, 88].

1.3. Роль холтеровского мониторирования электрокардиографии в диагностике нарушений ритма у пациентов с сочетанной патологией

Первое упоминание о нарушениях сердечного ритма у больных с тяжелым бронхообструктивным синдромом было в 1958 году, когда в одном из трех случаев выявили разнообразные аритмии у этого контингента больных. Некоторое оживление интереса к проблеме нарушений ритма при хронических неспецифических заболеваниях легких наметилось с начала 70-х годов, когда стал использоваться метод динамического ЭКГ - мониторирования [41].

В настоящее время ХМ-ЭКГ - удобный и информативный неинвазивный метод диагностики для оценки клинического течения и эффективности лечения НРС и проводимости [41, 74].

В сравнении со стандартной ЭКГ, регистрируемой в покое в течение непродолжительного времени (как правило, суммарная длительность записи не превышает одной минуты), при ХМ-ЭКГ многократно возрастает вероятность выявления нарушений ритма и проводимости, ишемических изменений ЭКГ [41].

При длительной регистрации ЭКГ выявляется высокая частота (89-92 %) нарушений ритма сердца у больных с бронхообструктивным синдромом. У этих больных имеют место практически все виды НРС, а нередко выявляются сочетания несколько видов аритмий [79, 89, 104].

При сравнении данных ЭКГ и ХМ-ЭКГ нарушения ритма по данным ЭКГ регистрируются в 17,9 % случаях, по данным ХМ-ЭКГ – 76,9 %. При ХМ-ЭКГ преимущественно выявлялись синусная тахикардия, экстрасистолия, блокады, эпизоды нарушения реполяризации [41].

При помощи ХМ-ЭКГ нарушения ритма сердца выявляют гораздо чаще, чем это удается сделать обычными методами исследования. У больных с тяжелой БА в сочетании с АГ 2 стадии и выше выявляется преобладание частоты наджелудочковых НРС в сравнении с больными БА без сердечно-сосудистой патологии. Пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции и трепетания предсердий были зарегистрированы только у 9,5 % больных с СС патологией на фоне тяжелого бронхообструктивного синдрома [89].

НРС осложняют течение изолированной БА и выявляются по данным разных авторов у 4-92 % больных [10, 104]. В генезе аритмий у больных БА играют роль различные патогенетические механизмы. К числу основных можно отнести гипертрофию ПЖ, изменения рН и газового состава крови (снижение pO_2 и повышение pCO_2), а также электролитные нарушения. Одним из важных патогенетических механизмов, ответственным за возникновение аритмий у больных БА, является повышенный выброс эндогенных катехоламинов в ответ на стресс, связанный с возникновением приступа удушья. Высокий адреналовый фон у больных БА в период обострения заболевания и положительные корреляционные связи между суточным выделением катехоламинов и НРС подтверждают их возможную роль в генезе аритмий [1, 9, 104].

Частота встречаемости любых НРС при БА с сочетанием патологии ССС высока и по данным различных исследований, составляет 88,3%. Наибольшая сочетаемость встречается с тяжелой БА - 55%, средней тяжести - 44%, легкой 38% [1, 20, 35, 49]. Случаи зарегистрированной внезапной смерти связывают с интенсивным использованием бронхорасширяющих средств. Нередко смерть наступает вследствие НРС, чаще через некоторое время после использования симпатомиметика [19, 20, 49]. Фенотерол и сальбутамол воздействуют на β_1 – рецепторы сердца, обуславливая резкое усиление тахикардии. При этом

тахикардия, которая вначале имела компенсаторную направленность, приобретает гемодинамически невыгодный, патологический характер, так как происходит увеличение минутного и ударного объемов сердца, что закономерно повышает потребность миокарда в кислороде [15, 33]. На наш взгляд, адекватное обеспечение кислородом органов и тканей в условиях хронической бронхиальной обструкции чрезвычайно важно. Кроме того, стимуляция β_1 -рецепторов миокарда вызывает ускорение проводимости, повышение автоматизма и возбудимости миокарда, то есть возрастание эктопической активности сердца. Еще одним механизмом, способствующим возникновению НРС при использовании β_2 -агонистов, может быть гипокалиемия, так как биохимическая помпа, обеспечивающая поступление калия в клетку, активируется агонистами β_2 -адренорецепторов [15].

Вторая группа – препараты метилксантинового ряда, основным является теофиллин, который уменьшает системное и легочное сопротивление, увеличивает сократимость ЛЖ и ПЖ. Теофиллин препятствует развитию легочного сердца, снижая внутригрудное давление и давление в малом круге кровообращения, улучшает коллатеральное кровообращение в бронхиальных сосудах [17, 20, 37]. Эти препараты весьма опасны для сердца при передозировке, так как терапевтический индекс теофиллина весьма низок и даже незначительная передозировка способна вызвать аритмии, а также возбуждение и тремор [34, 63].

При повышении среднего давления в стволе легочной артерии (ЛА) отмечается склонность к возникновению сложных НРС в виде повышения количества одиночных и парных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), эпизодов наджелудочковой тахикардии и неустойчивой ЖТ [17, 104, 122, 134].

В более ранних работах большинство авторов на примере больных БА ставили на 1-е место по частоте регистрации наджелудочковые нарушения ритма, подчеркивая, что желудочковые аритмии встречаются гораздо реже [71, 72].

Патогенез НРС на фоне БА можно объяснить повышением уровня эндогенных катехоламинов, которое ведет к электрической нестабильности миокарда [20, 34, 108]. Преобладание наджелудочковых экстрасистолий (НЖЭ)

вероятно связано с имеющей место при БА парасимпатикотонией, которая предотвращает развитие желудочковых эктопических аритмий, а стимуляция β -адренорецепторов способствует локальному увеличению концентрации адреналина в синусовом узле, а также скорости проведения импульсов через атриовентрикулярный (АВ) узел, повышая риск возникновения наджелудочковых аритмий [108, 109].

Данные исследователей свидетельствуют о преобладании наджелудочковых НРС у больных с бронхообструктивным синдромом, ЖЭ регистрируется преимущественно у пациентов, страдающих ХЛС, причем степень ее градации возрастает по мере сердечной декомпенсации на фоне легочной вентиляции и газового состава крови. Фибрилляция предсердий (ФП) редко встречается у пациентов с изолированной БА, она имеет место при декомпенсации ХЛС у пациентов с бронхообструктивным синдромом [70, 89, 103, 133].

Многолетние наблюдения Козловой Л.И. свидетельствуют о преобладании у больных с бронхообструктивным синдромом сочетанных НРС: наджелудочковых и желудочковых [33]. Наджелудочковые нарушения ритма регистрировались лишь в $37,8 \pm 2,1$ % случаев, а желудочковые – в $7,2 \pm 2,1$ %. Наджелудочковые аритмии чаще связаны с нарушением автоматизма синусового узла и подчиненных водителей ритма: синусовой тахикардией, синусовой аритмией, синусовой брадикардией, неполной атриовентрикулярной диссоциацией из-за выраженной синусовой брадикардии с захватом желудочков. НРС и проводимости усугубляют диастолическую дисфункцию желудочков вследствие уменьшения времени диастолического наполнения. В свою очередь, значительные замедления сердечного ритма приводят к снижению сердечного выброса [33, 108].

Исходя из вышесказанного, к пациентам с АГ в сочетании с БА необходим особый подход в плане подбора комплексной терапии.

1.4. Особенности терапии пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхообструктивным синдромом

Факт отягощающего влияния некоторых препаратов, длительно применяемых при лечении АГ, на бронхообструктивный синдром уже не требует доказательств и является общепризнанными. А препараты, используемые для купирования бронхообструкции, часто оказывают пагубное влияние на ССС, усугубляя тем самым течение АГ.

Так, лечение больного с сочетанной патологией представляет трудности, связанные с риском ятрогенного воздействия. Стратегия ведения пациента с СС патологией прежде всего определяется наличием факторов риска (ФР), клинической картиной и величиной риска осложнений [49, 52, 104]. Практические врачи должны использовать оценку сердечно-сосудистого риска при принятии решения об усилении профилактических мер (например, при назначении препаратов, коррекции доз или начале комбинированной, терапии) для лучшего контроля ФР в особенности у пациентов с сочетанной патологией.

Поскольку БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, излечение больных БА невозможно. Основной целью терапии является контроль над симптомами [10, 13].

При лечении больных, имеющих сопутствующие заболевания ССС, необходимо с осторожностью использовать β_2 -агонисты. Эти препараты следует назначать под контролем уровня АД, частоты пульса, ЭКГ и концентрации калия в сыворотке крови, которая может снижаться под их воздействием [2, 5, 9, 33, 64, 77, 133]. Применение короткодействующих β_2 -агонистов может сопровождаться хроно- и инотропными эффектами, нарушениями сердечного ритма, такими изменениями ЭКГ, как инверсия зубца Т, формирование волны U, удлинение интервала QT, депрессия сегмента ST [9, 53, 58]. Отмеченные ЭКГ-феномены формируются как в результате непосредственного влияния β_2 -агонистов на миокард, так и вследствие индуцированной гипокалиемии [34, 55]. Следует учитывать, что усугублять гипокалиемию и соответственно увеличивать кардиогенный, в том числе аритмогенный, эффект короткодействующих β_2 -агонистов, могут диуретики, теофиллины, системные кортикостероиды. На

практике предпочтение должно отдаваться препаратам с наибольшей селективностью [34, 55, 64, 88].

Вместе с тем β_2 -агонисты признаются, наиболее мощными бронхоспазмолитиками, важнейшими препаратами для лечения БА; при правильном режиме дозирования они не вызывают аритмогенного эффекта и не усугубляют уже имеющиеся НРС [92, 125].

Сальбутамол, используемый для купирования приступа, вызывает периферическую вазодилатацию и снижает общее периферическое сопротивление сосудов, облегчая изгнание крови из левого желудочка, уменьшает конечный диастолический объем (КДО) и конечный диастолический размер (КДР), приводит к тахикардии вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов в миокарде и рефлекторно за счет систолической АГ [15]. В итоге увеличение минутного объема сердца сопровождается умеренным повышением потребности миокарда в кислороде. Появление тахикардии ограничивает применение сальбутамола при СС патологии [40, 46, 117, 125].

В высоких дозах β_2 -агонисты влияют на активность синусового узла: меняется соотношение между длительностью активности узла (время укорачивается) и временем восстановления его активности. Сальбутамол увеличивает время проведения импульса через АВ-узел, снижая рефрактерное время возбудимости узла, а также и миокарда [72, 125].

В последние годы внимание приковано к побочным эффектам длительно действующих β_2 -агонистов. Дискуссия возникла после обсуждения случаев внезапной смерти в афроамериканской популяции после приема сальметерола [5]. Современная трактовка полученных данных основывается на оценке синдрома удлиненного QT. При удлинении интервала QT выше 0,45 мс может проявиться аритмогенное действие агонистов. Эти изменения могут носить врожденный характер или приобретаться в процессе лечения. В случаях приобретенного пролонгированного интервала QT большое значение придается метаболическим нарушениям и приему препаратов [34, 77, 94, 125].

Среди многообразия препаратов наиболее изучены аритмогенные эффекты теофиллина и его дериватов. С назначением ксантиновых производных связывают такие аритмии, как синусная тахикардия, преждевременные предсердные сокращения, суправентрикулярная тахикардия, ФП, монофокальная и мультифокальная предсердная тахикардия, желудочковые аритмии [88, 94, 125, 131]. Возникновение как предсердных, так и желудочковых аритмий находится в прямой зависимости от концентрации теофиллина в сыворотке крови. Совместное использование симпатомиметиков и ксантиновых вызывает аддитивный терапевтический эффект [20, 88]. Токсическим эффектам могут способствовать табакокурение и прием антигистаминных препаратов [27].

Стратегия достижения и поддержания контроля симптомов БА представляет ступенчатый подход, согласно которому объем проводимой терапии зависит от тяжести заболевания. Основой терапии для длительного контроля воспалительного процесса являются ИГКС. Их применение возможно при БА в дозировках, соответствующих степени тяжести, согласно рекомендациям GINA 2014 и даже без пролонгированных β_2 -агонистов [13]. Доказано, что ИГКС играют значительную роль в снижении риска смерти больных от БА [13, 42, 88]. Именно поэтому эксперты GINA считают недопустимым использовать β_2 -адреномиметики длительного действия без ИГКС [42, 106]. ИГКС более эффективны, чем системные ГКС, их эффект имеет дозозависимый характер; а контроль за течением достигается быстрее при применении более высоких доз [5, 42, 55, 106]. Применение системных ГКС крайне не желательно для пациентов с сочетанием АГ и БА, т.к. они способны вызывать подъемы САД и ДАД, а так же по данным обследований [20], выявлена зависимость холестерина (ХС) крови от дозы получаемого преднизолона: общий ХС увеличивается на 17%, триглицериды (ТГ) на 10%.

Использование стероидных гормонов в лечении больных с сочетанной патологией, а при наличии СН - сердечных гликозидов и мочегонных ведет к развитию у них метаболического алкалоза и электролитных нарушений,

способствующих возникновению аритмий, а также гиперкоагуляционного синдрома с развитием тромботических осложнений [88, 100].

Что касается лечения АГ при сопутствующем бронхообструктивном синдроме, здесь свои трудности и все еще до конца не разрешенные дилеммы. В настоящее время из 5 групп антигипертензивных средств (β -адреноблокаторы (β -АБ), диуретики, АК, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II) для лечения АГ у пациентов с БА препаратами 1-го ряда признаны АК [39, 48, 54, 74, 101].

Было доказано, что препараты этой группы вызывают релаксацию мускулатуры бронхов. Хотя сам по себе бронходилатирующий эффект на АК незначительный, но эта группа препаратов, абсолютно достоверно оказывают профилактическое действие на бронхообструктивный синдром в виде снижения гиперреактивности бронхов и уменьшения реакций на физическую нагрузку, вдыхание холодного воздуха и другие воздействия. Кроме того, они способны потенцировать воздействие бронходилататора сальбутамола [49, 104].

АК помимо периферической вазодилатации и гипотензивного действия в большом круге кровообращения, оказывают вазодилатирующее действие на сосуды легких, вследствие чего снижается давление в ЛА. При обсуждении благоприятного действия АК на легочную гемодинамику высказывается две точки зрения:

1. Уменьшение легочного сосудистого сопротивления обусловлено системной вазодилатацией; увеличением сердечного выброса (СВ) и возникающим вследствие этого пассивным расширением легочных сосудов [15].

2. АК считаются прямыми легочными вазодилататорами. В то же время нельзя говорить об однонаправленном влиянии АК, на легочную гемодинамику. В острых лекарственных пробах они расширяют легочные сосуды, если их начальный тонус повышен, и не дают эффекта, если исходный тонус низок [20, 37, 39].

В последнее десятилетие АК играют большую роль в лечении системной АГ у больных с бронхообструктивным синдромом. Выявлена эффективность

продолжительных АК (амлодипина, нифедипина – ретард, дилтиазема - ретард) в лечении системной и ЛГ у больных БА и ХОБЛ. Показано, что под влиянием АК у больных с синдромом бронхообструкции отмечается снижение среднесуточных цифр АД, снижается среднее давление в легочной артерии (СДЛА) и общее легочное сопротивление [37, 48, 49, 101]. АК также уменьшают периферическое сопротивление, снижают АД и постнагрузку, улучшают диастолическую функцию ЛЖ, что ведет к уменьшению его конечного диастолического объема, тормозят агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них биологически активных веществ. Подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [20, 35, 37, 52, 53].

АК наиболее эффективны во время обострения бронхолегочного процесса, когда гипоксемия более значительна. В то же время уменьшение выраженности ЛГ и снижение легочного сосудистого сопротивления под влиянием АК наблюдались и у больных, у которых не было обострения легочного процесса, но имелись ЛГ и гипоксемия [9, 37, 49, 107].

В нескольких контролируемых исследованиях АК продемонстрировали более высокую эффективность, чем β -адреноблокаторы, в отношении замедления прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшения ГЛЖ [48, 101].

Отрицательными эффектами АК являются: преходящая артериальная гипотония, снижение сократительной способности миокарда, замедление ритма сердечных сокращений, синдром отмены (после прекращения приема препарата - спазм коронарных артерий с приступами стенокардии и ишемическими изменениями на ЭКГ, повышение АД), не снижают риск СС смерти [39, 48, 89].

Ингибиторы АПФ играют важную роль в лечении АГ. По способности оказывать органопротективное действие эта группа превосходит другие. ИАПФ в большей степени, чем другие препараты, уменьшают ГЛЖ, оказывают нефропротективное действие [12, 37, 101]. Одним из побочных эффектов, возникающих при приеме этих препаратов, является кашель, связанный с активацией брадикинина и тучных клеток. Данное побочное действие не зависит от дозы препарата и срока лечения, довольно быстро проходит после его отмены

[20]. И тем не менее не выявлено убедительных противопоказаний к назначению препаратов этой группы у больных БА, он назначается, но с некоторой осторожностью. Вообще применение ИАПФ и сартанов у пациентов с АГ и БА – хорошо изучено и не ново для данной категории пациентов [69, 116].

По мнению многих исследователей на этапе монотерапии АГ приоритет отдается диуретикам (гипотиазид, индапамид, тиампур). Только в исследовании ACCOMPLISH было показано превосходство АК перед диуретиками в плане уржения частоты сердечно-сосудистых событий. Тиазидные диуретики составляют основу антигипертензивной терапии в большинстве исследований. В исследовании ALLHAT диуретики оказались непревзойденными в плане профилактики СС осложнений у больных АГ [14, 43, 48, 101, 118]. По этой причине тиазидные диуретики рекомендуются использовать для начальной терапии у большинства больных АГ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ, β -АБ, АК. Ряд авторов отмечают, что опасение вызвать применением мочегонных у больных БА изменение мукоцилиарного клиренса и сгущение мокроты не имеет ни теоретического, ни практического обоснования [118, 119, 132]. Более того, было показано, что у пациентов с аллергическим ринитом или БА ингаляции фуросемида являются эффективным средством профилактики раннего бронхоконстрикторного ответа на воздействие аллергена. При ингаляции фуросемида больными БА, уменьшается бронхоконстрикция, спровоцированная физической нагрузкой или ингаляцией дистиллированной воды [2, 6, 49]. Клинические испытания подтвердили, что при длительном применении верошпирона в дозе 0,1 г в сутки через 3-4 недели, наряду с гипотензивным эффектом, систолическое АД снизилось на 15%, диастолическое АД – на 5-8% [43]. Лишь при выраженной дыхательной недостаточности диуретики могут ухудшать реологические свойства крови и приводить к развитию метаболического алкалоза, который усиливает дыхательную недостаточность за счет уменьшения стимулирующего влияния CO_2 на дыхательный центр [14, 29].

Современные тиазидоподобные диуретики могут достаточно эффективно использоваться у пациентов с сочетанием АГ и БА. Надо учесть, что индапамид

препарат, обладающий выраженным органопротективным эффектом - приводит к регрессу ГЛЖ [116, 132]. Имеет ангиопротективный, прямой вазодилатирующий эффект: уменьшает внутриклеточное содержание кальция, блокируя вход кальция через мембрану и выход из внутриклеточных депо гладкомышечных клеток сосудов. Улучшает эндотелиальную функцию сосудов, увеличивая синтез простогландинов E_2 и простациклина, уменьшая патологическое ремоделирование сосудов, по средствам снижения фосфорилирования MAP-киназы (снижает пролиферацию в ответ на различные внеклеточные стимулы), подавляя прохождение гладкомышечными клетками клеточного цикла, а именно его раннего этапа митогенных сигнальных эффектов. Он так же обладает антиоксидантными свойствами, оказывает антиатеросклеротическое действие [132].

В последние годы занимают одно из лидирующих положений в лечении АГ β -АБ, они достоверно снижают риск смерти у пациентов с сопутствующей ХСН [14, 38, 62, 96, 126]. Однако вследствие блокады β -адренорецепторов высока вероятность появления побочного эффекта в виде бронхоспазма, что может представлять непосредственную угрозу жизни, особенно при уже имеющемся синдроме бронхообструкции, в том числе у больных БА [20, 37, 49, 101]. Длительная терапия β -АБ или ИАПФ приводит к ускоренной редукции объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1) более чем на 200 мл в год [66]. При назначении кардиоселективных β -АБ, вероятность возникновения столь грозного побочного эффекта значительно ниже [48]. Однако препараты этой подгруппы лучше не назначать при отсутствии специальных показаний (непереносимость или неэффективность других средств).

Современная тактика лечения АГ предполагает широкое применение комбинаций различных классов антигипертензивных препаратов, что позволяет добиться быстрого и оптимального снижения АД. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения АГ у пациентов, с бронхообструктивным синдромом, продолжается поиск патогенетически обоснованной антигипертензивной терапии, которая, помимо адекватной

коррекции АД, оказывала бы органопротективное влияние у данной категории пациентов.

Сложность в подборе медикаментозной терапии у пациентов с сочетанием АГ и БА объясняется целым рядом противопоказаний. Периодически повторяющиеся эпизоды бронхообструкции, приводят к гипоксемии, и как следствие, сначала с компенсаторной целью - к увеличению ЧСС, повышению АД, усилению сократимости миокарда, тonusа симпатической нервной системы и является одним из ведущих механизмов НРС [15, 37, 58, 71, 74, 79, 89, 94, 104]. Хроническая гипоксемия может явиться причиной гипертензии и стойкой тахикардии, трудно поддающейся медикаментозной коррекции. Таким образом, чтобы не навредить у исследуемой категории пациентов, есть необходимость в индивидуальных подходах к пульс урязающей терапии.

Почему же необходимо урять пульс даже у пациентов с АГ без ИБС? Изучив современные научные источники по данному вопросу, стало известно, что повышенная ЧСС является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в общей популяции, так и у пожилых больных с АГ, ИБС, ХСН [62, 68, 109].

Кроме того, у больных с бронхообструктивными заболеваниями тахикардия часто субъективно плохо переносится. В исследовании Syst-Eur Study у 2293 пожилых пациентов, получавших плацебо, с изолированной систолической АГ ЧСС больше, чем 79 уд/мин была значимым предиктором общей, сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертности. Наименьший уровень смертности имел место у мужчин с ЧСС 64-68 уд/мин, у женщин 72-76 уд/мин [14, 68, 101]. В исследовании Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) (15193 пациентов с АГ высокого риска) показано, что при повышении исходной ЧСС на каждые 10 уд/мин риск неблагоприятных СС событий возрастает на 16%. Эта закономерность не зависела от контроля АД [62, 101].

Известно, что уржание ЧСС является важной задачей как для врача, так и для самого пациента, поскольку уржание ЧСС на 10 уд/мин снижает риск

сердечной смерти на 30%, риск внезапной смерти на 39% и на 20% снижает риск смерти от всех причин [62, 68].

Вообще зависимость прогноза от ЧСС у пациентов с АГ и ИБС была изучена благодаря результатам исследования INVEST (n=22,576, средний возраст 66 лет). Показана J-образная зависимость прогноза пациентов от ЧСС. Была определена оптимальная ЧСС для такого рода больных – 59 уд/мин, при которой частота неблагоприятных событий была минимальной, а при большей и меньшей ЧСС наблюдался рост риска неблагоприятных СС событий [62, 68, 69, 101].

Менее очевидна связь ЧСС с прогнозом пациентов с неосложненной АГ. В ряде исследований показана зависимость прогноза этого контингента больных от ЧСС в покое. Так, по данным международного регистра АВР на каждые 10 уд/мин повышения ночной ЧСС, на 13% возрастал риск фатальных и нефатальных СС событий [68, 92]. У пациентов с резистентной АГ была найдена зависимость прогноза от ЧСС. Частота фатальных и нефатальных СС событий нарастала как при высокой средней ЧСС (более 75 днем и более 70 ночью), так и при избыточно низкой средней ЧСС (менее 60 днем и мене 55 ночью) [14, 32, 92, 96].

Несмотря на эти данные в клинических рекомендациях, посвященных АГ, нет указания на целевую оптимальную ЧСС и не представлена стратегия пульс урязающей терапии. Однако, практические врачи обычно в своей практике учитывают имеющиеся данные о негативном влиянии высокой ЧСС на прогноз и в качестве антигипертензивной терапии часто выбирают β -АБ или недигидропиридиновые АК.

Пульс урязающая терапия в настоящее время представлена β -АБ, недигидропиридиновыми АК и ивабрадином. При этом, препаратами выбора у больных с бронхообструктивным синдромом остается группа АК недигидропиридинового ряда (верапамил и дилтиазем) или ивабрадин. Верапамил снижает сердечный выброс, обладает наиболее выраженным негативным

инотропным эффектом, уряжая ЧСС, может замедлить проводимость в АВ-узле. Препарат способен усугубить СН и нарушение проводимости [14, 39, 66, 96, 101].

Известно, что в клетках гладкой мускулатуры ионы кальция участвуют в сократительном механизме и АК уменьшают напряжение гладких мышц периферического сосудистого русла, вызывая вазодилатацию. Антагонисты кальция снижают коронарную резистентность и увеличивают коронарный кровоток. Препараты вызывают дилатацию эпикардиальных сосудов и артериол. АК снижают потребление миокардом кислорода за счет снижения системного сосудистого сопротивления, АД и отрицательного инотропного эффекта [37, 39, 69].

В последнее время в клинической практике появился препарат ивабрадин, который имеет принципиально иной механизм действия. Данный препарат может быть назначен пациентам, которые в силу разных причин не получают β -АБ.

В показаниях к назначению ивабрадина нет АГ, но в доступной нам литературе встречались работы авторов, которые уже исследовали его применение вне рамок инструкции у пациентов с АГ на фоне сопутствующей синусной тахикардии, НРС, ХСН с сохранной ФВ [61, 99, 105, 111, 113, 117, 121, 123, 125]. Проникая в поры If-каналов синусового узла, он специфически связывается с ними и подавляет ионные токи, направленные внутрь синусового узла [31, 66]. Для него характерна корреляция высокой специфичности блокады входящего катионного тока через каналы с селективным и специфическим снижением ЧСС, а также отсутствие неблагоприятных побочных действий. Селективное блокирование открытых каналов обусловлено высокой связывающей способностью ивабрадина с этими каналами [66].

Специфичность действия ивабрадина заключается в том, что он замедляет медленную диастолическую деполяризацию, не влияя при этом на длительность и форму потенциала действия [23, 66, 86, 124]. Связывание, высвобождение молекул ивабрадина происходит, когда каналы открыты, и это терапевтически выгодный механизм, так как он дает возможность получать более выраженный брадикардический эффект в то время, когда каналы чаще открываются, т.е. при более высокой ЧСС [23]. В отличие от β -АБ действие этого препарата направлено

исключительно на снижение ЧСС и не сопровождается угнетением сократимости, проводимости и автоматизма миокарда [121].

Он не вызывает бронхоспазма, не оказывает влияния на бронхиальную проводимость, не вызывает снижение функции легких. Прирост основных показателей спирограммы объясняется улучшением бронхиальной проходимости вследствие купирования явлений обострения на фоне проводимого лечения. Уряжая ЧСС, ивабрадин, с одной стороны, снижает потребность миокарда в кислороде, а с другой - удлиняет продолжительность диастолы, тем самым устраняя диастолическую дисфункцию [31, 60, 128, 129].

Ивабрадин сохраняет рефрактерный период предсердий, время атрио-вентрикулярного проведения, длительность периода реполяризации, адекватный прирост сердечного выброса и снижение периферического сопротивления [23, 61, 124, 129].

Ивабрадин имел преимущество перед пролонгированным верапамилом по снижению устранения эпизодов ишемии миокарда и был сопоставим с ним по эффекту снижения ЧСС, НЖЭ и ЖЭ у больных с сочетанием ИБС и БА [66].

Результаты ЭХО-КС и спирографического обследования показали, что применение ивабрадина и пролонгированного верапамила через 8 недель сопровождалось уменьшением линейных размеров ЛП, КДР ЛЖ и конечного систолического размера (КСР) ЛЖ и соответственно КДО ЛЖ и конечного систолического объема (КСО) ЛЖ, увеличением ударного объема ЛЖ отсутствием существенной динамики правых камер сердца и достоверным улучшением показателей ФВД. Повышение сократительной функции ЛЖ и повышение толерантности к физической нагрузке отмечено при переводе больных с короткодействующего верапамила как на ивабрадин, так и на пролонгированный верапамил. Увеличение ФВЛЖ и повышение толерантности к физической нагрузке по тесту шестиминутной ходьбы было достоверно более выражено через 8 и 24 недели лечения, у пациентов, которые получали ивабрадин, чем у больных, которым был назначен верапамил с замедленным высвобождением [66].

Применение ивабрадина эффективно как у больных с ишемией, так и у больных без выявляемой ишемии миокарда в плане уменьшения синусовых тахикардий, эктопических нарушений ритма, улучшения функциональных характеристик миокарда на фоне современной комбинированной бронхолитической и противовоспалительной терапии [105, 111, 113, 121, 123, 125].

Влияние ивабрадина на уровень АД неоднозначно. В ряде исследований было отмечено, что данный препарат не оказывает значимого влияния на уровень АД [66, 102, 129]. Тем не менее, есть ряд работ, где описывается, что ивабрадин может изменять уровень АД: снижать ДАД и среднее АД [61]. Самостоятельный минимальный антигипертензивный эффект ивабрадина, обеспечивается за счет таких его опосредованных механизмов, полученных в ряде экспериментальных работ, как подавление активности РААС, за счет уменьшения экспрессии генов АПФ и АТ1-рецепторов к ангиотензину II, уменьшение выработки маркеров оксидативного стресса и улучшение функции эндотелия прежде всего, в сосудах эластического типа [23, 83, 121].

Заключение. Итак, до настоящего времени сохраняет актуальность проблема коморбидных состояний. Нет единой точки зрения на механизмы ассоциативного поражения органов в кардиореспираторной системе, до сих пор спорным остается утверждение о взаимном отягощающем влиянии бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний, их комплексном лечении. Факты, имеющиеся сегодня, служат мотивацией для научных и клинических исследований АГ в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания с целью выявления особенностей течения и оптимизации комплексных терапевтических подходов у пациентов с АГ на фоне БА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на базе поликлиники и клиники ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2011 по 2016 год. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 12-13 от 07.11.2012).

Поскольку источник финансирования данного исследования теоретически может влиять на результаты, в данной исследовательской работе не предусматривалась какая-либо материальная спонсорская помощь, не было конфликта интересов.

2.1. Объем наблюдений, дизайн исследования

На первом этапе работы с целью изучения клинико-функциональных особенностей ССС у больных АГ в зависимости от наличия БА и ее тяжести было проведено когортное одномоментное сравнительное исследование. Исходно были осмотрены 153 амбулаторных пациента с АГ 1, 2 степени, с персистирующей БА и больные с сочетанием данных нозологий в возрасте от 40 до 68 лет. По результатам первого этапа отобрали и включили в скрининг 91 пациента, соответствующих критериям включения и исключения, также в группы сравнения были отобраны 30 человек с АГ без значимой сопутствующей патологии и 32 пациента с БА без СС патологии.

Пациенты на скрининге подписали в двух экземплярах добровольное информированное согласие (один из которых оставили себе) в соответствии с п.4.6.1 Приказа №136 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международным этическим требованием ВОЗ и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях (1993).

К критериям включения пациентов относили документально подтвержденный диагноз АГ 1-2 степени повышения АД (исходно без медикаментозной терапии) на фоне персистирующей контролируемой БА, у пациентов допускалась ХСН I-II функциональный класс (ФК) по NYHA, и/или дыхательная недостаточность (ДН) I ст., ЛГ I – II ст., подписание информированного согласия больного на участие в исследовании было обязательным.

Критериями исключения считались: АГ 3 степени повышения АД, вторичная АГ, ИБС (стенокардия напряжения, острый коронарный синдром, ПИКС), ФП, синдром слабости синусного узла, тахиаритмии, синоатриальная или АВ-блокада II –III степени, мозговой инсульт в анамнезе, декомпенсированное ХЛС, хроническая болезнь почек III-V ст. или креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л, ретинопатия III-IV ст., микроальбуминурия >30 мг/сут, ХСН III – IVФК по NYHA; гипокалиемия < 3,4ммоль/л; печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 2,5 верхних границ нормы, неконтролируемая, частично контролируемая БА или ее обострение, ДН II-III, ХОБЛ, сахарный диабет (СД), некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы, тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия, анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками, беременность и лактация, противопоказания для назначения дилтиазема-ретард и ивабрадина, организационные сложности контроля за лечением.

После оформления согласия на медицинское вмешательство и в соответствии с критериями исключения были сформированы 3 группы пациентов с АГ 1-2 степени в зависимости от степени тяжести сопутствующей БА. Из них 26 пациентов с легкой степенью тяжести БА – далее эта группа именуется, как БАЛАГ группа, 34 со средней степенью тяжести БА – БАСАГ группа, 31 с тяжелой степенью тяжести БА – БАТАГ.

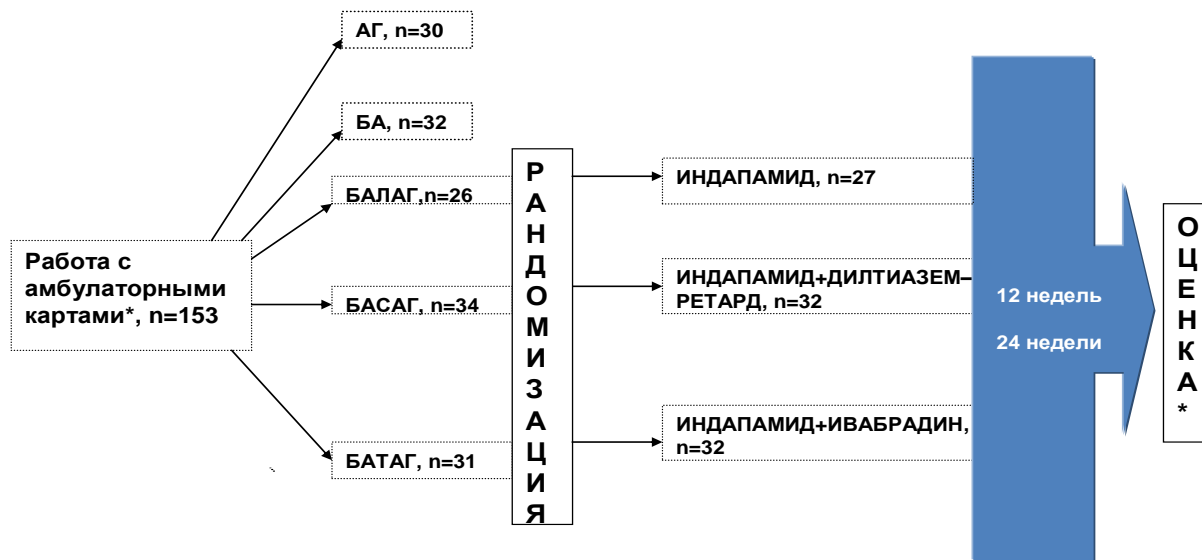
Для оценки результатов исследования были отобраны 2 контрольные группы. Первую группу сравнения составили 32 пациента с БА различной степени

тяжести в стадии контроля без значимой сопутствующей патологии - далее эта группа именуется, как БА группа.

Вторая группа сравнения - 30 пациентов с АГ 1,2 степени без нарушения ФВД и без значимой сопутствующей патологии. Пациенты были амбулаторно обратившиеся, не получающие регулярную медикаментозную антигипертензивную терапию, находящиеся на немедикаментозных методах коррекции - далее эта группа именуется, как АГ группа.

На втором этапе больные с АГ в сочетании с БА (N=91) были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел на 3 группы для получения терапии: индапамид (N=27), индапамид/дилтиазем-ретард (N=32), индапамид/ивабрадин (N=32). Пациенты, вошедшие в группы, были сопоставимы по признакам: возраст, факт курения, индекс массы тела (ИМТ), длительность заболевания, семейный анамнез, результаты опросника АСQ-5 и проводимое ранее лечение АГ и БА.

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



* оценка - осмотр, опросник АСQ-5, ЭКГ, ЭХО-КС, ХМ-ЭКГ, ФВД

Рис. 2.1. Дизайн исследования

2.2. Клиническая характеристика групп

В скрининг были включены 160 амбулаторных пациентов с АГ 1, 2 степени в сочетании с БА в возрасте от 40 до 68 лет. Опрос, анализ амбулаторных карт и заполнение опросника ACQ-5 проводились с целью выявления жалоб со стороны дыхательной и ССС у пациентов. Далее всем пациентам было проведено лабораторное обследование: общий анализ крови (ОАК), креатинин, АСТ, АЛТ, липидный профиль, газовый состав крови, ЭКГ, ФВД, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КС. Рекомендовано ежедневное ведение дневника АД и пикфлоумониторирование в течение всего периода исследования. Характеристика пациентов с АГ в сочетании с БА, отобранных для исследования, представлены в таблице 2.1.

Как видно из данных представленных в таблице, среди больных включенных в исследование показатели (объем форсированного выдоха за 1 секунду) ОФВ1 уменьшались в зависимости от степени тяжести БА, с достоверностью между показателями легкой и тяжелой степенью заболевания. Контрольные группы сопоставимы с представителями основных групп по полу и возрасту, продолжительности АГ и БА, а также показателям АД, ЧСС и ОФВ1 ($p > 0,05$). Диагноз АГ и степень повышения АД устанавливали на основании критериев, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [101]. Диагноз БА был выставлен согласно критериям, GINA 2014 [13].

Все включенные пациенты были амбулаторными, не менее чем через 6 месяцев после ухудшения по БА, с сочетанием АГ и БА в стадии контроля были стандартизированы по лечению БА, все получали адекватно подобранную базисную терапию ИГКС – флутиказоном (Фликсотид, Glaxo Wellcome), суточная дозировка зависела от степени тяжести БА согласно GINA 2014, β_2 -адреномиметиков (β_2 -АМ) пролонгированного действия пациенты ни одной из групп не получали, пациенты с сочетанием АГ и БА тяжелой степени совместно с ИГКС в высоких дозах принимали антилейкотриеновый препарат монтелукаст (Сингуляр, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) согласно GINA 2014.

Испытуемым разрешалось использовать β_2 -АМ короткого действия по потребности.

Таблица 2.1.

Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=153)

Признак	АГ (n=30)	БА (n=32)	БАЛАГ (n=26)	БАСАГ (n=34)	БАТАГ (n=31)	P
Возраст, годы	53,3±7,4	48,2±9,4	54,4±8,2	56,2±5,7	54,8±7,2	н/д
Муж/жен	14/16	11/21	11/15	12/22	12/19	н/д
Продолжите льность БА, годы	-	13,3±9,1	11,3±6,8	14,4±7,6	14,5±4,3	н/д
Продолжите льность АГ, годы	8,2±4,5	-	6,4±4,5	9,3±3,6	7,2±5,1	н/д
ИМТ, кг/м ²	26,7±9,1	27,2±9,8	27,3±7,4	31,2±6,7	29,4±6,9	н/д
Курение, кол-во чел-к (%)	3(10)	3(9,4)	2(7,7)	4(11,7)	2(6,5)	н/д
Опросник АСQ-5	-	0,51±0,23	0,46±0,24	0,49±0,13	0,53±0,18	н/д
ОФВ1 (%)	-	76,5±11,4	85,1±7,2*	78,6±8,5	72,4±7,8	p=0,03

Примечание: *- достоверность различий с БАТАГ.

ИМТ – индекс массы тела, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду.

По поводу АГ 1-2 степени повышения АД больные ранее не получали постоянной антигипертензивной терапии. Кроме медикаментозного лечения согласно рандомизации (индапамид 1,5 мг - Арифон ретард, Сервье, Франция, в монотерапии или в сочетании с дилтиаземом 90 мг - Дилтиазем Ланнахер, Г.Л. Фарма ГмбХ, Австрия или ивабрадином 5 мг – Кораксан, Сервье, Франция), им

были даны рекомендации по поводу немедикаментозной терапии АГ и коррекции факторов риска, а также рекомендация о ежедневном ведении дневника АД, пациенты следовали им.

Через 12 и 24 недели после начала терапии проводился контроль по опроснику АСQ-5, ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ЭХО-КС.

2.3. Методы исследования бронхолегочной системы

Рентгенологическое исследование грудной клетки проводилось на диагностическом комплексе «Siregraph CF» фирмы «Siemens». Оценивали структуру корней легких, выраженность бронхиального рисунка, прозрачность легочных полей, высоту стояния куполов диафрагмы, наличие очаговых уплотнений легочной ткани.

Оценка контроля БА по опроснику АСQ-5. Оценка контроля БА с использованием опросника АСQ-5 проводилась на каждом визите.

Данный опросник рекомендован для оценки контроля за БА экспертами GINA 2014 [13]. Опросник АСQ-5 состоит из 5 вопросов, таблица 2.2. Каждому из пунктов опросника присваивается значение по 7-балльной шкале (0 – хороший контроль, 6 – плохой контроль). Результат теста рассчитывается путем суммирования баллов по каждому из пунктов, затем полученное значение делится на количество вопросов (5). Общий индекс может быть в пределах от 0 до 6. Неконтролируемое течение БА устанавливается при результатах теста $>1,5$. Максимально возможное количество баллов (6 баллов) свидетельствует об отсутствии контроля БА. Чем меньше результат теста, тем лучше контроль симптомов БА. Хорошо контролируемая БА устанавливается при показателях $\leq 0,75$.

Опросник АСQ-5

1. В среднем за последнюю неделю как часто Вы просыпались ночью из-за приступа БА?	0 никогда 1 почти никогда 2 очень редко 3 несколько раз 4 много раз 5 очень много раз 6 не могу спать из-за БА
2. В среднем за последнюю неделю насколько выраженными были симптомы БА при пробуждении утром?	0 отсутствие симптомов 1 очень легкие симптомы 2 легкие симптомы 3 умеренные симптомы 4 достаточно тяжелые симптомы 5 тяжелые симптомы 6 очень тяжелые симптомы
3. В общем за последнюю неделю насколько Вы были ограничены в повседневной деятельности из-за БА?	0 совсем не ограничен 1 ограничен совсем незначительно 2 слегка ограничен 3 ограничен умеренно 4 очень ограничен 5 чрезвычайно ограничен 6 полностью ограничен
4 В общем за последнюю неделю опишите степень одышки, связанной с БА?	0 отсутствует 1 очень небольшая 2 небольшая 3 умеренная 4 достаточно выраженная 5 значительная 6 очень выраженная
5. В общем за последнюю неделю сколько времени Вы испытывали затруднение дыхания?	0 никогда 1 практически не испытывал 2 небольшой период времени 3 умеренное количество времени 4 большое количество времени 5 большую часть времени 6 все время

Исследование функции внешнего дыхания проводилось пациентам на аппарате "FUCUDA ST-93" и "Спирограф 1". Спирометрия - наиболее важный способ оценки лёгочной функции. Определялись следующие показатели:

жизненная емкость легких (ЖЕЛ) или VC. Форсированная (экспираторная) жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, или FVC - forced vital capacity expiratory), объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1 или FEV1 forced expiratory volume after 1 second), индекс Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ, %) - отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1, или FEV1) к жизненной емкости легких (ЖЕЛ, или VC), максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25%, 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС25%, МОС50%, МОС75%, или MEF25, MEF50, MEF75 - maximal expiratory flow at 25%, 50%, 75% of FVC). [21, 27, 82]. В процессе проведения исследования проводилась также проба с использованием бронходилататоров [21, 27] для определения степени обратимости бронхиальной обструкции, наличия гиперреактивности бронхов: измерение ОФВ1 через 15 минут после использования сальбутамола 200 – 400 мкг из дозированного аэрозоля.

Пикфлоуметрия проводилась исходно и по ходу исследования всем пациентам с сопутствующей БА [27, 106] на аппарате Omron PFM-20. В положении пациента стоя выполнялся форсированный выдох с получением абсолютных значений пикового экспираторного потока (ПЭП) на шкале пикфлоуметра, подобная процедура повторялась трижды, фиксировался максимальный показатель из трёх. Пикфлоуметр измеряет только один показатель пиковую скорость выдоха (ПСВ). После необходимого обучения, проводимого врачом-исследователем, ПСВ измерялось пациентами самостоятельно утром сразу же после сна до использования бронходилататоров, или рано утром, если пациент просыпался от удушья, днем и вечером перед сном. Пациенты с повышенным АД измеряли ПСВ так же, когда отмечали повышение АД. ПЭП выражался в процентах от индивидуальной нормы, зависящей от пола, возраста и роста пациента. Измеренные значения заносились на график в специальных дневниках, которые выдавались пациентам. Важным диагностическим признаком является разница между утренним и вечерним значениями ПСВ.

2.4. Методы исследования сердечно-сосудистой системы

На каждом визите измерялось АД посредством традиционной методики определения тонов Короткова с помощью стетофонендоскопа и сфигмоманометра. За полчаса до процедуры исключался приём пищи, чая, кофе или курение, активная физическая или эмоциональная нагрузка. Измерение АД производилось после пятиминутного отдыха, в положении сидя, в удобной позе: рука расположена свободно на столе, с опорой на спинку стула, ноги расслаблены и не перекрещиваются. Выполнялись три измерения с интервалом в 1–2 минуты и оценивалось среднее значение полученных измерений.

ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе Fukuda FX-7302 6-канальный по общепринятой методике, с последующей оценкой стандартных параметров.

ХМ-ЭКГ проводилось на аппарате GE SEER MC Marquette Medical System с обработкой результатов программой "Software Version 2A". Регистрировали ЭКГ на магнитную ленту с последующей компьютерной обработкой. При анализе 24-часовой записи ЭКГ изучались: 1. ЧСС; 2. Частота и характер наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма; 3. Суточное распределение нарушений ритма; 4. Преходящие блокады; 5. Динамика сегмента ST, определение количества депрессий и элеваций сегмента ST за сутки, их продолжительность, общую продолжительность изменений сегмента ST за сутки.

При анализе желудочковых аритмий использовали модифицированную градацию В. Lown и М. Wolf [41]:

- 0 - отсутствие желудочковых экстрасистол;
- I - < 30 желудочковых экстрасистол в 1 час;
- II - >30 желудочковых экстрасистол в 1 час;
- III - политопные желудочковые экстрасистолы;
- IV а - спаренные желудочковые экстрасистолы;
- IV б - пароксизмы желудочковой тахикардии (> 3 желудочковых экстрасистол подряд или ЧСС > 100 уд. в мин).

Учитывались субъективные ощущения пациента на основании дневника самонаблюдения.

Для оценки структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики проводилась ЭХО-КС при включении в исследование через 12 недель и 24 недели на аппарате Acuson 128XP\10с (США). Эхо-КС проводилось в положении лежа на левом боку с левой рукой под головой. По формуле R.Devereux (1983) рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ): $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР + ЗСЛЖ + МЖП)^3 - КДР^3] - 13,6$, где: МЖП - толщина межжелудочковой перегородки, КДР - конечный диастолический размер, ЗС - толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; индекс массы миокарда рассчитывали по формуле: ИММЛЖ/ площадь поверхности тела ($г/м^2$), индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ОТСЛЖ), измерялось ЛП его поперечный размер (норма - 2,7-3,8 см), С целью изучения функции ПЖ оценивали толщину передней стенки ПЖ (ТПСПЖ), мм, а так же размер полости ПЖ – срединный размер ПЖ (норма – 2,7 – 3,3 см) [18, 47, 50]. Нормальной геометрию ЛЖ считали при ИММЛЖ < 115 $г/м^2$ – для мужчин и <95 $г/м^2$ – для женщин, а ОТС=0,42 и менее; концентрическое ремоделирование ЛЖ при ИММЛЖ < 115 $г/м^2$ – для мужчин и < 95 $г/м^2$ – для женщин, а ОТС > 0,42; концентрическая гипертрофия ЛЖ – при ИММЛЖ >115 $г/м^2$ – для мужчин и >95 $г/м^2$ – для женщин, а ОТС > 0,42; эксцентрическая гипертрофия - при ИММЛЖ > 115 $г/м^2$ – для мужчин и >95 $г/м^2$ – для женщин, а ОТС < 0,42. [47]

Для оценки диастолической функции желудочков проводили исследование внутрисердечных потоков в импульсном и постоянно-волновом доплеровских режимах. Потоки были двухпиковыми: первый пик отражал скорость наполнения желудочков в раннюю диастолу (пик E) (мс), второй – скорость наполнения желудочков в фазу систолы предсердий (пик A) (мс). Оценивали отношение значений этих пиковых скоростей ($V E/A$), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИРЛЖ) (мс). СДЛА (мм.рт.ст.) определялось по отношению времени ускорения потока ко времени его изгнания в выходном тракте правого желудочка с расчетом по формуле Kitabatake K. (1983г.): $Lq (СДЛА) = -$

$2,8*(Act/RVET)+2,4$. Согласно европейским рекомендациям 2015 года ЛГ принято считать повышение СДЛА в покое ≥ 25 мм.рт.ст. [107].

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проведена при помощи статистического пакета программ «Microsoft Excel 7.0», BIOSTAT 4.03, STATISTICA 10.0. Для проверки на нормальность распределения использовала критерий Шапиро-Уилка. Если показатели имели нормальное распределение, применяли методы параметрической статистики. Изученные количественные параметры с нормальным распределением представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, а σ – стандартное отклонение. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для оценки различий качественных признаков использовались критерии χ^2 и точный критерий Фишера (для групп, содержащих менее 100 наблюдений). Для оценки достоверности межгрупповых различий количественных показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения дисперсионный анализ с критерием Ньюмана-Кейлса. В случае распределения количественных признаков, отличного от нормального, для множественного сравнения групп применялся критерий Крускала-Уоллеса с поправкой Бонферрони. Для оценки показателей в динамике, применяли парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона [35]. Корреляционный анализ гемодинамических параметров проводили с определением коэффициента корреляции Спирмена (r). По силе корреляционную связь оценивали как сильную – при значении r от 1,0 до 0,7, среднюю – при r от 0,7 до 0,3 и слабую – при r от 0,3 до 0,0. При $r=0$ корреляционная связь отсутствовала. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывала при уровне значимости менее 0,05. Результаты статистической обработки данных визуализированы с помощью таблиц, графиков и диаграмм.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

3.1. Клиническое состояние сердечно-сосудистой системы у больных с АГ в зависимости от степени БА

Влияние БА на миокард многообразно и приводит к синдрому «взаимного отягощения», что и определяет особенности состояния ССС больных БА.

Типичным клиническим проявлением БА является одышка экспираторного характера, кашель, которые являются результатом обратимого спазма бронхов в ответ на различные раздражители. В нашем исследовании частота проявления одышки и кашля, а также выраженность других симптомов характерных для бронхообструктивного синдрома у больных БА оценивалась исходно и на каждом визите с помощью опросника АСQ-5. Согласно результатам опросника АСQ-5 пациенты все были в состоянии контролируемой БА, поэтому жалоб либо не было, либо они были минимальны. Результат коэффициента по АСQ-5 в группе БАЛАГ - $0,46 \pm 0,24$, БАСАГ - $0,49 \pm 0,13$, БАТАГ - $0,53 \pm 0,18$ и БА - $0,51 \pm 0,23$, - результаты в группах исходно были сопоставимы, разница между ними не достоверна, $p > 0,05$.

При сборе анамнеза стало известно, что жалобы на периодическое ощущение ритмичного сердцебиения когда-либо присутствовало у 9 пациентов при сочетании АГ и легкой степени БА - 34,6%, при средней степени у 15 человек (44,1%), при тяжелой степени БА – 24 (77,4%) испытуемых. В группе АГ эти симптомы встречались у 10 человек (33,3%), у 18 пациентов из группы БА – в 56,3% (рисунок 3.1). В группе БАТАГ было значимо больше пациентов с подобными жалобами, чем в остальных группах. Количество испытуемых с жалобами на ощущение периодического сердцебиения нарастало с утяжелением БА на фоне АГ.

Представленная разница в результатах еще раз подтверждает взаимоотношающую роль сочетанной патологии. Также некоторые пациенты отмечали периодически ощущение тревоги и страха, сопровождающие симптомы ощущения сердцебиения.

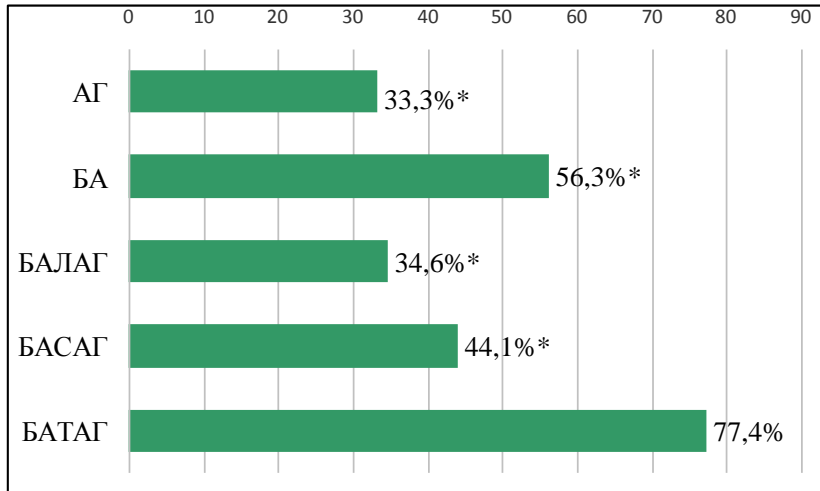


Рис. 3.1.
Частота жалоб на ощущения сердцебиения у пациентов исследуемых групп.

Примечание: * - различия с группой БАТАГ достоверны ($p < 0,05$).

По результатам объективного обследования ССС расширение границ сердца влево (рисунок 3.2) обнаружено у пациентов с АГ в сочетании с легкой степенью БА в 30,8%, при средней степени БА у 41,2% и при тяжелой степени БА у 90,3% больных с достоверной разницей с группой БАТАГ и БАСАГ, $p = 0,013$ и между группами БАТАГ и БАЛАГ, $p = 0,005$.

В группе АГ расширение границ сердца влево выявлено у 40% пациентов в группе изолированной БА - 6,2%. Разница результатов между группой АГ и БАТАГ была достоверной, $p = 0,0012$, а в группе БА результат достоверно отличался от всех исследуемых групп, $p = 0,001$.

Расширение границ сердца вправо не выявлено у больных БАЛАГ группы, в БАСАГ группе у 14,7% и у пациентов БАТАГ в 38,7% с достоверной разницей между показателями, $p = 0,001$. Также отличались от группы БАТАГ пациенты с изолированной АГ, $p = 0,0015$ и БА, $p = 0,0005$. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс при АГ в сочетании с БА как левых, так и правых отделов сердца.

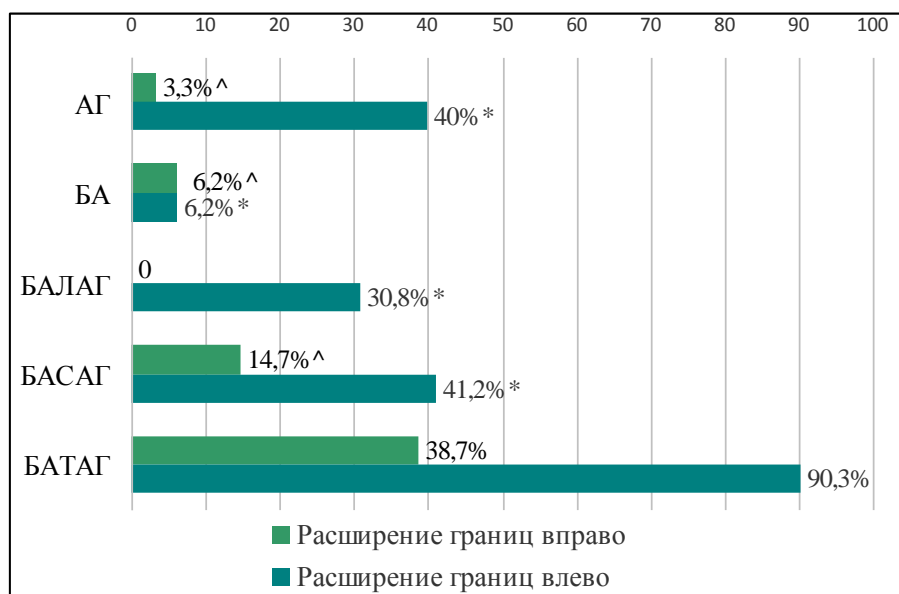


Рис. 3.2.
Расширение границ
сердца в
исследуемых
группах.

Примечание: * - расширение границ влево достоверно отличается от группы БАТАГ ($p < 0,05$);
^ - расширение границ вправо достоверно отличается от группы БАТАГ ($p < 0,05$).

Следует отметить, что чем выше степень выраженности бронхообструктивного синдрома при сопоставимых значениях АД, тем чаще выявляются расширения границ сердца.

При сравнительном анализе уровня «офисного» ЧСС у больных группы АГ- $67,5 \pm 11,4$ выявлены различия с группой БАЛАГ- $74,8 \pm 9,2$ ($p = 0,0042$), БАСАГ- $76,2 \pm 8,6$ ($p = 0,005$), БАТАГ- $78,1 \pm 9,07$ ($p = 0,0012$) и даже с группой изолированной БА $74,3 \pm 10,2$ ($p = 0,002$) (таблица 3.1).

Таблица 3.1.

Показатели «офисного» ЧСС и АД у больных исследуемых групп

Показатель	АГ (n=30)	БА (n=32)	БАЛАГ (n=26)	БАСАГ (n=34)	БАТАГ (n=31)
ЧСС, уд/мин	$67,5 \pm 11,4^{\wedge}$	$74,3 \pm 10,2^*$	$74,8 \pm 9,2^*$	$76,2 \pm 8,6^{\wedge}$	$78,1 \pm 9,07$
САД, мм.рт.ст.	$146,9 \pm 15,6$	$129,6 \pm 13,7^{\wedge}$	$148,2 \pm 14,3$	$149,5 \pm 12,7$	$150,4 \pm 14,8$
ДАД, мм.рт.ст.	$89,3 \pm 9,4$	$80,7 \pm 7,5^{\wedge}$	$89,4 \pm 7,5$	$90,8 \pm 8,3$	$90,1 \pm 8,6$

Примечание * - достоверность различий с группой БАТАГ

^ - достоверность различий со всеми представленными группами, $p < 0,05$.

Таким образом при анализе ЧСС у больных АГ в сочетании с БА отмечался рост данного показателя в зависимости от степени тяжести бронхообструктивного заболевания.

В исследуемых группах «офисное» САД и ДАД были соизмеримы и достоверно не отличались в группах, где присутствовала АГ, $p > 0,05$. В группе БА, АД было исходно нормальным.

3.2. Ремоделирование миокарда и состояние внутрисердечной гемодинамики у больных АГ в зависимости от степени БА

С целью проведения сравнительного анализа особенностей структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с АГ в сочетании с БА и контрольных групп была проведена ЭХО-КС, данные представлены в таблице 3.2.

Наибольшие различия в сравниваемых группах касались ЛЖ. В частности, ИММЛЖ, ОТСЛЖ, ТЗСЛЖ и ТМЖП в группах с сочетанной патологией они нарастали по мере утяжеления степени БА. ИММЛЖ был достоверно больше во всех группах с АГ на фоне БА, по сравнению с группой БА: БА- $97,6 \pm 18,7$, БАЛАГ- $117,5 \pm 23,2$, $p = 0,004$, БАСАГ- $124,1 \pm 19,4$, $p = 0,001$, БАТАГ- $136,5 \pm 23,7$, $p = 0,0015$, ИММЛЖ в группе АГ был меньше аналогичных показателей в группах БАСАГ, $p = 0,003$ и БАТАГ, $p = 0,0014$ и больше чем в группе БА ($p = 0,01$). При сравнении ИММЛЖ в группе БАТАГ с БАСАГ, достоверность различий была значимой, $p = 0,002$, с БАЛАГ – $p = 0,0018$.

ТЗСЛЖ у пациентов с сочетанной патологией превышала аналогичный показатель группы БА - $9,3 \pm 2,1$ с достоверностью, в группах БАСАГ - $11,7 \pm 1,4$, $p = 0,004$ и БАТАГ - $12,8 \pm 2,4$, $p = 0,001$. В группе АГ ТЗСЛЖ - $10,8 \pm 1,9$, так же от группы БА ($p = 0,005$). Так же разница была значимой при сравнении размера ТЗСЛЖ у пациентов групп БАТАГ и БАЛАГ - $9,6 \pm 1,4$, $p = 0,001$ и БАТАГ и БАСАГ, $p = 0,003$.

При сравнении размера ТМЖП у данных испытуемых выявлено, что в группе БА он был $9,1 \pm 1,3$, это отличалось от размеров в группах БАСАГ -

11,2±1,3, p=0,005 и БАТАГ - 11,5±2,3, p=0,003. ТМЖП отличалась при сравнении групп с сочетанной патологией и группы АГ: с БАСАГ - p=0,01, с группой БАТАГ - p=0,017. Так же разница была значимой при сравнении размера ТМЖП у пациентов групп БАТАГ и БАЛАГ - 9,8±1,2, p=0,016.

Таблица 3.2.

Показатели ЭХО-КС пациентов исследуемых групп

	АГ (n=30)	БА (n=32)	БАЛАГ (n=26)	БАСАГ (n=34)	БАТАГ (n=31)
ЛП, см	3,02±0,4	2,98±0,5	2,92±0,4#	4,12±0,3*^	4,47±0,5*^
ПЖ, мм	3,64±0,9	4,1±1,1	3,8±1,6#	5,2±1,2*^#	7,15±2,4*^
ТЗСЛЖ, см	1,08±0,19*	0,93±0,21	0,96±0,14#	1,17±0,14*^#	1,28±0,24*^
ТМЖП, см	0,98±0,21	0,91±0,13	0,98±0,12#	1,12±0,13*^	1,15±0,23*^
ИММЛЖ, г\м2	116,1±19,3*	97,6±18,7	117,5±23,2*#	124,1±19,4*^#	136,5±23,7*^
ОТСЛЖ	0,44±0,18	0,41±0,16	0,42±0,2#	0,52±0,24*^	0,54±0,28*^
Е/А	1,01±0,2	1,04±0,12	0,96±0,23#	0,88±0,21*^	0,86±0,18*^
ВИВРЛЖ мс	103,5±12,3	97,2±12,5	108,4±16,8*#	113,7±18,3*^#	120,3±21,1*^
СДЛА, мм.рт.ст	18,7±5,8*	23,1±6,9	21,1±6,1#	23,3±6,7^#	26,1±7,2*^
ФВ ЛЖ,%	64,5±8,6	63,1±8,4	63,7±9,8	62,9±11,5	61,3±10,8

Примечание: * – достоверность различий с группой БА, p<0,05.

^ - достоверность отличий с группой АГ, p<0,05.

- достоверность отличий от группы БАТАГ, p<0,05.

Индекс ОТСЛЖ в группе БА был 0,41±0,16, достоверно отличаясь от показателей индекса в группах БАСАГ - 0,52±0,24, p=0,02) и БАТАГ - 0,54±0,28, p=0,013. Отличия касались и группы АГ - 0,44±0,18, при сравнении ее с БАСАГ и с БАТАГ, достоверность - p=0,018 и p=0,002, соответственно. А так же при

сравнении индекса ОТС у пациентов групп БАТАГ и БАЛАГ ($0,42 \pm 0,2$), разница была значимой, $p=0,005$.

Оценен и проанализирован результат размера ЛП в группе БА был $2,98 \pm 0,5$, это отличалось от размеров в группах БАСАГ - $4,12 \pm 0,3$, $p=0,007$ и БАТАГ - $4,47 \pm 0,5$, $p=0,0031$. При сравнении групп с сочетанной патологией и группы АГ - $3,02 \pm 0,04$ размер ЛП значимо отличалась, так показатель достоверности с группой БАСАГ - $p=0,01$, с группой БАТАГ - $p=0,014$. Так же разница была значимой при сравнении размера ЛП у пациентов групп БАТАГ и БАЛАГ - $2,92 \pm 0,4$, $p=0,004$.

Несмотря на то, что наибольшие различия были выявлены в левых отделах сердца, изменения безусловно коснулись и правых. Полученные в группах результаты были проанализированы.

И так, размер стенки ПЖ в группах следующий: у пациентов группы БА - $4,1 \pm 1,1$, это отличалось от размеров в группах БАСАГ - $5,2 \pm 1,2$, $p=0,005$ и БАТАГ - $7,15 \pm 2,4$, $p=0,002$. При сравнении данного показателя в группах с сочетанной патологией и группы АГ - $3,64 \pm 0,9$ толщина ПЖ отличалась в группе БАСАГ - $p=0,003$ и БАТАГ - $p=0,0014$. Так же разница была значимой при сравнении размера ПЖ у пациентов групп БАТАГ и БАЛАГ - $3,8 \pm 1,6$, $p=0,0018$ и БАТАГ и БАСАГ, $p=0,004$.

Что касается диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ), оценивалось преобладание максимальной скорости быстрого наполнения (Е) над максимальной скоростью активного наполнения (А). Отношение Е/А было меньше в группах с сочетанной патологией, чем в группах БА и АГ без значимой сопутствующей патологии, вероятнее всего за счет более выраженного перераспределения кровотока в фазу активного наполнения у больных с сочетанной патологией (таблица 3.2). Так при сравнительном анализе отношения Е/А в группах БА - $1,04 \pm 0,12$ и БАСАГ - $0,88 \pm 0,21$, была выявлена достоверность различий, $p=0,02$ и у пациентов группы БА и БАТАГ - $0,86 \pm 0,18$, $p=0,015$. Отношение Е/А в группе АГ - $1,01 \pm 0,2$ было больше аналогичных показателей

групп БАСАГ, $p=0,014$ и БАТАГ, $p=0,01$. При сравнительном анализе отношения Е/А в группах пациентов БАТАГ и БАЛАГ, достоверность различий была значимой, $p=0,02$.

Время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВРЛЖ) было достоверно больше во всех группах с АГ на фоне БА по сравнению с группой БА без значимой сопутствующей патологии, и так в группе БА - $95,2 \pm 12,5$, отличался от аналогичного показателя групп БАЛАГ - $108,4 \pm 16,8$, $p=0,005$, БАСАГ - $113,7 \pm 18,3$, $p=0,0027$, БАТАГ - $120,3 \pm 21,1$, $p=0,0018$. ВИВРЛЖ в группе АГ - $103,5 \pm 12,3$ был меньше показателя в группы БАСАГ, $p=0,01$ и испытуемых группы БАТАГ, $p=0,008$. При сравнении данных показателей ВИВРЛЖ в группах пациентов БАТАГ и БАСАГ, достоверность различий была значимой, $p=0,011$, а так же в группах БАТАГ и БАЛАГ, $p=0,007$.

Полученные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда пациентов с сочетанной патологией по сравнению с АГ и БА без значимой сопутствующей патологией.

Систолическая дисфункция не зарегистрирована ни в одной из групп данного исследования.

При ЭХО-КС выявлено повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) достоверно большее в группах с сердечно-сосудистой патологией (ССП), при сравнении с группой пациентов АГ $18,7 \pm 5,8$, начиная с БАСАГ - $23,3 \pm 6,7$, $p=0,008$ и в группе БАТАГ - $26,1 \pm 7,2$, $p=0,008$. У пациентов группы БА показатель СДЛА - $23,1 \pm 6,9$ достоверно отличался от аналогичного показателя БАТАГ, $p=0,034$. СДЛА пациентов групп БАЛАГ и БАСАГ был значимо меньше, чем в группе БАТАГ - $p=0,01$ и $p=0,034$ – соответственно.

В группе БАЛАГ повышение СДЛА было выявлена у 3 человек (11,5%), в группе БАСАГ – у 7 человек (20,6%), группе БАТАГ – у 10 пациентов (32,3%). У пациентов с БА без значимой сопутствующей патологии повышение СДЛА отмечалась у 5 пациентов (15,6%), в группе АГ у одного пациента – 3,3%. Количество случаев ЛГ при изолированной АГ и БА достоверно меньше, чем при сочетании среднетяжелой и тяжелой БА на фоне АГ ($p < 0,05$), что подтверждает

взаимоотягивающемся влиянии сочетанной патологии. Частота встречаемости ЛГ достоверно увеличивается по мере нарастания степени тяжести БА у пациентов с АГ.

Изменения ПЖ у больных БА с АГ и без нее протекали сходно, с достоверно более неблагоприятной ситуацией при сочетанной патологии, так число случаев гипертрофии ПЖ у пациентов с сочетанием БА и АГ повышалось по мере прогрессирования бронхообструктивного синдрома, в группе. В группе БАЛАГ гипертрофия ПЖ была выявлена у 3 человек (11,5%), в группе БАСАГ – у 6 человек (17,6%), группе БАТАГ – у 10 пациентов (32,3%). У пациентов с БА без значимой сопутствующей патологии гипертрофия ПЖ отмечалась у 3 пациентов (9,4%), в группе АГ не была выявлена (рисунок 3.3).

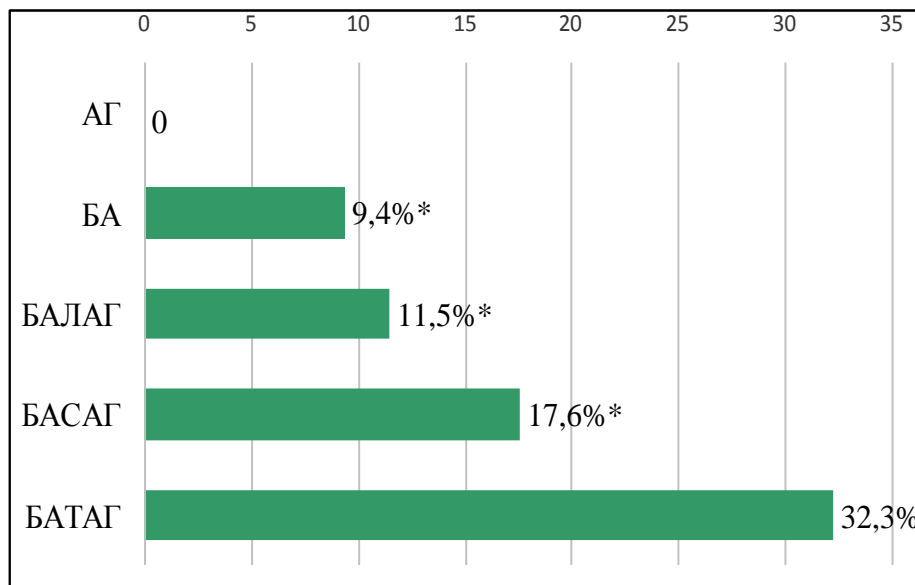


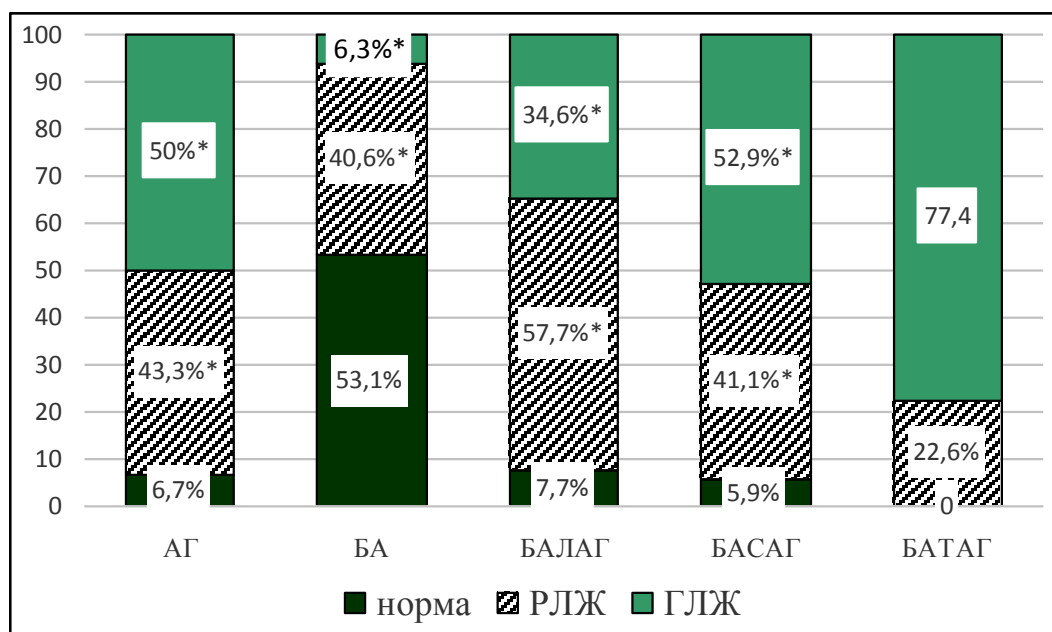
Рис. 3.3.
Частота встречаемости гипертрофии ПЖ у пациентов исследуемых групп.

Примечание: * - различия с группой БАТАГ достоверны ($p < 0,05$)

Ремоделирование ЛЖ развивалось параллельно ПЖ, изменения структуры ЛЖ были различными в зависимости наличия или отсутствия сочетанной патологии.

В группе АГ ремоделирование выявлено у 13 (43,3%), ГЛЖ в 15 случаях (50%), 2 (6,7%) человека имели нормальные размеры ЛЖ. У пациентов с изолированной БА отмечалось ремоделирование ЛЖ у 13 пациентов (40,6%), тогда как случаи концентрической гипертрофии ЛЖ выявлены у 2 пациентов (6,3%), оставшиеся 17 (53,1%) пациентов были нормальные размеры ЛЖ. В

группах с сочетанной патологией удельный вес ремоделирования ЛЖ снижался, чем тяжелее была степень выраженности бронхообструктивного синдрома, уступая место гипертрофии ЛЖ. И так, в группе БАЛАГ – норма была выявлена у 2 (7,7%) пациентов, ремоделирование ЛЖ у 15 исследуемых (57,7%), ГЛЖ – у 9 (34,6%); в группе БАСАГ – норма была выявлена у 2 (5,9%) пациента, ремоделирование ЛЖ - 14 (41,1%), ГЛЖ – 18 (52,9%); в группе БАТАГ – нормы выявлено не было, ремоделирование ЛЖ – у 7 пациентов (22,6%), гипертрофия ЛЖ у 24 пациентов (77,4%). Различия в группах были достоверны, $p < 0,05$ (рисунок 3.4).



Примечание: * - различия с группой БАТАГ достоверны ($p < 0,05$)

Рис. 3.4. Частота выявления ремоделирования и гипертрофии ЛЖ у пациентов исследуемых групп.

Таким образом, при анализе полученных данных прослеживается определенная закономерность в развитии структурно-функциональных нарушений миокарда у пациентов в зависимости от наличия АГ, а также тяжести сопутствующей БА. Чем тяжелее степень БА при совместном течении с АГ, тем чаще встречается ГЛЖ и наоборот реже встречается ремоделирование ЛЖ и тем более нормальные размеры ЛЖ.

3.3. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ в оценке нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с АГ на фоне БА

На момент клинического обследования перед ХМ-ЭКГ жалобы на периодические ощущения ритмичного сердцебиения предъявляли 8 больных (30,8%) с АГ на фоне легкой степени БА, 14 (41,2 %) - при средней степени БА и 24 (77,4%) испытуемых при тяжелой степени БА. В группе АГ эти симптомы встречались у 10 пациентов (33,3%), в группе БА - у 13 человек (40,6%).

Средняя суточная ЧСС при проведении ХМ-ЭКГ составила в группе БА – $76,3 \pm 10,6$ уд/мин, в группе АГ – $70,1 \pm 10,9$ уд/мин, БАЛАГ – $74,6 \pm 11,8$ уд/мин, БАСАГ – $76,9 \pm 10,4$ уд/мин, БАТАГ – $78,7 \pm 11,6$ уд/мин.

При сравнении групп испытуемых, выявлены достоверные отличия по ЧСС между АГ и БА ($p=0,005$), между АГ и БАЛАГ ($p=0,0045$), АГ и БАСАГ ($p=0,0032$), АГ и БАТАГ ($p=0,0011$), а так же между БАТАГ и БАЛАГ ($p=0,0014$), БАТАГ и БАСАГ ($p=0,0017$).

При анализе данных ХМ-ЭКГ выявлено увеличение числа больных с синусной тахикардией (90-113 сокращений в минуту) среди пациентов с сочетанной патологией по мере нарастания степени БА (рис. 3.5).

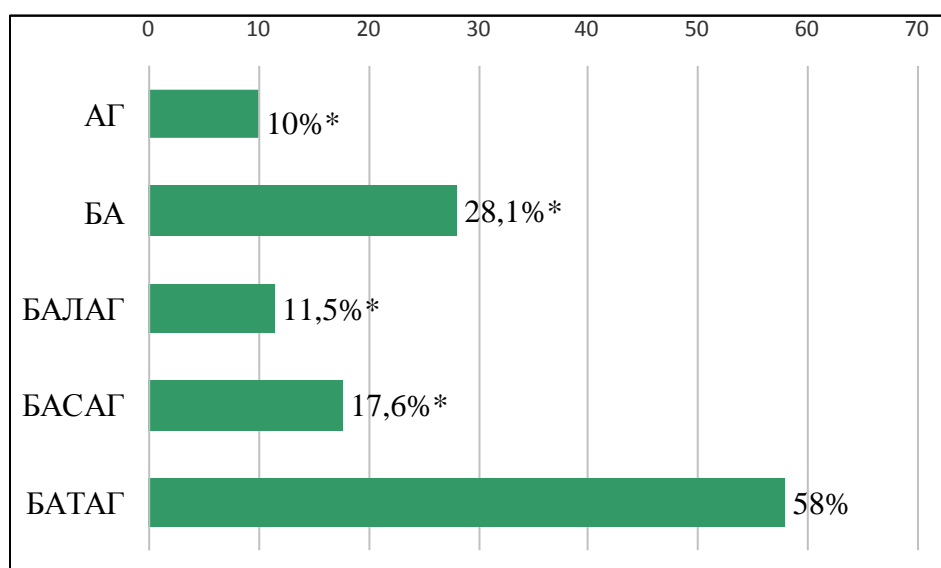


Рис. 3.5.
Частота регистрации синусной тахикардии у пациентов исследуемых групп

Примечание: * - различия с группой БАТАГ достоверны ($p < 0,05$).

У больных БА без АГ частота регистрации эпизодов синусной тахикардии составила 9 (28,1%), у пациентов с АГ без БА в 3 раза меньше – 3 (10%). В случае сочетанной патологии АГ и БА: при легкой степени БА – 3 (11,5%) случаев, при средней степени – 6 (17,6%) случаев, а при тяжелой степени – 18 (58,0%). Как видно из представленных результатов, достоверно чаще синусная тахикардия встречалась у больных с АГ и тяжелой БА по сравнению с изолированной АГ и легкой БА - $p=0,002$ и $0,0014$, соответственно.

При изучении желудочковых аритмий выявлены достоверные различия в частоте ЖЭС при различных степенях тяжести БА (таблица 3.3).

Таблица 3.3.

Желудочковые нарушения ритма у больных исследуемых групп

Вид аритмии	АГ (n=30)		БА (n=32)		БАЛАГ (n=26)		БАСАГ (n=34)		БАТАГ (n=31)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ЖЭС (по L-W)	5	16,7*	8	25*	6	23,1*	5	14,7*	12	38,7
I класс	2	6,7*	5	15,6	4	15,4*	4	11,8*	10	32,3
II класс	2	6,7	1	3,1	1	3,8	1	2,9	2	6,3
III класс	1	3,3	1	3,1	1	3,8	0	0	0	0
IV класс	0	0	1	3,1	0	0	0	0	0	0

Примечание: * - различия с группой БАТАГ достоверны ($p<0,05$).

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия.

В группе БАЛАГ ЖЭС зарегистрированы в 6 (23,1%) случаев: 1 класс ЖЭС по Lown-Wolf в 15,4%, 2 класс и 3 класс Lown-Wolf по 3,8% случаев. В группе БАСАГ - ЖЭС зарегистрированы в 5 (14,7%) случаев: 1 класс по Lown-Wolf в 11,8%, 2 класс по Lown-Wolf в 2,9% случаев. При тяжелом течении БА зафиксированы ЖЭС в 12 (38,7%) случаев, большей частью 1 класс по Lown-Wolf в 32,3% случаев, 2 класс по Lown-Wolf в 6,3%. Выявлены достоверные различия между группой БАТАГ и БА, $p=0,024$, БАТАГ и АГ, $p=0,009$.

При сравнении внутри сочетанных групп испытуемых по общему количеству ЖЭС, выявлены достоверные отличия между БАЛАГ и БАТАГ, $p=0,008$, между БАСАГ и БАТАГ, $p=0,011$. (таблица 3.3.).

Наджелудочковая тахикардия (НЖТ) чаще выявлялась в группе БАТАГ у 9 испытуемых - 29,0%, в группе изолированной БА у 7 пациентов (21,9%), в АГ группе у 3 (10%), в группе БАЛАГ не выявлена, у пациентов группы БАСАГ в 6 случаях (17,7%).

При изучении наджелудочковых аритмий выявлено значимое увеличение частоты выявления НЖЭС при нарастании степени тяжести БА. НЖЭС выявлена у 84% больных БАТАГ, ЖЭС в 38,7%, преобладали ЖЭС 1 класса, пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий зарегистрированы не были (рисунок 3.6).

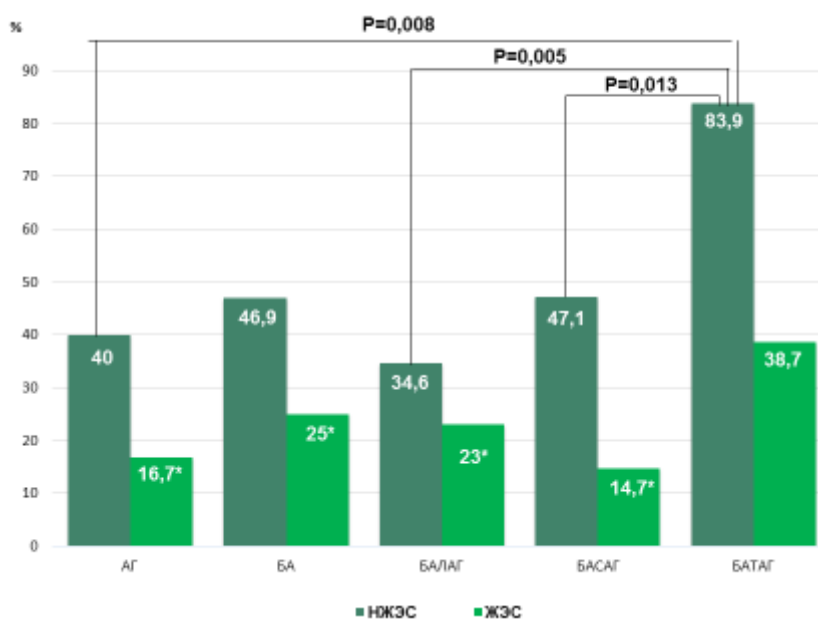


Рис. 3.6.
Частота регистрации
НЖЭС и ЖЭС.

Примечание: * - различия с группой БАТАГ достоверны, $p < 0,05$.

Структура НЖЭС представлена в таблице 3.4.

На фоне базового синусового ритма зарегистрированы редкие одиночные НЖЭС (с частотой < 30 в час) у 26,9% пациентов группы БАЛАГ, у 35,3% пациентов группы БАСАГ и у 51,6% пациентов группы БАТАГ. Разница была достоверна между группами БАЛАГ и БАТАГ ($p=0,003$), БАСАГ и БАТАГ ($p=0,013$), АГ и БАТАГ ($p=0,01$) и при сопоставлении АГ и БАТАГ ($p=0,009$).

Частые одиночные НЖЭС (с частотой >30 в час) не выявлены у пациентов БАЛАГ группы, у пациентов группы БАСАГ встречались в 5,9% и в группе БАТАГ у 25,8% пациентов. Достоверность различий в плане частых одиночных НЖЭС наблюдалась между группой БАТАГ и остальными группами, $p>0,05$. Групповые НЖЭС зарегистрированы у 7,7% БАЛАГ, у 5,9% БАСАГ и у 6,5% больных БАТАГ, достоверных различий между группами не наблюдалось.

Таблица 3.4.

Наджелудочковые нарушения ритма у больных исследуемых групп

Вид аритмии	АГ (n=30)		БА (n=32)		БАЛАГ (n=26)		БАСАГ (n=34)		БАТАГ (n=31)	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Редкая НЖЭС	10	33,3*	11	34,3*	7	26,9*	12	35,3*	16	51,6
Частая НЖЭС	1	3,3*	2	6,3*	0	0	2	5,9*	8	25,8
Групповая НЖЭС	1	3,3	2	6,3	2	7,7	2	5,9	2	6,5

Примечание: * - различия с группой БАТАГ достоверны ($p<0,05$).

НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия.

Нарушения проводимости в виде АВ блокады I и II степени выявлены у 5-х обследованных больных с сочетанной патологией АГ и БА (таблица 3.5).

А именно, преходящая АВ блокада I степени выявлена у 3,8% пациентов БАЛАГ, у 2,9% больных БАСАГ и у 6,5% больных БАТАГ. Преходящая АВ блокада II степени Мобитц 1 зарегистрирована лишь в 1 случае в группе БАЛАГ. БПНПГ выявлена у 3 больных БАСАГ и у 3 пациентов - БАТАГ. Данные нарушения проводимости не является закономерным среди обследованных нами больных БА. БЛНПГ зарегистрирована у 1 пациента БАСАГ и 2-х испытуемых группы БАТАГ.

Нарушения проводимости у пациентов исследуемых групп

Вид аритмии	АГ (n=30)		БА (n=32)		БАЛАГ (n=26)		БАСАГ (n=34)		БАТАГ (n=31)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
АВБ I ст.	2	6,7	1	3,1	1	3,8	1	2,9	2	6,5
АВБ II ст.	0	0	1	3,1	1	3,8	0	0	0	0
БПНПГ	2	6,7	2	6,3	0	0	3	8,8	3	9,7
БЛНПГ	0	0	0	0	0	0	1	2,9	2	6,5

Примечание: АВБ – атрио-вентрикулярная блокада, БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что в нашем исследовании в структуре нарушений ритма у больных БА преобладают наджелудочковые нарушения ритма, причем с нарастанием степени БА увеличивается частота выявления данных нарушений ритма.

Сравнительный анализ пациентов с полиморбидной патологией и групп с изолированной АГ и БА выявил, что частота встречаемости ЖЭС достоверно выше при АГ на фоне тяжелой степени БА, чем во всех остальных исследуемых группах. У пациентов с АГ на фоне легкой и средней степени БА статистически значимых различий с группой больных АГ и БА в частоте встречаемости ЖЭС выявлено не было.

3.4. Показатели липидного спектра у пациентов с АГ при различной степени тяжести БА

Сравнительная характеристика показателей липидного спектра у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 3.6.

Содержание общего ХС было достоверно выше у больных АГ с тяжелой БА. При сравнительном анализе уровня ХС ЛПНП в группах выявлено, что у пациентов БАТАГ данный показатель выше, чем у группы изолированной АГ и

группы БАЛАГ, $p=0,01$ и $p=0,03$ соответственно. При изучении уровня ХС ЛПВП выявлено, что у пациентов группы БАТАГ данный показатель ниже, чем у группы АГ, БА и БАЛАГ, $p=0,015$, $p=0,006$ и $p=0,013$ - соответственно. ТГ у пациентов группы БАТАГ выше, чем у группы БАЛАГ ($p=0,01$) и БА ($p=0,04$). Дислипидемия и гиперхолестеринемия у больных с сочетанием АГ и БА нарастают при прогрессировании степени БА (таблица 3.6).

Таблица 3.6.

Показатели липидного спектра у пациентов исследуемых групп

Показатель	АГ (n=30)	БА (n=32)	БАЛАГ (n=26)	БАСАГ (n=34)	БАТАГ (n=31)
ХС (ммоль/л)	6,3±1,2*	6,2±1,2*	6,5±0,9*	6,7±2,1*	7,2±1,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,4*	1,2±0,4*	1,13±0,4*	1,1±0,5*	1,0±0,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4±0,9*	2,2±0,9*	2,2±0,8*	2,7±0,5	3,1±0,7
ТГ, ммоль/л	2,1±0,6	1,9±0,6*	1,7±0,4*	1,9±0,8	2,3±0,9

Примечание: * - достоверность различий с группой БАТАГ ($p<0,05$).

Результаты данного исследования соотносятся с последними общемировыми тенденциями, согласно которым хроническое низкоинтенсивное воспаление, к чему относят БА, может лежать в основе гиперхолестеринемии, дислипидемии и способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза [87, 90, 100].

3.5 Корреляционный анализ показателей суточного мониторирования ЭКГ и ЭХО-КС у пациентов с сочетанием АГ и БА.

3.5.1. Корреляционный анализ у больных с АГ на фоне легкой степени тяжести БА.

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная прямая связь между увеличением стажа БА и увеличением толщины стенки ПЖ ($r=0,56$; $p<0,0012$), а также обратная корреляционная связь между стажем БА и

показателем Е/А МК ($r = - 0,38$; $p < 0,002$) (таблица 3.7). Это указывает на нарушение диастолической функции ЛЖ уже при АГ на фоне легкой степени БА.

Таблица 3.7.

Корреляционная зависимость стажа БА легкой степени и ЭХО-КС показателей правых и левых отделов сердца

Показатель	ТСПЖ	СДЛА	ТМЖП	ТЗСЛЖ	ВИВРЛЖ	Е/А МК
Стаж БА	0,56*	0,14	-0,07	0,03	0,19	0,38*

Примечание: * - достоверность коэффициента корреляции $< 0,05$

При проведении сравнительного анализа морфологических и функциональных показателей правых и левых отделов сердца выявлена достоверная прямая связь между увеличением размеров ЛП и толщиной стенки ПЖ ($r=0,49$; $p < 0,005$), что свидетельствует о содружественном нарушении структуры ПЖ и ЛП при АГ на фоне даже легкой степени БА, хотя в целом для АГ не характерно поражение правых отделов сердца.

Достоверные прямые средней степени связи получены между повышением СДЛА и увеличением толщины ТМЖП ($r=0,41$; $p < 0,002$), повышением СДЛА и увеличением ИММЛЖ ($r=0,46$; $p < 0,005$), что свидетельствует о влиянии легочной гипертензии на процессы ремоделирования ЛЖ у больных с сочетанием АГ и БА (таблица 3.8).

Таблица 3.8.

Корреляционная зависимость структурно-функциональных показателей сердца у пациентов с АГ на фоне легкой степени тяжести БА

Показатель	ТМЖП	ТЗСЛЖ	ИММЛЖ	Е/А МК	ВИВРЛЖ	ЛП
ТСПЖ	-0,19	-0,11	-0,54*	0,13	-0,19	0,49*
СДЛА	0,41*	0,23	0,46*	-0,15	0,10	0,07

Примечание: * - достоверность коэффициента корреляции $< 0,05$.

Кроме того, выявленные прямые достоверные связи средней степени между увеличением ТМЖП и удлинением ВИВРЛЖ ($r = 0,42$; $p < 0,001$), увеличением ТЗСЛЖ и ВИВРЛЖ ($r = 0,49$; $p < 0,002$), увеличением толщины ТМЖП и снижением показателя диастолического наполнения ЛЖ (Е/А МК) ($r = 0,38$;

$p < 0,0013$), увеличением толщины ТЗСЛЖ и снижением показателя диастолического наполнения ЛЖ (Е/А МК) ($r = 0,35$; $p < 0,001$), свидетельствуют о том, что диастолическая дисфункция ЛЖ обусловлена развитием гипертрофии миокарда ЛЖ.

Анализ корреляционной зависимости ЖЭС и НЖЭС с ЭХО-КС показателями позволили сделать вывод, что в патогенетических механизмах развития ЖЭС и НЖЭС при АГ и легкой степени БА прослеживается роль диастолической дисфункции ЛЖ и нарушений геометрии ЛЖ. Выявлена прямая корреляционная связь средней степени между увеличением ВИВРЛЖ и ЖЭС ($r=0,46$; $p < 0,0012$), увеличением ВИВРЛЖ и НЖЭС ($r=0,41$; $p < 0,002$), увеличением ИММЛЖ и ЖЭС ($r=0,48$; $p < 0,001$).

Таким образом, при АГ на фоне легкой степени БА отмечается содружественное изменение диастолической функции левых и правых отделов. Кроме того, на фоне диастолической дисфункции и изменениях геометрии ЛЖ развиваются нарушения ритма в виде ЖЭС и НЖЭС.

3.5.2. Корреляционный анализ у больных с АГ при среднетяжелой БА.

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная прямая линейная зависимость между увеличением стажа БА и ВИВРЛЖ ($r=0,46$; $p < 0,002$) (таблица 3.9).

Таблица 3.9.

Корреляционная зависимость стажа среднетяжелой БА на фоне АГ и показателей ЭХО-КС правых и левых отделов сердца

Показатель	ТСПЖ	СДЛА	ТМЖП	ЗСЛЖ	ВИВРЛЖ	Е/А МК
Стаж БА	-0,09	0,11	-0,07	-0,06	0,46*	-0,02

Примечание: * - достоверность коэффициента корреляции $< 0,05$.

При сравнении структурных показателей правых и левых отделов сердца выявлена умеренная прямая корреляционная связь между увеличением ТСПЖ и

ИММЛЖ ($r=0,39$; $p<0,0015$) свидетельствует о содружественном развитии гипертрофии ПЖ и ЛЖ у пациентов с АГ и среднетяжелой БА (таблица 3.10).

Таблица 3.10.

Корреляционная зависимость структурно-функциональных показателей правых и левых отделов сердца у больных с АГ на фоне среднетяжелой БА

Показатель	ТМЖП	ЗСЛЖ	ИММЛЖ	Е/А МК	ВИВРЛЖ
ТСПЖ	0,01	0,18	0,39*	0,02	-0,06
СДЛА	0,23	0,26	0,16	0,09	0,01

Примечание: * - достоверность коэффициента корреляции $<0,05$.

Анализ корреляционной зависимости ЖЭС, НЖЭС и показателей ЭХО-КС выявил достоверную связь ЖЭС с увеличением размера ЛП ($r=0,46$; $p<0,002$), ТМЖП ($r=0,49$; $p<0,0014$) и увеличением ВИРЛЖ ($r=0,43$; $p<0,001$); умеренную корреляционную связь НЖЭС с размерами ЛП ($r=0,52$; $p<0,002$) и ВИВРЛЖ ($r=0,43$; $p<0,0015$), что свидетельствует о роли диастолической дисфункции ЛЖ и прогрессирующей гипертрофии левых отделов сердца в развитии ЖЭС и НЖЭС у больных с сочетанием АГ и среднетяжелой БА.

Таким образом, при АГ на фоне среднетяжелой БА прогрессирует диастолическая дисфункция ЛЖ желудочка и содружественное изменение геометрии ПЖ и ЛЖ. Прогрессирование гипертрофии правых и левых отделов сердца, диастолической дисфункции способствуют увеличению частоты и градации ЖЭС и НЖЭС.

3.5.3. Корреляционный анализ у испытуемых с АГ при тяжелой БА.

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная прямая корреляционная связь стажа БА и уровня ЛПНП ($r=0,62$; $p<0,005$), что свидетельствует о возможном влиянии длительности течения БА на процессы нарушения липидного обмена и развитие атеросклероза. Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь между увеличением ВИВРЛЖ и уровнем ЛПНП

($r=0,56$; $p<0,001$), что указывает на тесную связь атеросклеротического поражения и прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ (таблица 3.11).

Таблица 3.11.

Корреляционная зависимость стажа заболевания и уровня ЛПНП

Показатели	Стаж БА	ВИВРЛЖ
ЛПНП	0,62*	0,56*

Примечание: * - достоверность коэффициента корреляции $<0,05$.

При сравнении геометрических показателей правых и левых отделов сердца выявлена достоверная прямая зависимость между снижением Е/А и увеличением ТМЖП ($r=0,54$; $p<0,0012$), снижением Е/А и увеличением ИММЛЖ ($r=0,44$; $p<0,002$), снижением Е/А и увеличением ВИВРЛЖ ($r=0,61$; $p<0,005$). Эта зависимость свидетельствует о содружественном развитии ремоделирования ЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ при тяжелом течении БА (таблица 3.12).

Таблица 3.12.

Корреляционная зависимость структурно-функциональных показателей правых и левых отделов сердца у больных с сочетанием АГ и тяжелой БА

Показатель	ТМЖП	ТЗСЛЖ	ИММЛЖ	ВИВРЛЖ
ТСПЖ	0,30	0,14	0,45	0,25
Е/А МК	0,54*	-0,07	0,44*	0,61*
СДЛА	0,08	-0,12	-0,03	0,22

Примечание: * - достоверность коэффициента корреляции $<0,05$.

Выявлена достоверная умеренная корреляционная связь НЖЭС со стажем БА ($r=0,48$; $p<0,0017$) и уровнем ЛПНП ($r=0,56$; $p<0,009$), что свидетельствует об увеличении частоты НЖЭС при усугублении бронхиальной обструкции и развитии атеросклероза.

**Корреляционная зависимость структурных и функциональных показателей
левых отделов сердца и НЖЭС**

Показатель	ТМЖ П	ЗСЛЖ	ИММЛ Ж	Е/А МК	ВИВРЛ Ж	ЛП	СДЛА
НЖЭС	0,49*	0,53*	0,51*	0,45*	0,52*	0,50*	0,58*
ЖЭС	0,38*	0,47*	0,42*	0,53*	0,41*	0,11	0,36*

Примечание: * - достоверность коэффициента корреляции $<0,05$.

Анализ корреляционной зависимости числа НЖЭС, ЖЭС и данных ЭХО-КС показал, что в основе увеличения частоты НЖЭС и ЖЭС при тяжелой БА лежит гипертрофия правых и ремоделирование левых отделов сердца, нарушение диастолической функции ЛЖ и ЛГ (таблица 3.13).

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

4.1. Медикаментозные подходы

После исходной оценки во всех группах, пациенты с сочетанием АГ и БА (n=91) с помощью таблицы случайных чисел были распределены на 3 группы. В ходе первого этапа нашей работы было установлено, что жалобы на ощущение периодического ритмичного сердцебиения предъявляли 34,6 – 77,4% больных АГ и БА, средняя ЧСС по данным ХМ-ЭКГ составила 74,6 – 78,7 уд/мин, а частота выявления синусной тахикардии от 11,5 - 58% по ХМ-ЭКГ. Известно, что гипоксия, вызванная бронхиальной обструкцией, как результат механизмов компенсации, возбуждает клетки - пейсмекеры синусового узла, приводя к повышению ЧСС. Учитывая результаты полученные нами и данные доступной научной литературы, которые свидетельствуют, что вообще для пациентов с БА характерно повышенное ЧСС и склонность к ощущению сердцебиения, было принято решение добавить к антигипертензивной терапии индапамидом-ретард пульс урязающие лекарственные средства без достижения какой-либо целевой ЧСС в средне-терапевтических дозах, в одной из групп используя дилтиазем-ретард, а в другой ивабрадин.

Итак, первую группу (группа 1 или ИНД) вошли пациенты с АГ 1-2 степени повышения АД в сочетании с БА (n=27), средний возраст $56,4 \pm 10,6$ года, получающих с антигипертензивной целью таблетки Индапамид 1,5мг (Арифон ретард, Servier, Франция).

Группу 2 (ИНД/Д) составили 32 пациента, средний возраст $58,5 \pm 8,9$ года, которые на фоне индапамида-ретард получали недигидропиридиновый антагонист кальция – дилтиазем–ретард 90мг (Дилтиазем Ланнахер, Lannacher Heilmittel GmbH, Австрия). Начальная доза составляла 90 мг 2 раза в сутки, с

постепенной коррекцией дозы под контролем уровня АД и ЧСС. Средняя суточная доза дилтиазема-ретард составила $168 \pm 18,5$ мг/сут.

В группу 3 (ИНД/ИВ) вошли 32 пациента, средний возраст $55,2 \pm 9,3$ лет, которые получали – индапамид-ретард и ивабрадин (Кораксан, Servier, Франция).

Начальная доза ивабрадина составила 2,5 мг 2 раза в сутки, с последующим увеличением дозы до средней терапевтической (10-15 мг в сутки в два приема). Средняя суточная доза ивабрадина составила $12,6 \pm 2,25$ мг/сут.

Таблица 4.1.

Характеристика пациентов, включенных в исследование по изучению терапевтических подходов (n=91)

Показатель	Группа 1 (ИНД) (n=27)	Группа 2 (ИНД/Д) (n=32)	Группа 3 (ИНД/ИВ) (n=32)
Возраст, годы (от 40 до 68)	$56,4 \pm 10,6$	$58,5 \pm 8,9$	$55,2 \pm 9,3$
Муж/жен	10/17	11/21	14/18
Стаж БА, годы	$13,9 \pm 7,4$	$12,13 \pm 8,8$	$15,54 \pm 9,4$
Стаж АГ, годы	$7,8 \pm 5,9$	$6,3 \pm 5,5$	$8,1 \pm 6,3$
САД, мм рт.ст.	$150,3 \pm 18,7$	$148,3 \pm 16,4$	$148,7 \pm 19,3$
ДАД, мм рт.ст.	$95,1 \pm 10,9$	$93,8 \pm 9,23$	$95,4 \pm 12,0$
ЧСС, уд/мин	$78,9 \pm 10,6$	$76,9 \pm 8,9$	$78,3 \pm 9,1$

Всем пациентам были даны рекомендации по поводу немедикаментозной терапии АГ и коррекции факторов риска, ежедневного ведения дневника АД. Все препараты больным назначались в таблетированной форме.

Наблюдение за больными продолжалось в течение 24 недель с промежуточным контролем через 12 недели. На визитах оценивали комплайнс, «офисное» АД, динамику анкеты ASCQ-5, ЭКГ, ФВД, ХМ-ЭКГ и показателей ЭХО-КС.

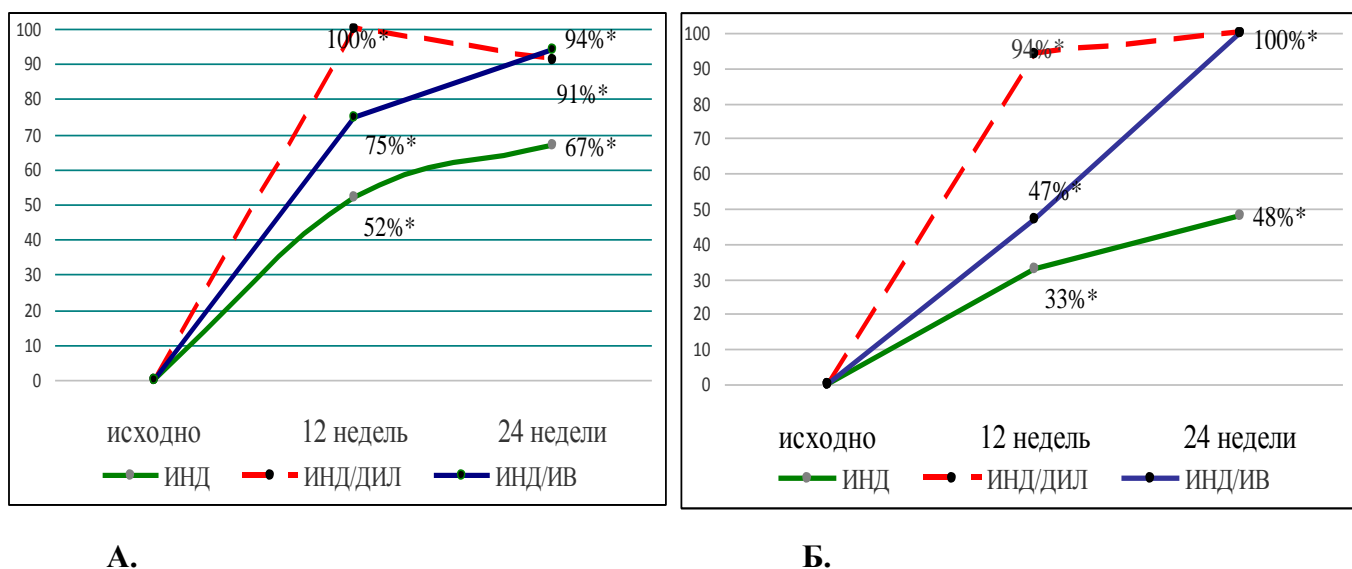
Данный срок обоснован фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами изучаемых препаратов, позволяющими реализовать полный эффект, а

также достаточным временным ресурсом для подбора оптимальных доз препаратов. Пациенты групп были сопоставимы по исходным данным ($p > 0,05$), таблица 4.1.

У всех пациентов старались достичь целевого АД $< 140/90$ мм.рт.ст., пациенты вели ежедневный дневник АД и ЧСС.

4.2. Динамика артериального давления у пациентов с АГ в сочетании с БА на фоне лечения

В 1-й группе 14 из 27 пациентов (51,9%) достигли целевого АД к 12 неделе и 18 (66,7%) - к 24 неделе (рис. 4.1.А).



Примечание: * - различия с исходными значениями достоверны ($p < 0,05$).

Рисунок 4.1. Достижение целевого САД (А) и ДАД (Б) в группах

К 12-ой неделе пациенты группы 2 в 100% случаев имели нормальный уровень САД, при контроле через 24 недели лечения нормальное САД сохранялось у 29 пациентов (90,6%). В 3-ой группе 24 пациента (75,0%) достигли целевого САД через 12 недель, к 24-ой неделе в 93,8% случаев – у 30 пациентов.

Целевые значения диастолического АД в группе 1 достигли 9 испытуемых (33,3%) через 12 недель терапии и 13 (48,1%) через 24 недели (рис. 4.1.В). В

группе 2 ДАД снизилось до нормы у 30 пациентов из 32 (93,8%), $p < 0,05$, в группе 3 - у 15 пациентов, что составило 46,9%.

Через 24 недели в 1-й группе целевого ДАД достигли 13 (48,1%) пациентов, во 2 и 3-й группах - в 100% случаев с высокой степенью достоверности относительно исходных данных, $p < 0,05$.

Динамика АД у больных АГ в сочетании с БА на фоне лечения представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2.

Динамика АД у больных с АГ в сочетании с БА на фоне лечения

Показатель		Группа 1 (ИНД) (n=27)	Группа 2 (ИНД/Д) (n=32)	Группа 3 (ИНД/ИВ) (n=32)
САД мм рт.ст	Исходно	150,3±18,7	148,3±16,4	148,7±19,3
	Через 12 нед.	142,1±8,4	126,4±9,7*	134,4±10,1*
	Через 24 нед.	141,5±11,2*	127,3±8,4*	125,1±9,6*
ДАД мм рт.ст	Исходно	95,1±10,9	93,8±9,23	95,4±12,0
	Через 12 нед.	91,5±8,9	75,5±7,7*	78,5±8,1*
	Через 24 нед.	86,5±7,5*	72,2±7,3*	74,7±8,5*

Примечание: * - различия с исходными значениями достоверны ($p < 0,05$).

Как следует из представленных данных, на фоне лечения индапамидом отмечалась тенденция к снижению систолического и диастолического АД, а в группах комбинированной терапии снижение АД было достоверным уже через 12 недель.

Сравнительные результаты по динамике АД в группах представлены на рисунке 4.2.

До начала исследования показатели утреннего систолического и диастолического АД в группах лечения не отличались ($p > 0,05$).

Минимальный антигипертензивный эффект получен в группе 1 как на 12, так и на 24 неделе, достоверно при сопоставлении с группами 2 и 3, $p < 0,05$.

Причем антигипертензивный эффект комбинации индапамид/дилтиазем реализовался быстрее. Через 12 недель терапии в группе 2 наблюдалось снижение

САД в среднем на $14,9 \pm 8,4\%$, что значительно отличалось от аналогичного показателя пациентов 3 группы (Δ САД $10,5 \pm 8,1\%$). Результаты Δ САД и Δ ДАД на 12 неделе во 2 группе были значимо лучше, чем результаты в 3 группе, $p=0,0015$. Однако через 24 недели терапии при сравнении Δ САД и Δ ДАД пациентов групп 2 и 3, результаты оказались сопоставимы, $p>0,05$.

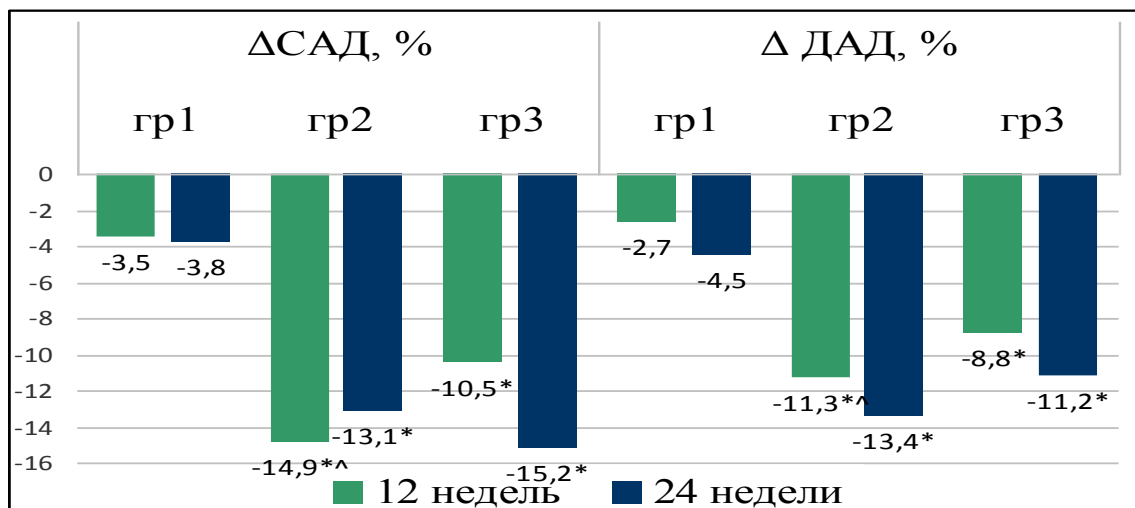


Рисунок 4.2. Сравнительная динамика АД у больных АГ в сочетании с БА на фоне лечения

Примечание: * - различия с группой 1 достоверны ($p<0,05$); ^ - различия с группой 3 достоверны ($p<0,05$).

4.3. Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с АГ в сочетании с БА на фоне лечения

Динамики показателей ХМ-ЭКГ у пациентов с АГ в сочетании с БА на фоне лечения монотерапией индапамидом через 12 и 24 недели ни по одному из представленных показателей выявлено не было (табл. 4.3).

В группах 2 и 3 на фоне терапии отмечалось достоверное снижение среднесуточной ЧСС, частоты регистрации ЖЭС, НЖЭС за сутки по сравнению с исходными данными ($p<0,05$). Это сопровождалось улучшением клинического состояния, в частности - уменьшились жалобы на перебои в работе сердца. Данная динамика симптомов регистрировалась уже на 3-4 день терапии и стабильно сохранялась к 12-й и 24-й неделе.

Таблица 4.3

Показатели ХМ-ЭКГ у больных с АГ в сочетании с БА на фоне лечения

Показатель		Группа 1 (ИНД) (n=27)	Группа 2 (ИНД/Д) (n=32)	Группа 3 (ИНД/ИВ) (n=32)
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	Исходно	78,9±10,6	76,9±8,9	78,3±9,1
	Через 12 нед.	71,8±5,8	66,4±6,2*	61,1±4,8*
	Через 24 нед.	72,3±5,9	64,1±7,8*	63,4±6,2*
НЖЭС в сут.	Исходно	653,6±398,2	532,1±513,6	543,3±404,9
	Через 12 нед.	594,9±281,4	118,1±93,1*	44,8±45,2*
	Через 24 нед.	641,3±296,9	102,0±113,7*	61,5±59,3*
ЖЭС в сут.	Исходно	46,8±10,8	42,9±15,5	48,3±14,2
	Через 12 нед.	59,2±18,3	8,2±6,4*	7,3±6,1*
	Через 24 нед.	37,1±17,3	12,5±9,1*	10,4±8,7*

Примечание: * - различия с исходными значениями достоверны ($p < 0,05$).

При сравнении показателей ЧСС через 12 недель между группами отмечено, что снижение среднесуточной ЧСС от исходного на $\Delta 14,3\%$ на фоне приема индапамида и дилтиазема-ретард, $\Delta 16,4\%$ на фоне приема индапамида и ивабрадина. Показатели среднесуточной ЧСС 2 и 3 групп значительно отличались от ЧСС при приеме только индапамида ($p < 0,05$). К 24-й неделе во 2 группе Δ ЧСС составила $15,8\%$ от исходного, в группе 3 - $14,7\%$ (таблица 4.4).

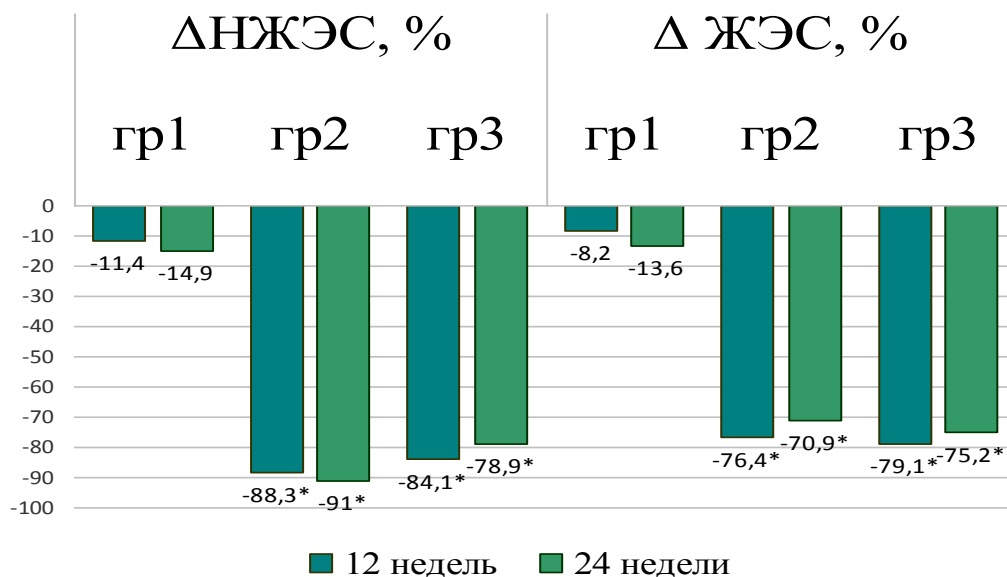
Таблица 4.4

Сравнение среднесуточной ЧСС у больных с АГ в сочетании с БА на фоне лечения

Δ ЧСС, %	Группа 1 (ИНД) (n=27)	Группа 2 (ИНД/Д) (n=32)	Группа 3 (ИНД/ИВ) (n=32)
Через 12 нед.	1,7±0,9	14,3±9,8*	16,4±11,9*
Через 24 нед.	1,4±1,1	15,8±7,9*	14,7±8,2*

Примечание: * - различия с группой 1 достоверны ($p < 0,05$)

Количество НЖЭС через 12 недель на фоне терапии дилтиаземом-ретард уменьшилось на 88,3%, а на фоне терапии ивабрадином на 84,1%. Через 24 недели на фоне приема дилтиазема-ретард - на 91,0%, а на терапии ивабрадином - 78,9%.



Примечание: * - различия с группой 1 достоверны ($p < 0,05$)

Рис. 4.3. Сравнительная динамика НРС у больных АГ в сочетании с БА на фоне лечения

При промежуточном контроле через 12 недель количество ЖЭС на фоне терапии дилтиаземом-ретард уменьшилось на 76,4%, на фоне терапии ивабрадином на 79,1%, изменения были значимы в обеих группах при сопоставлении с исходными данными и группой 1, принимавших индапамид. Через 24 недели эффект сохранялся и так же был значим при сопоставлении с исходными значениями, но не превысил предыдущий результат - на дилтиаземе-ретард - $\Delta 70,9\%$, на терапии ивабрадином - $\Delta 75,2\%$. Результаты были достоверны при сопоставлении с группой 1 и не отличались при сравнении 2 и 3 групп как на 12, так и на 24 неделе, рис. 4.3.

4.4. Динамика показателей ЭХО-КС исследования у пациентов с АГ в сочетании с БА на фоне лечения

ЭХО-КС выполняли исходно, через 12 и 24 недели лечения. Типы ремоделирования ЛЖ и изменения в процессе наблюдения представлены на рисунке 4.4.

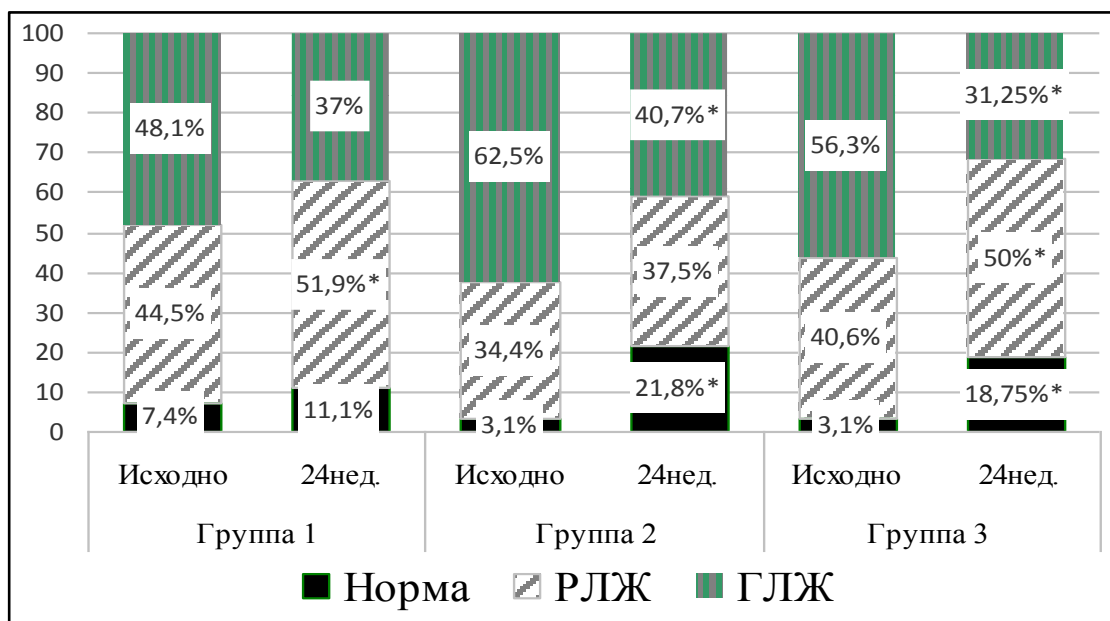


Рис. 4.4. Геометрия ЛЖ у больных АГ в сочетании с БА на фоне лечения.

Примечание: * - достоверность исходно и после лечения;

РЛЖ – ремоделирование левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Исходно в группе 1 у 2 из 27 обследованных (7,4%) была выявлена нормальная геометрия, у 12 (44,5%) – концентрическое ремоделирование, у 8 (29,6%) – концентрическая гипертрофия ЛЖ, у 5 (18,5%) – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

В группе 2 у 1 человека (3,1%) из 32 обследованных пациентов выявлялась нормальная геометрия, у 11 (34,4%) – концентрическое ремоделирование, у 12 (37,5%) – концентрическая гипертрофия ЛЖ, у 8 (25%) – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

В группе 3 у 1 пациентов (3,1%) из 32 обследованных выявлялась нормальная геометрия, у 13 (40,6%) – концентрическое ремоделирование, у 12 (37,5%) – концентрическая гипертрофия ЛЖ, у 6 (18,8%) – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (таблица 4.5).

Таблица 4.5

Динамика геометрических характеристик ЛЖ

	Группа 1 (n=27)		Группа 2(n=32)		Группа 3(n=32)	
	Исходно	Через 24нед.	Исходно	Через 24нед.	Исходно	Через 24нед.
Норма	2(7,4%)	3(11,1%)	1(3,1%)	7(21,9%)*	1(3,1%)	6(18,75%)*
КР ЛЖ	12(44,5%)	14(51,9%)*	11(34,4%)	12(37,5%)	13(40,6%)	16(50%)*
КГ ЛЖ	8(29,6%)	6(22,2%)	12(37,5%)	7(21,9%)*	12(37,5%)	6(18,75%)*
ЭГ ЛЖ	5(18,5%)	4(14,8)	8(25%)	6(18,8%)*	6(18,8%)	4(12,5%)

Примечание: * - достоверность исходно и после лечения;

КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

Через 24 недели терапии во 2 и 3 группах достоверно увеличилось количество пациентов с нормальными размерами ЛЖ, $p_2=0,007$ и $p_3=0,01$ - соответственно. В 1 и 3-ей группах значимо увеличилось количество пациентов с ремоделированием ЛЖ, $p_1=0,02$ и $p_2=0,01$ - соответственно. Во 2 и 3 группах достоверно уменьшилось количество пациентов с ГЛЖ, $p_2=0,001$ и $p_3=0,0014$ – соответственно.

Динамика основных ЭХО-КС – показателей на терапии у пациентов с АГ в сочетании с БА представлена в таблице 4.6.

У пациентов группы 3 (ИНД/И) при сравнении геометрических и морфометрических показателей ЛЖ значимые результаты были уже к 12 неделе терапии: ТМЖП ($p=0,024$), ТЗСЛ ($p=0,013$), ИММЛЖ ($p=0,007$), ОТСЛЖ ($p=0,012$). $\Delta\%$ ТМЖП - $7,26\pm 6,22\%$, $\Delta\%$ ТЗСЛЖ - $5,27\pm 7,53\%$, $\Delta\%$ ИММЛЖ - $8,65\pm 7,24\%$, $\Delta\%$ ОТСЛЖ - $3,82\pm 1,54\%$. К 24 неделе терапии данная группа показала еще более лучший регресс показателей ЛЖ и ЛП, так, $\Delta\%$ ТМЖП - $,93\pm 5,94\%$, $\Delta\%$ ТЗСЛЖ - $7,69\pm 4,24\%$, $\Delta\%$ ИММЛЖ - $9,91\pm 7,21\%$, $\Delta\%$ ОТСЛЖ - $4,98\pm 1,74\%$, $\Delta\%$ ЛП - $7,16\pm 5,49\%$.

Таблица 4.6

Динамика ЭХО-КС - показателей у пациентов с АГ в сочетании с БА

Показатель		Группа 1 (ИНД) (n=27)	Группа 2 (ИНД/Д) (n=32)	Группа 3 (ИНД/ИВ) (n=32)
1		2	3	4
ЛП, см	Исходно	4,11±0,42	4,12±0,49	4,19±0,51
	Через 12 нед. Δ, %	4,08±0,63 0,91±0,67	4,09±0,28 2,17±2,94	4,12±0,32 1,76±2,57
	Через 24 нед. Δ, %	4,18±0,39 1,06±0,42	3,67±0,38* 8,32±4,81 ^A	3,82±0,29* 7,16±5,49 ^A
ПЖ, см	Исходно	6,72±1,18	6,43±1,47	6,65±1,26
	Через 12 нед. Δ, %	6,68±0,69 0,65±0,47	4,8±0,86* 3,56±2,57 ^A	4,7±0,72* ^A 4,23±2,94 ^A
	Через 24 нед. Δ, %	6,13±0,87 2,33±0,95	4,13±0,82* ^A 7,16±5,49 ^A	4,53±0,58* ^A 8,32±4,81 ^A
ТМЖП, См	Исходно	1,12±0,22	1,10±0,23	1,15±0,18
	Через 12 нед. Δ, %	1,09±0,14 2,33±1,12	1,08±0,19 2,18±1,32	1,04±0,21* ^{AB} 7,26±6,22 ^{AB}
	Через 24 нед. Δ, %	1,07±0,23* 3,45±1,64	1,01±0,22* ^A 8,16±4,57 ^A	1,02±0,19* ^A 7,93±5,94 ^A
ТЗСЛЖ, см	Исходно	1,15±0,14	1,18±0,09	1,17±0,18
	Через 12 нед. Δ, %	1,12±0,15 2,09±1,32	1,14±0,16 2,24±2,31	1,09±0,08* ^{AB} 5,27±7,53 ^{AB}
	Через 24 нед. Δ, %	1,10±0,23* 4,27±1,46	1,04±0,12* ^A 8,23±4,71 ^A	1,07±0,14* ^A 7,69±4,24 ^A
ИММ,г/м2	Исходно	127,63±22,36	128,34±19,82	132,55±23,07
	Через 12 нед. Δ, %	124,56±18,28 2,15±2,03	124,46±20,53 3,22±2,29	119,37±21,68* ^{AB} 8,65±7,24 ^{AB}
	Через 24 нед. Δ, %	123,12±21,42* 5,64±1,06	118,87±28,12* ^A 8,02±7,47 ^A	116,68±32,42* ^A 9,91±7,21 ^A
ОТС ЛЖ	Исходно	0,47±0,18	0,49±0,16	0,48±0,18
	Через 12 нед. Δ, %	0,45±0,14 1,86±1,80	0,46±0,13 2,16±1,41	0,43±0,16* 3,82±1,54 ^A
	Через 24 нед. Δ, %	0,43±0,14* 2,94±1,52	0,41±0,16* 4,26±2,28* ^A	0,42±0,12* 4,98±1,74* ^A

Продолжение таблицы 4.6				
1		2	3	4
Е/А МК	Исходно	0,88±0,23	0,92±0,28	0,85±0,21
	Через 12 нед. Δ, %	0,91±0,18 2,56±1,78	1,04±0,13* 5,13±7,38	1,12±0,17* ^A 10,64±7,62 ^{AB}
	Через 24 нед. Δ, %	0,92±0,21 2,98±2,46	1,09±0,14* ^A 9,14±6,2 ^A	1,1±0,19* ^A 11,19±9,28 ^A
ВИВРЛЖ, мс	Исходно	116,7±12,8	115,2±14,4	118,6±15,3
	Через 12 нед. Δ, %	111,57±18,4 3,75±2,48	112,32±12,1 3,82±3,29	105,67±15,3* ^{AB} 8,31±5,65 ^{AB}
	Через 24 нед. Δ, %	109,29±12,6* 4,29±2,94	99,13±15,3* ^A 7,83±4,11 ^A	97,26±17,1* ^A 10,12±7,43 ^A
СДЛА, мм РТ ст	Исходно	24,7±8,26	26,2±6,2	25,6±9,2
	Через 12 нед. Δ, %	23,87±7,5 2,15±3,63	24,17±6,8 3,76±5,17	20,86±5,9* 9,31±10,73 ^{AB}
	Через 24 нед. Δ, %	23,18±5,7 3,68±1,12	21,18±5,5* 9,57±5,43 ^A	21,59±6,1* 10,14±8,52 ^A
ФВЛЖ %	Исходно	61,67±9,3	60,54±9,4	59,12±11,3
	Через 12 нед.	60,54±8,8	62,42±10,8	59,96±6,7
	Через 24 нед.	63,61±10,2	63,12±9,3	61,36±8,2

Примечание: * - достоверность различий до и после лечения;

A - различия с гр. 1 достоверны;

B - различия с гр. 2 достоверны.

При анализе гемодинамических показателей левых отделов сердца у больных 1 группы (ИНД) через 12 недель достоверных различий от исходных показателей не было выявлено ($p > 0,05$). Через 24 недели мы наблюдали достоверный регресс по ряду параметров ЛЖ: ТМЖП ($p = 0,02$), ТЗСЛЖ ($p = 0,031$), ИММЛЖ ($p = 0,011$), ОТСЛЖ ($p = 0,016$). $\Delta\%$ ТМЖП - $3,45 \pm 1,64\%$, $\Delta\%$ ТЗСЛЖ - $3,27 \pm 1,46\%$, $\Delta\%$ ИММЛЖ - $3,64 \pm 1,06\%$, $\Delta\%$ ОТСЛЖ - $2,94 \pm 1,52\%$.

У пациентов группы 2 (ИНД/Д) при сравнительной оценке геометрических и морфометрических показателей ЛЖ положительная тенденция в плане регресса ЛЖ наблюдалась нами уже к 12 неделе терапии, но значимые результаты по всем изучаемым параметрам появились к 24 неделе наблюдения, и так, ТМЖП ($p = 0,01$), ТЗСЛЖ ($p = 0,022$), ИММЛЖ ($p = 0,015$), ОТСЛЖ ($p = 0,016$), ЛП ($p = 0,03$).

$\Delta\%$ ТМЖП - $8,16 \pm 4,57\%$, $\Delta\%$ ТЗСЛЖ - $8,23 \pm 4,71\%$, $\Delta\%$ ИММЛЖ - $8,02 \pm 7,47\%$,
 $\Delta\%$ ОТСЛЖ - $4,26 \pm 2,28\%$, $\Delta\%$ ЛП - $8,32 \pm 4,81\%$.

До начала исследования показатели достоверно не отличались, $p < 0,05$.

Результат межгруппового сравнительного анализа левых отделов сердца через 12 и 24 недели терапии показал, что у пациентов 3 группы, куда входили индапамид-ретард и ивабрадин, регресс геометрических и морфометрических показателей происходил быстрее. Пациенты этой группы уже к 12 неделе имели значимые отличия от исходных данных, причем достоверно отличающиеся от показателей двух других групп.

Так к 12 неделе терапии между группами 1 и 3 выявлены следующие отличия результатов по ТМЖП ($p=0,01$), ТЗСЛЖ ($p=0,024$), ИММЛЖ ($p=0,015$), ОТСЛЖ ($p=0,03$); между группами 2 и 3 значимы отличия были по данным ТМЖП ($p=0,031$), ТЗСЛЖ ($p=0,01$), ИММЛЖ ($p=0,028$). Через 24 недели после проведенной оценки выявлены отличия между показателями 1 и 3 групп по данным результатов ТМЖП ($p=0,005$), ТЗСЛЖ ($p=0,001$), ИММЛЖ ($p=0,0013$), ОТСЛЖ ($p=0,005$), ЛП ($p=0,01$). Между 2 и 3 группами отличия по всем перечисленным параметрам были незначимы.

Изучены показатели толщины стенки ПЖ в динамике в группах. К 12-ой неделе терапии толщина стенки ПЖ уменьшилась во 2 и 3 группе ($p=0,012$, $p=0,008$). К 24 неделе результаты продолжили изменяться в том же направлении, так же только во 2 и 3 группах были достоверны ($p=0,008$, $p=0,003$). У пациентов первой группы значимых изменений не было выявлено.

Полученные данные свидетельствует о положительном влиянии дилтиазема-ретард и ивабрадина на процессы ремоделирования миокарда и регресс гипертрофии ЛЖ.

В результате регресса гипертрофии ЛЖ отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ во всех группах, только результат в разной степени проявлялся в группах и в разное время. В первой группе наблюдалась тенденция к улучшению диастолической дисфункции на 12 и 24 неделе, но достоверных результатов по и соотношению Е/А не удалось достичь.

В группе 2 значимое улучшение Е/А зафиксировано было на 24 неделе терапии, $\Delta\%Е/А - 9,14 \pm 6,2\%$ ($p=0,01$), так же после 24-х недель терапии наблюдалось достоверное снижение в этой группе ($p=0,018$), $\Delta\%ВИВРЛЖ - 7,83 \pm 4,11\%$, после 12-недельной терапии – выявлена была лишь тенденция к их улучшению.

При межгрупповом сравнении на 12 неделе показатели диастолической функции (Е/А и ВИВРЛЖ) в 1 и 2 группе не отличались, через 24 недели различия между 1 и 2 группой по результатам Е/А и ВИВРЛЖ были значимы, $p=0,005$, $p=0,009$.

В 3 группе значимые изменения, свидетельствующие об улучшении диастолической функции, зарегистрированы к 12 неделе. Повысилось соотношение Е/А ($p=0,005$), снизился ВИВРЛЖ ($p=0,011$), $\Delta\%Е/А - 10,64 \pm 7,62\%$, $\Delta\%ВИВРЛЖ - 8,31 \pm 5,65\%$. Значимые достоверно отличались от результатов 1 и 2 групп, $p=0,01$, $p=0,014$ – соответственно и результатов соотношения Е/А 1 и 2 групп, $p=0,005$, $p=0,01$. На 24 неделе терапии данные показатели продолжили улучшать свои результаты, $\Delta\%Е/А - 11,19 \pm 9,28\%$, $\Delta\%ВИВРЛЖ - 10,12 \pm 7,43\%$, табл.4.6.

Через 12 недель терапии у пациентов группы 3 достоверно снизилось СДЛА ($p=0,01$), $\Delta\%СДЛА - 9,31 \pm 10,73$, причем результаты значимо отличались от данных СДЛА групп 1 и 2, $p=0,001$ и $p=0,0017$ – соответственно. После анализа результатов через 24 недели в группе 3 среднее давление в легочной артерии продолжило снижаться, а в группе 2 достигло достоверного снижения ($p=0,007$), межгрупповое различие к 24 неделе между 1 и 2 группами было достоверным, $p=0,0023$, как и между 1 и 3 группами ($p=0,005$).

Со стороны систолической функции ЛЖ в группах изменений выявлено не было ($p>0,05$).

Так проведенные исследования позволили оценить особенности ремоделирования миокарда у больных с изолированной АГ, неосложненной БА, а также при сочетании АГ и БА в зависимости от степени тяжести БА, выраженности ЛГ, гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции и оценить

эффективность возможности современной терапии с использованием индапамида в монотерапии и в сочетании с дилтиаземом – ретард и ивабрадином с помощью данных ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ЭХО-КС.

Выявленные нами изменения ССС: структурно-функциональные изменения сердца, нарушения ритма у больных с АГ и с БА, а также с их сочетанием прямо связаны со степенью проявления и длительностью течения как одного, так и другого заболевания. Эти изменения более выражены у больных с АГ на фоне БА средней и тяжелой степени.

Динамика диастолической функции сердечной мышцы, а также регресса правых и левых отделов сердца за 24 недели исследования была без значимых различий между группами дилтиазема и ивабрадина, хотя изменения на ивабрадине происходили быстрее. Не уступал ивабрадин дилтиазему-ретард в снижении ЧСС, в регрессе НЖЭС и ЖЭС. С другой стороны, антигипертензивный эффект быстрее реализовался в группе, принимающей дилтиазем-ретард в сочетании с индапамидом.

4.5 Клинический случай применения ивабрадина в комплексной терапии АГ на фоне БА

Пациент N, 38 лет, мужчина, водитель автобуса, номер амбулаторной карты №1596. Обратился в поликлинику Кировского ГМУ к терапевту с жалобами на выраженные головные боли к вечеру, сопровождающиеся повышением АД до 150/90 мм рт.ст., купирующиеся самостоятельно к утру или приемом 12,5 мг каптоприла в течение 30 минут, ощущение периодического ритмичного сердцебиения, сопровождающегося немотивированной тревогой.

Из анамнеза. Наблюдается с диагнозом гипертоническая болезнь 3 года, эпизоды повышения АД отмечает около 4-х лет, регулярно АД не контролирует, постоянно гипотензивные препараты не принимает, 2 года назад был рекомендован Индапамид 1, 5 мг (Арифон-ретард), не принимал. Не связывает подъемы артериального давления с обострением бронхиальной астмы, из амбулаторной карты

по данным ЭХО-КС давление в легочной артерии в пределах нормы, концентрическая гипертрофия ЛЖ.

В детстве частые ОРЗ, в 14 лет после перенесенной пневмонии, кашель сохранялся до месяца. В 2003 году во время прохождения срочной службы на о. Сахалин после перенесенного ОРЗ длительно сохранялся кашель, через 3 месяца был выставлен диагноз бронхиальная астма, персистирующее течение, смешанная, средней степени тяжести, и пациент был демобилизован. В течение последующего времени приблизительно 1 раз в 5 лет госпитализировался в пульмонологическое отделение Кировской ОКБ по поводу потери контроля над астмой, последняя госпитализация один год назад. Выписан в удовлетворительном состоянии, одышка беспокоила при выраженной физической нагрузке и периодически беспокоили ощущения собственного сердцебиения, также он отмечал ощущение тревоги и страха, сопровождающее эти симптомы. В течение года для лечения бронхиальной астмы использует Аэр. Фликсотид 250 мкг по 1 вдоху утром и вечером. Сальбутамол по потребности.

Наследственность отягощена - у отца, матери артериальная гипертония, у мамы и тети по материнской линии бронхиальная астма.

Аллергологический анамнез - аллергологическое обследование выявило сенсibilлизацию к бытовым, эпидермальным антигенам (из амбулаторной карты). Туберкулезом, гепатитом не болел. Не курит, другие вредные привычки отрицает.

Диагноз: Гипертоническая болезнь 2 стадия, 1 степень повышения АД, низкий риск. Бронхиальная астма, персистирующее течение, смешанная форма, средней степени тяжести, стадия контроля. ДН 0 ст.

На момент осмотра общее состояние удовлетворительное, телосложение нормостеническое, кожные покровы обычной окраски и влажности. ЧДД 17 в минуту. В легких аускультативно везикулярное дыхание, хрипов нет. Граница сердца по среднеключичной линии слева, сердечные тоны ясные, ритмичные, ЧСС 82 уд/мин., АД 148/90 мм.рт.ст. Печень по краю реберной дуги. Живот мягкий безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный. Отеков нет. Стул диурез в норме.

Результаты дополнительных методов обследования:

ОАК: Eг - $5,1 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 148г/л, ЦП - 0,9, Leу - $6,7 \cdot 10^9/л$, Э-2%, П-5%, С-49%, Л-30%, М-14%, СОЭ 9 мм/ч.

БХ анализ крови: общий холестерин - 6,3 ммоль/л, ТГ 1,9 ммоль/л, ЛПНП 3,4 ммоль/л, ЛПВП – 1,2 ммоль/л.

ОАМ: соломенно-желтая, прозрачная, у/в 1018, белок 0,033г/л, сахар не обнаружен, лейкоциты 0-1 в поле зрения, эритроциты (-), эпителий единичный.

Рентген грудной клетки. Заключение: легочный рисунок не усилен, очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Корни легких расположены обычно, умеренно расширены, структурны. Диафрагма находится на уровне 6 ребра, сердце и аорта не изменены.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 82 в мин., ЭОС не отклонена. Вольтажные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Нарушений ритма и реполяризационных изменений не выявлено.

ХМ-ЭКГ. Заключение: основной ритм синусовый, средняя ЧСС 84 в мин, максимальная ЧСС 98 в мин, минимальная ЧСС 58 в мин. Зарегистрировано 48 одиночных ЖЭС, 164 одиночных НЖЭС. Сегмент ST – без динамики.

ЭХО-КС исходно: ЛП 46мм, КДРЛЖ 50мм, ТМЖП 11,5мм, ТЗСЛЖ 13,7мм, КДРПЖ 27мм, ТСПЖ 5,7мм, ФВЛЖ 62%, ОТС 0,5, ММЛЖ 232гр, ИММЛЖ $123,6г/м^2$. По доплеру: VE/A МК 0,81, ВИВРЛЖ 124, СрДЛА 26 мм.рт.ст. Заключение: Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Нарушение диастолической функции ЛЖ. Дилатация ЛП. Гипертрофия ПЖ. Легочная гипертензия.

Спирометрия исходно: ЖЕЛ - 65%, ОФВ1 -81%, МОС25 - 79%, МОС50 - 81%, МОС75 - 89%. Проба с сальбутамолом отрицательная (Δ ОФВ1 - 8%).

Пикфлоуметрия: исходно ПСВ 85%, суточный разброс 10%.

Данные «офисного» АД и ЧСС исходно: 148/90 мм.рт.ст., ЧСС - 82 уд/мин.

Даны рекомендации: ведение дневника АД, соблюдение немедикаментозных рекомендаций по поводу АГ, в том числе ограничение поваренной соли в пище

(NaCl), беседа проведена, медикаментозная терапия: таб. Индапамид (Арифон-ретард) 1,5 мг по 1 таблетке утром, таб. Ивабрадин 5 мг. 2 раза в сутки. С целью контроля над бронхиальной астмой: пикфлоумониторировани, аэр. Фликсотид 250 мг по 1 вдоху утром и вечером, аэр. Сальбутамол по потребности.

Через 12 недель на фоне проводимой терапии общее самочувствие улучшилось, ощущения собственного сердцебиения ни разу не наблюдались за весь период лечения. Артериальное давление стабилизировалось на цифрах 128-135/75-80 мм рт.ст. по данным дневника АД.

Данные «офисного» АД и ЧСС через 12 недель терапии 132/78 мм.рт.ст., ЧСС - 64 уд/мин ср..

ХМ-ЭКГ через 12 недель. Заключение: основной ритм синусовый, средняя ЧСС 64 в мин, максимальная ЧСС 90 в мин, минимальная ЧСС 51 в мин. Зарегистрировано 8 одиночных ЖЭС, 14 одиночных НЖЭС. Сегмент ST- без динамики.

ЭХО-КС через 12 недель: КДРЛП 42мм, КДРЛЖ 50мм, ТМЖП 11,9мм, ТЗСЛЖ 11,5мм, КДРПЖ 27мм, ТСПЖ 5,7мм, ФВЛЖ 65%, ОТС 0,49, ММЛЖ 208,2гр, ИММЛЖ 117,1г/м². По доплеру: VE/A МК 1,2, ВИВРЛЖ 94, СрДЛА 20 мм.рт.ст. Заключение: Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ.

Данные «офисного» АД и ЧСС через 24 недели терапии 128/74 мм.рт.ст., ЧСС- 62 уд/мин.

ХМ-ЭКГ через 24 недели. Заключение: основной ритм синусовый, средняя ЧСС 65 в мин, максимальная ЧСС 88 в мин, минимальная ЧСС 49 в мин. Зарегистрировано 11 одиночных ЖЭС, 18 одиночных НЖЭС. Сегмент ST- без динамики.

ЭХО-КС через 24 недели: КДРЛП 38мм, КДРЛЖ 47мм, ТМЖП 10,8мм, ТЗСЛЖ 11,2мм, КДРПЖ 23мм, ТСПЖ 4,7мм, ФВЛЖ 67%, ОТС 0,46, ММЛЖ 195,2гр, ИММЛЖ 114,6г/м². По доплеру: VE/A МК 1,13, ВИВРЛЖ 92, СрДЛА 17 мм.рт.ст. Заключение: Концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ.

Таким образом, на фоне 24 недельного применения ивабрадина в комплексной терапии АГ на фоне БА у больного нормализовалось АД,

улучшились показатели диастолической функции ПЖ и ЛЖ, уменьшились размеры ЛП, ЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ и соответственно уменьшилась ММЛЖ и ИММЛЖ, индекс ОТС, а также размер ПЖ, нормализовалось давление в легочной артерии. По результатам «офисной» ЧСС и ХМ-ЭКГ удалось достичь нормосистолии и снизить количество ЖЭ и НЖЭС в сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В скрининге были обследованы 160 амбулаторных пациентов с АГ 1, 2 степени в сочетании с БА в возрасте от 40 до 68 лет, по критериям подошли 153 человека. При включении пациентов в исследование было выявлено, что 30% больных АГ 1-2 степенью повышения беспокоят жалобы сердцебиение. У пациентов БА без АГ или в сочетании с ней частота встречаемости данной жалобы возрастает параллельно утяжелению степени БА (даже в состоянии контроля) до 78%.

Объективные данные осмотра и холтеровское мониторирование ЭКГ также подтверждают рост ЧСС в зависимости от степени тяжести БА. При анализе данных ХМ-ЭКГ выявлено увеличение числа больных с синусной тахикардией с 10% при изолированной АГ до 58% при прогрессировании заболевания. Кроме того, наличие БА, особенно тяжелой степени, повышает достоверно риск развития наджелудочковых НРС.

Безусловно, совместное протекание АГ и БА, как в нашем исследовании, накладывает отпечаток на картину сердечного ритма: у пациентов преобладают наджелудочковые нарушения ритма, причем с прогрессированием БА увеличивается частота выявления данных нарушений ритма.

Результаты полученных нами исследований согласуются с результатами работы Доля Е., которая также изучала зависимость возникновения нарушений ритма у больных БА от степени тяжести и длительности заболевания и была установлена зависимость увеличения частоты возникновения нарушений ритма от степени тяжести и длительности БА [20]. Многие исследователи показывают, что даже в состоянии вне обострения бронхообструктивного синдрома аритмии выявляются более чем у 84% больных, а в стадии обострения частота выявления аритмий может достигать 96,7% случаев, при этом преобладают наджелудочковые аритмии [37, 92, 95].

Причины возникновения нарушений ритма различные. К числу основных можно отнести изменения рН и газового состава крови (хроническая

вентиляционная гипоксия и гипоксемия), электролитные нарушения, а также гипертрофию ЛЖ. Одним из важных патогенетических механизмов, ответственным за возникновение аритмий у больных с сопутствующим бронхообструктивным синдромом, является гиперкатехоламинемия [15].

Преобладание наджелудочковых нарушений при АГ и БА можно объяснить следующим: парасимпатикотония, преобладающая при БА, сопровождается повышением цГМФ и предотвращает развитие желудочковых эктопических аритмий. Стимуляция β -адренорецепторов способствует локальному повышению концентрации адреналина в синусовом узле и увеличивает скорость проведения импульсов через АВ узел [15, 31, 37, 63, 89], что ведет к относительно редкому возникновению желудочковых нарушений ритма у пациентов с сочетанной патологией.

В изученной нами литературе, встретилась информация, где исследователи упоминают о значительной роли и распространенности желудочковых нарушений ритма у больных с бронхообструктивным синдромом на фоне АГ (в отдельных работах до 83%), наджелудочковые нарушения ритма встречаются в 69 % случаях [63, 80].

Ряд нарушений ССС обусловлены не только наличием БА, а является следствием применения лекарственных препаратов. В первую очередь, это относится к симпатомиметикам. В высоких дозах фенотерол и сальбутамол активно воздействуют и на β_1 – рецепторы сердца, обуславливая резкое усиление тахикардии. Описаны случаи внезапной смерти больных БА, которые связываются с повреждающим действием симпатомиметиков на миокард [3, 19, 73, 77, 79].

Однако, больные включенные в исследование на этапе наблюдения β_1 -агонисты не использовали.

Наибольшие различия в структурных параметрах сердца касались ЛЖ. У пациентов с изолированной БА случаи концентрической гипертрофии ЛЖ выявлены у 6,3% пациентов, в группе АГ - у 50%. С утяжелением степени БА

частота формирования ГЛЖ также увеличивалась: с 34,6% при легкой степени БА, 52,9% при средней и 77,4% при тяжелой.

В частности, ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ОТСЛЖ в группах с сочетанной патологией были достоверно больше, чем при изолированной патологии, начиная с АГ на фоне средней и тяжелой степени БА.

Что касается диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ), ее параметры, такие как отношение Е/А и ВИВРЛЖ были более изменены в группах с сочетанной патологией, чем в группах БА и АГ, вероятнее всего за счет более выраженного перераспределения кровотока в фазу активного наполнения и повышение жесткости и ригидности миокарда пациентов с сочетанной патологией. В нашем исследовании дисфункция миокарда ЛЖ по данным эхокардиографии с доплеровским исследованием была выявлена у 6,3% больных с изолированной БА, у 26,7% с АГ без сопутствующей патологии и у 41 % больных с АГ в сочетании с БА.

По данным литературы у всех больных с бронхообструктивным синдромом, изолированным или в сочетании с АГ, ухудшается диастолическое расслабление [126]. Отмечалось зависимость нарушений от фазы заболевания: уменьшение обструкции бронхов приводит к снижению конечно-диастолического давления в ЛЖ и улучшению диастолического наполнения ЛЖ. Наиболее вероятным механизмом нарушения трансмитрального кровотока при прогрессировании БА является не изменение упругоэластических свойств ЛЖ, а нарушение взаимодействия желудочков и перестройка легочной гемодинамики [20, 59, 87].

Ремоделирование ПЖ развивалось параллельно ЛЖ. Изменения ПЖ у больных БА с АГ и без нее протекали сходно, с достоверно более неблагоприятной ситуацией при сочетанной патологии, так число случаев гипертрофии ПЖ у пациентов с сочетанием БА и АГ повышалось по мере прогрессирования бронхообструктивного синдрома, достигая 48,4% у пациентов с тяжелой БА.

Среди обследованных нами пациентов наблюдалась четкая закономерность повышения давления в ЛА, появление признаков дисфункции ПЖ в зависимости

от степени тяжести бронхообструктивного синдрома на фоне АГ. Увеличение полости ПЖ не всегда сопровождалось его гипертрофией. Увеличение толщины передней стенки ПЖ было диагностировано у 33 % больных АГ и при ее сочетании с БА, большая часть из них - это пациенты с тяжелыми проявлениями бронхообструктивного синдрома на фоне АГ.

Наибольший интерес для исследователей всегда представляли вопросы диагностики легочной гипертензии (ЛГ) и хронического легочного сердца (ХЛС). Существуют различные точки зрения по поводу причин возникновения ХЛС. Однако, литературные данные указывают на частое сочетание бронхообструктивного синдрома с признаками декомпенсации ПЖ [58].

Наши данные показывают, что СДЛА у больных с сочетанной патологией, начиная со средней степени тяжести БА, выше результатов СДЛА в группах с АГ и БА без значимой патологии. То есть, чем тяжелее была степень выраженности бронхообструктивного синдрома у пациентов с сочетанием АГ и БА, тем более выражена была ЛГ.

Изучена частота встречаемости легочная гипертензия. В группе пациентов с БА без значимой сопутствующей патологии ЛГ выявлена у 5 человек (15,6 %), в группе АГ – у 1 пациента (3,3 %). В группе с АГ и легкой степенью БА – у 2-х человек (7,7 %), в группе АГ на фоне среднетяжелой БА - у 6 человек (17,6%), группе с БАТАГ– у 8 (25,8%) пациентов выявлена ЛГ, из них 2 испытуемых с АГ на фоне тяжелой степени БА имели ХЛС.

Многочисленные исследования посвящены развитию при бронхообструктивном синдроме ЛГ с последующим развитием ХЛС. Известно, что высокая ЛГ более, чем у 80 % больных приводит к ХЛС и правожелудочковой недостаточности. Однако значительная ЛГ развивается лишь у 20 % больных, страдающих дыхательной недостаточностью, чаще она незначительна и подвержена колебаниям, прогрессирует медленно [64, 84, 133].

По данным литературы ПЖ способен сохранять свою функцию при значительной ЛГ много лет [20, 71, 76, 122].

Увеличение размеров стенки ПЖ отмечено у 28 (30,8%) из 91 пациента с сочетанной патологией, при этом СДЛА составляло от 23 до 37 мм рт. ст. Если причины гипертрофии, дилатации и дисфункции ПЖ у больных с АГ на фоне БА со стабильной ЛГ понятны, то их развитие при умеренной ЛГ не находят однозначного объяснения. Ряд авторов связывают нарушение функции ПЖ с воздействием артериальной гипоксемии на миокард, что приводит к нарушению не только систолической функции миокарда ПЖ, но и может отрицательно воздействовать на диастолическую функцию миокарда с развитием феномена дефект-диастолы – постепенного исчезновения эффективного расслабления сердечной мышцы при рО₂ менее 50 мм рт. ст. Это проявляется у больных при ранних нарушениях, возникающих в диастолической части сердечного цикла [15, 20, 37, 107].

Согласно данным литературы у всех подобных пациентов были выявлены нарушения в виде диастолической дисфункции ПЖ и ЛЖ. Тенденция к утяжелению дисфункции ПЖ увеличивалась при тяжелом течении БА. Идентичными становятся изменения со стороны левых отделов: увеличивается масса миокарда ЛЖ, развивается 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ, дилатирует ЛП [20].

Сочетание АГ и БА изменяет характер функционирования кардиореспираторной системы. Это проявляется более выраженными нарушениями функций обоих желудочков. Наиболее существенной особенностью внутрисердечной гемодинамики у больных АГ с БА является формирование изменений сердца, типичных для 2 степени АГ: гипертрофия ЛЖ, увеличения ЛП [20, 46, 76].

В литературе имеются данные, что у больных с АГ нарушается функция ПЖ и легочная гемодинамика, особенно в период становления гипертензии и развития левожелудочковой недостаточности [20, 52, 58].

Показано, что у больных с хроническими бронхообструктивными заболеваниями возникают выраженные гемодинамические изменения в системе МКК вследствие гипоксии, гиперкапнии, нарушения метаболической функции

легких приводят к выраженным изменениям структурно-функционального состояния ЛЖ, влияют на внутрисердечную гемодинамику, сократительную функцию ЛЖ, вызывая изменения в системном кровотоке [15, 20].

У 80 (87,9%) из 91 исходно обследованных нами пациентов, с сочетанием АГ и БА различной степени тяжести, выявлена гиперхолестеринемия или дислипидемия. Необходимо отметить, что дислипидемия и гиперхолестеринемия у больных с сочетанием АГ и БА нарастали при прогрессировании степени БА

Результаты нашего исследования во многом соотносятся с последними общемировыми тенденциями, согласно которым хроническое вялотекущее воспаление лежит в основе прогрессирования БА и гиперхолестеринемии, дислипидемии [56, 87, 100].

Для контроля АД у пациентов с АГ в сочетании с БА проводилось ежедневное ведение дневника АД. Исходные результаты исследования АД продемонстрировали, что у больных АГ с БА цифры АД были повышены, но по сравнению с пациентами с изолированной АГ различия отсутствовали.

Описано несколько патогенетических механизмов повышения АД у больных БА: нарушение газового состава крови как результат ухудшения вентиляции легких, нарушение обмена ряда биологически активных веществ, способных влиять на уровень АД: гистамина, серотонина, катехоламинов, кининов, простагландинов, фактора агрегации тромбоцитов, лейкотриенов, регуляторных пептидов; активация прогипертензивных гормональных систем, в том числе симпато-адреналовой, ренин-ангиорензин-альдостероновой; развитие у больных БА уже на ранних стадиях болезни гипокинетического типа кровообращения; повышение общего периферического сопротивления в условиях снижения сердечного выброса [15, 73].

Наблюдение за пациентами с АГ на фоне БА, рандомизированными в группы терапии (индапамид, индапамид/дилтиазем и индапамид/ивабрадин) продолжалось в течение 24 недель.

До начала исследования показатели утреннего систолического и диастолического АД в группах лечения не отличались. По результатам дневника

АД отмечалось снижение средних показателей САД в группах комбинированной терапии. Были выявлены различия между исходными результатами и конечными в группе дилтиазема-ретард в отношении систолического давления, различий в разнице диастолического давления до и после лечения выявлено не было. Вероятно, это связано с тем, что до лечения показатели ДАД в группах были незначительно выше нормальных. И тем не менее в группе дилтиазема-ретард была достигнута нормотензия в 100% случаев. В последнее время АК играют большую роль в лечении АГ у больных БА. Выявлена эффективность пролонгированных АК (амлодипин, нифедипин-ретард, дилтиазем-ретард) в лечении системной и легочной гипертензии у больных БА. Показано, что под влиянием АК у пациентов с бронхообструктивным синдромом и АГ отмечается снижение среднесуточных цифр АД, снижается СДЛА и общее легочное сопротивление. Слабой стороной АК являются: резкое уменьшение частоты сердечных сокращений к 30 суткам при применении АК недигидропиридинового ряда за счет кумулирующего эффекта [69, 88]; развитие толерантности к действию АК через 2-8 недель у 49-64% больных; время восстановления чувствительности к действию АК в среднем 4 недели [39, 48]. Исследование CRIS показало отсутствие различий при применении АК недигидропиридинового ряда в сравнении с плацебо в показателях общей смертности [78]. В литературе имеются данные о 4-х недельном применении дилтиазема у больных ХОБЛ и АГ. Отмечалось снижение САД и ДАД, нормализация суточного ритма АД, снижение ЧСС [37,39, 66]. Доказано, что лечение АК не вызывает обострения при БА и ХОБЛ [37, 52, 63].

В группе ивабардина наблюдалась тенденция к снижению САД и ДАД. Вообще влияние ивабрадина на уровень АД неоднозначно. Известно, что ивабрадин не обладает антигипертензивным эффектом, но в работах Козиоловой Н.А. встречалось усиление антигипертензивного эффекта на комбинированной терапии, при включении в нее ивабрадина [31,32,60]. Авторы объясняют это тем, что уровень приверженности больных к терапии АГ (у нас - индапамид 2,5 мг и немедикаментозные методы коррекции АГ) до включения в исследование по

группам обследуемых не оценивался. Строгий динамический контроль и наблюдение за больными в ходе настоящего исследования могли обеспечить высокий уровень комплаентности не только при приеме ивабрадина, но и других рекомендаций, касающихся лечения АГ и бронхообструктивного синдрома в нашем случае. Следовательно, снижение АД, полученное в ходе исследования, могло быть реализовано не за счет использования ивабрадина, а в результате увеличения приверженности к лечению АГ и БА. Вместе с тем ученые не исключают и самостоятельный минимальный антигипертензивный эффект, обеспечивающий снижение АД за счет таких его опосредованных механизмов, как подавление активности РААС, за счет уменьшения экспрессии генов АПФ и АТ1-рецепторов к ангиотензину II [32].

Таким образом, на фоне лечения индапамидом отмечалась тенденция к снижению систолического и диастолического АД. Целевого АД достигли 51,9% к 12 неделе и 66,7% - к 24 неделе. В группах комбинированной терапии (индапамил/дилтиазем и индапамид/ивабрадин) снижение АД было достоверным уже через 12 недель. Причем антигипертензивный эффект комбинации индапамид/дилтиазем реализовался быстрее. Однако через 24 недели терапии при сравнении Δ САД и Δ ДАД пациентов, результаты оказались сопоставимы. К 24 неделе более 90% пациентов достигли целевого АД.

Через 12 недель после назначения терапии дилтиаземом-ретард по данным ХМЭКГ наблюдалось снижение одиночных суправентрикулярных ЭС, одиночных ЖЭС. Количество НЖЭС так же уменьшилось на обоих препаратах.

Известно, что дилтиазем-ретард является антиаритмиком IV класса, применяющимся для лечения и профилактики наджелудочковых нарушений ритма. Представляется спорным, что препарат данной группы обладает способностью уменьшать желудочковую эктопию. Однако, можно предположить, что регрессия ЖЭС на фоне дилтиазема-ретард возникает за счет снижения ЧСС. Количество ЖЭС на фоне терапии дилтиаземом-ретард и на фоне терапии ивабрадином уменьшилось приблизительно на одинаковый процент, изменения были значимы в обеих группах при сопоставлении с исходными данными.

Отмечено снижение среднесуточной ЧСС на фоне приема дилтиазема-ретард и на фоне приема ивабрадина по сравнению с исходным показателем.

В нашем исследовании дилтиазема-ретард не был эффективнее в отношении снижения ЧСС, ЖЭС и НЖЭС, при сравнении с ивабрадином.

Ивабрадин является ингибитором If-каналов клеток синусового узла. If каналы играют важную роль в генерации ритмической активности синусового узла. Тем не менее, их активность не ограничивается специализированными клетками-пейсмекерами. Исследования электрофизиологии миокарда, накопленные за последние 10 лет, показали, что If каналы также присутствуют в кардиомиоцитах предсердий и желудочков у пациентов с дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией, с выраженной гипертрофией левого желудочка, с постинфарктным кардиосклерозом и с трансплантированным сердцем [15, 91]. Так как ивабрадин является специфическим ингибитором If каналов, многие эксперты считают, что он является потенциально антиаритмическим препаратом [8]. Антиаритмические эффекты ивабрадина изучены на моделях желудочковых и суправентрикулярных аритмий в эксперименте [12], а также показаны в клинических исследованиях [3,4,5], что согласуется с нашими данными.

Под влиянием терапии дилтиаземом-ретард наблюдалась положительная динамика как со стороны геометрических показателей левых отделов сердца: уменьшение размера ЛП, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, так и со стороны показателей диастолической функции ЛЖ (ВИВРЛЖ, E/A).

Кроме того, на фоне приема дилтиазема-ретард выявлено снижение СДЛА, что, вероятно, обусловлено потенцированием высвобождения оксида азота и уменьшением вазоконстрикции легочных сосудов, а также прямым воздействием на гладкую мускулатуру сосудистой стенки [1, 49, 66].

В нашей работе в результате включения в терапию ивабрадина наблюдался более быстрый регресс ГЛЖ, согласно динамике размеров ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ и уменьшение размеров ЛП. Что подтверждает положительное влияние ивабрадина на процессы ремоделирования миокарда и регресс

гипертрофии ЛЖ, и как следствие улучшение диастолической функции ЛЖ (ВИВРЛЖ, E/A). Ивабрадин снижает ЧСС, являясь избирательным и специфическим ингибитором ионных токов I_f , уменьшающим скорость спонтанной диастолической деполяризации и, как следствие приводит к регрессу ремоделирования сердца [23, 66, 91].

Известно, что опыт применения Ивабрадина у пациентов с АГ и с сохранной фракцией выброса уже существует, он описывается в работах Козиоловой Н.А., зарубежных коллег: Олифанта и Оуэнза, Шульца, где уже порядка 5-7 лет, они применяют Ивабрадин в терапии идиопатической синусной тахикардии, у пациентов с ортостатической гипотензией, фибрилляцией предсердий [61, 121, 123].

Наши данные подтверждаются результатами рандомизированного контролируемого клинического исследования SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial). В исследовании SHIFT ивабрадин по сравнению с плацебо приводил к обратному развитию ремоделирования сердца у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [129]. Ди Франко и его команда описывали в своих работах эксперимент, где установили, что у крыс с ангиотензин II-индуцированной сердечной недостаточностью ивабрадин, значительно улучшал систолическую и диастолическую функцию ЛЖ [96].

Таким образом, проведенные исследования позволили оценить особенности ремоделирования миокарда у больных с неосложненной БА, изолированной АГ, а также при сочетании АГ и БА в зависимости от степени тяжести БА и оценить антигипертензивную эффективность комбинаций индапамида с дилтиаземом – ретард и индапамида с ивабрадином с помощью данных ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КС.

Выявленные нами изменения ССС: структурно-функциональные изменения сердца, нарушения ритма у больных с АГ и с БА, а так же с их сочетанием прямо связаны со степенью проявления сопутствующего синдрома бронхообструкции. Так изменения были более выражены у больных с АГ на фоне БА средней и тяжелой степени.

Подбирая терапевтические подходы для контроля АГ, необходимо помнить о сопутствующих заболеваниях и особенно, если это касается бронхолегочной системы, чтоб лечя одну проблему, не усугубить течение другой. В нашем исследовании комбинация индапамида с ивабрадином оказала более быстрое и одинаково эффективное влияние на клиническую картину, цифры АД и ЧСС, внутрисердечную гемодинамику, структуру НРС. Это проявлялось субъективным улучшением – отсутствием жалоб на ощущение собственного сердцебиения, достижением нормотензии, уряжением ЧСС и уменьшением количества ЭС, регрессом гипертрофии правых и левых отделов сердца, улучшением диастолической функции ЛЖ, уменьшением ЛГ.

Таким образом, дилтиазем-ретард или ивабрадин включенный в схему лечения пациентов с АГ на фоне БА, получающих индапамид, является эффективным и безопасными. Преимущество ивабрадина в том, что его применение в комплексной терапии может дополнительно улучшить прогноз и выживаемость у пациентов, с ГЛЖ, НРС, помочь купировать эпизоды синусной тахикардии и связанные с ней неприятные симптомы у пациентов с АГ на фоне БА. Следовательно, будет целесообразным использование данной комбинации у больных АГ с выраженными поражениями органов мишеней.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с АГ на фоне бронхиальной астмы наблюдается увеличение ЧСС с нарастанием тяжести БА.
2. У больных с АГ в сочетании с БА по мере утяжеления БА нарастают нарушения геометрии сердца в виде гипертрофии ЛЖ и ПЖ, диастолической дисфункции ЛЖ, увеличения размеров ЛП, нарастания легочной гипертензии.
3. У испытуемых с АГ и сопутствующей БА возрастает частота регистрации нарушений ритма сердца, особенно наджелудочковой экстрасистолии и эпизодов синусовой тахикардии.
4. У пациентов с АГ на фоне БА тяжелой степени выше уровень ХС, ЛПНП и ТГ, ниже - ЛПВП.
5. Терапия индапамидом в комбинации с дилтиаземом или ивабрадином у пациентов с АГ на фоне БА позволяет добиться снижения ЧСС, АД, уменьшения количества НЖЭ, ЖЭ, эпизодов синусовой тахикардии и приводит к регрессу гипертрофии ЛЖ, ПЖ, улучшению диастолической функции левого желудочка, уменьшению полости ЛП, снижению СДЛА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При проведении диспансеризации рекомендуем применять ХМ-ЭКГ с целью ранней диагностики нарушений ритма сердца и возможной ишемии у больных с АГ на фоне БА вне зависимости от степени тяжести бронхообструктивного синдрома.

Для ранней диагностики значимых структурно-функциональных изменений миокарда рекомендуем проводить ежегодное ЭХО-КС пациентам с сочетанием АГ и БА со средней и тяжелой степенью тяжести бронхообструктивного синдрома.

Для коррекции структурно-функциональных изменений миокарда (кардиопротективной целью), уряжения ЧСС, а так же для регрессии сердечных эктопий рекомендуется включать в комплексную терапию ивабрадин пациентам с АГ в сочетании с БА.

С целью кардиопротективного эффекта антигипертензивного и пульс уряжающего, а также регрессии сердечных эктопий рекомендуется включать в комплексную терапию дилтиазем-ретард пациентам с АГ на фоне БА.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ-узел - атриовентрикулярный узел
АГ - артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
АК - антагонисты кальция
 β -АБ - β - адреноблокаторы
 β_2 -АМ - β_2 -адреномиметики
БА - бронхиальная астма
ВИРЛЖ - время изоволюметрического расслабления левого желудочка
ГКС - глюкокортикостероиды
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДН - дыхательная недостаточность
ЖЕЛ - жизненной емкости легких
ЖТ - желудочковая тахикардия
ЖЭ - желудочковая экстрасистолия
ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИГКС - ингаляционные кортикостероиды
ИМ - инфаркт миокарда
ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
КДО - конечный диастолический объем
КДР - конечный диастолический размер
КСР - конечного систолического размера
КСО - конечного систолического объема
ЛА - легочная артерия
ЛГ - легочная гипертензия
МЖП - межжелудочковая перегородка
МОС - максимальная объемная скорость выдоха
НЖЭ - наджелудочковая экстрасистолия

НРС - нарушения ритма сердца

ОТСЛЖ - относительная толщина стенки левого желудочка

ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПЖ - правый желудочек

ПСВ - пиковая скорость выдоха

ПЭП - пиковый экспираторный поток

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД - систолическое артериальное давление

САС - симпатoadреналовой системы

СД - сахарный диабет

СДЛА - среднее давление в легочной артерии

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССС - сердечно-сосудистая система

ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

ТПСПЖ - толщина передней стенки правого желудочка

ФВ - фракция выброса

ФВД - функции внешнего дыхания

ФК - функциональный класс

ФП - фибрилляция предсердий

ФР - фактор риска

ХЛС - хроническое легочное сердце

ХМ-ЭКГ - 24-часового мониторинга электрокардиографии по Холтеру

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ХС - холестерин

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ФЖЕЛ - форсированная (экспираторная) жизненная емкость легких

ЭХО-КС – эхокардиоскопия

GINA Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы

L-W – градация желудочковой экстрасистолии по Lown-Wolf

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акрамова, Э. Г. Сопутствующая кардиальная патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: диагностика и экономика / Э. Г. Акрамова, Р. Я. Хамитова // Терапевтический архив. – 2014. - № 3. – С. 24-27.
2. Аллергические заболевания и бронхиальная астма / Объединенный иммунологический форум // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7 (16). – № 2–3. – С. 213–225.
3. Архипов, В. В. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике / В. В. Архипов // Практическая пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 67–72.
4. Базуева, Е. В. Динамика смертности населения России: гендерный аспект / Е.В. Базуева // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2013. – Том 8. - №1. – С. 36-37.
5. Белевский, А. С. Современные принципы ведения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (по материалам GINA и GOLD пересмотра 2011г.) / под общ. ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2013. – 204 с.
6. Блащенко, К. В. Оценка распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы в Самарской области / К.В. Блащенко, М.В. Манжос, Е.С. Феденко, Т.И. Каганова // Российский аллергологический журнал. – 2012. - № 4. – С. 18-25.
7. Батожаргалова, Б. Ц. Бронхиальная астма у подростков в сельской местности Забайкальского края: динамика распространенности и гендерные различия / Б. Ц. Батожаргалова, Ю. Л. Мизерницкий // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2011. - № 2. - С. 66-68.
8. Биличенко, Т.Н. Смертность от болезней органов дыхания в 2014-2015 годах и пути ее снижения / Т. Н. Биличенко, Е. В. Быстрицкая, А. Г. Чучалин, С. З. Батын // Пульмонология. – 2016. - №4(26). - С. 291-297.

9. Вахидова, Д. М. Изменения центральной гемодинамики и сократительной функции сердца при тяжелом течении бронхиальной астмы / Д. М. Вахидова, А. М. Мурадов, А. В. Вахидов. // Военно-медицинский журнал. - 2008. - № 9 (329). - С.71–72.
10. Вахно, О. В. Особенности бронхиальной астмы легкого течения на современном этапе / О. В. Вахно, В. И. Купаев // Практическая медицина. – 2011. - № 3 (51). – С. 143-146.
11. Гаджиева, Т. А. Проблемы смертности от бронхиальной астмы в Республике Дагестан / Т. А. Гаджиева, Дж. Г. Хачиров, М. Т. Далхаева, З. А. Надирова // Пульмонология. – 2011. - № 1. – С. 65-69.
12. Галявич, А. С. Влияние антигипертензивных средств на некоторые гуморальные показатели функции эндотелия / А. С. Галявич, А. Р. Хамидуллина, Р. А. Галявич // Кардиология. – 2009. - № 5. – С.30-33.
13. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2015. – 148 с., ил.
14. Глухова, Т. С. Выявление предикторов развития сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией. Сборник тезисов и материалов Российского национального конгресса кардиологов / Т. С. Глухова - Екатеринбург, 2016. – С. 101.
15. Гриппи, М. А. Патопфизиология легких / М. А. Гриппи. – М. : Бином, 1997. – 315 с.
16. Девидовская, Е. И. Спирометрия сегодня: как использовать новые возможности и избежать старых ошибок / Е. И. Девидовская, И. А. Маничев, В.Г. Щербицкий // Медицина. – 2011. – № 1. – С. 76–79.
17. Дворецкий, Л. И. Артериальная гипертензия у больных с бронхообструктивным синдромом / Л. И. Дворецкий // РМЖ. - 2013. - № 11 (28). - С. 1576-1580.
18. Делорм, С. Руководство по ультразвуковой диагностике / С. Делорм. - М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 408 с.

19. Демко, И. А. Бронхиальная астма: клиничко-экономический аспект / И. А. Демко, И. П. Артюхов, М. М. Петрова // Врач. - 2015. – № 5. - С. 74-76.
20. Доля, Е. М. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой и при ее сочетании с артериальной гипертензией и эффективность медикаментозной коррекции : дис... канд. мед. наук : 14.01.11 / Доля Елена Михайловна. - Симф., 2005. – 178 с.
21. Евсюкова, Е. В. Методы исследования функции внешнего дыхания при патологии легких: учебно-методическое пособие / Е. В. Евсюкова. – СПб: Н-Л, 2014. – 32 с.
22. Ельцова, М. А. Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления у больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином / М. А. Ельцова, А. И. Чернявина, М. В. Суровцева, Н. А. Козиолова // Научная сессия ПГМА: Сб. материалов. – Пермь, 2009. – С. 13-14.
23. Ерофеева, С. Б. Место ивабрадина – первого If-ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / С. Б. Ерофеева, О. А. Манешина // Качественная клиническая практика. - 2006. - № 1. - С. 10-22.
24. Заикина, М. В. Бронхиальная астма у молодых мужчин: ранние изменения функционального состояния кардиореспираторной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Заикина Мария Васильевна. - Пермь, 2016. - 24 с.
25. Закирова, А. Н. Оценка эффективности лечения у пациентов с гипертонической болезнью. Сборник тезисов и материалов Российского национального конгресса кардиологов / А. Н. Закирова, И. Е. Николаева, Е. Р. Фахретдинова и др. - Екатеринбург, 2016. – С. 117-118.
26. Иванова, Е. В. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010-2012 гг / Е. В. Иванова, Т. Н. Биличенко, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. - №3(25). - С. 291-297.

27. Ильин, А. В. Современные методы диагностики бронхиальной астмы (обзор литературы) / А. В. Ильин // Бюллетень. – 2012. – Вып. 43. – С. 116–123.
28. Кароли, Н. А. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких с наличием и отсутствием ишемической болезни сердца / Н. А. Кароли, Г. Р. Долишняя, А. П. Ребров // Кардиология. – 2013. - № 7. – С. 56–61.
29. Кароли, Н. А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Consilium Medicum. – 2014. - № 3 (16). – С. 13-22.
30. Карпов, Ю. А. Программа АЛЬТЕРНАТИВА - исследование антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа / Ю. А. Карпов, А. Д. Деев // Кардиология. – 2008. - № 5. – С. 30-35.
31. Козиолова, Н. А. Выявление антиаритмического эффекта ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца с нарушениями ритма / Н. А. Козиолова, М. В. Суровцева, А. И. Чернявина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - № 10 (6). – С. 300.
32. Козиолова, Н. А. Оценка динамики суточного профиля и вариабельности артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином / Н. А. Козиолова, М. В. Суровцева, А. И. Чернявина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – №8 (5). – С. 661-666.
33. Козлова, Е. В. Влияние различных вариантов антигипертензивной терапии на течение коморбидной патологии у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, осложненной хронической сердечной недостаточностью [Электронный ресурс] / Е. В. Козлова, О. В. Масалкина //

Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 3. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru> 123-18792.

34. Козырев, А. Г. Клинико-функциональные и биохимические характеристики больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Козырев Андрей Геннадьевич – СПб., 2001. - 15с.
35. Макарова, Н.В. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT : методическое пособие / Н.В. Макарова. - СПб.: Политехника-сервис, 2012. – 178 с.
36. Максимов, М. Л. Клинико-фармакологические подходы к регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек: автореферат дис. ... д-ра. мед. наук : 14.03.06,14.01.04 / Максимов Максим Леонидович. – М., 2011. - 48с.
37. Малых, С. В. Клинико-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможность и их медикаментозной коррекции : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Малых Светлана Владимировна. - Пермь, 2005. - 133 с.
38. Манойлов, А. Е. Диагностика, прогноз, мониторинг кардиальных осложнений артериальной гипертензии / А. Е. Манойлов // Кардиология. - 2016. - № 11. - С. 38-42.
39. Минушкина, Л. О. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: особенности лерканидипина / Л. О. Минушкина // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 2 (118). – С. 110–114.
40. Мухарлямов, Н. М. Системная артериальная гипертензия и заболевания легких / Н. М. Мухарлямов // Тер. Архив. - 1983. - №1(55). – С. 54-60.
41. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / предс. Л. М. Макаров и др. – М. : Российское кардиологическое общество, 2013. – 198с.

42. Ненашева, Н. М. GINA 2014: обзор некоторых основных изменений / Н. М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2014. - № 3. - С. 2-14.
43. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / под редакцией: В.Ю. Мареева, Ф.Т. Агеева, Г. П. Арутюнова и др. // Сердечная недостаточность. – 2013. - № 2 (8). - С.1–94.
44. Овсянников, Н. В. Анализ показателей заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы среди населения Омской области / Н. В. Овсянников, В. А. Ляпин, Н. С. Антонов и др. // Пульмонология. – 2012. - № 1. – С. 78-81.
45. Оганов, Р. Г. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. / Р. Г. Оганов, Т. Н. Тимофеева, И. Е. Колтунов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - № 10 (1). – С. 9–13.
46. Пахомя Н. С. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда у больных бронхиальной астмой с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией / Пахомя Н.С., Урясьев О. М. // Земский врач. - 2015. - №1(25). - С. 28-30.
47. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / под редакцией: д.м.н., проф. Ю. А. Васюка // Российский кардиологический журнал. – 2012. – приложение 1, № 3 (95). – С. 1-28.
48. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC. Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 1 (105). – С. 7-94.
49. Рощина, А. А. Артериальная гипертония у больных бронхиальной астмой: клинико-функциональные взаимоотношения и возможности медикаментозной коррекции: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Рощина Анна Алексеевна. - Саратов, 2011. - 175 с.

50. Рыбакова, М. К. Эхокардиография в таблицах и схемах. Настольный справочник / М. К. Рыбакова, В. В. Митьков. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательский дом Видар-М, 2011. – 288 с.
51. Рябова, А. Ю. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как возможное звено патогенеза ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой / А. Ю. Рябова, М. М. Кириллов, Т. Г. Шаповалова и др. // Аллергология и иммунология. - 2007. - № 3 (8). - С.242.
52. Рябова, А. Ю. Особенности ремоделировании сердца у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.43 / Рябова Анна Юрьевна. – СПб., 2008. - 39 с.
53. Рябова, А. Ю. Прогнозирование ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой / А. Ю. Рябова, Т. Г. Шаповалова, М. М. Шашкина и др. // Врач-аспирант. – 2013. – № 2.3 (57). – С. 490-496.
54. Свищенко, Е. П. Артериальная гипертензия: практическое руководство / Е. П. Свищенко, В. Н. Коваленко. – Киев : Морион, 2012. - 527 с.
55. Синопальников, А. И. Патология мелких дыхательных путей и бронхиальная астма: от нюансов патогенеза к оптимизации фармакотерапии / А. И. Синопальников, Ю. Г. Белоцерковская // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – № 21 (5). – С. 17-24.
56. Собко, Е. А. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и механизмов системного воспаления в ремоделировании левых отделов сердца у больных бронхиальной астмой / Е. А. Собко, А. Ю. Крапошина, Н. Г. Рязанова и др. // Клиническая медицина. – 2014. - № 11. – С. 43-48.
57. Соловьева, И. А. Ранняя диагностика и математическая модель прогнозирования ремоделирования сердца у больных атопической бронхиальной астмой / И. А. Соловьева, Е. А. Собко, И. В. Демко и др. // Кардиология. – 2016. - № 4. – С. 64-65.
58. Соловьева, И. А. Структурно-функциональное состояние миокарда правого желудочка у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого

- течения / И. А. Соловьева, Е. А. Собко, А. Ю. Крапошина и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. - № 2. – С. 42-47.
59. Спичкина, В. Л. Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Спичкина Валерия Львовна. – Рязань, 2007. - 24 с.
60. Суровцева, М. В. Влияние ивабрадина на диастолическую дисфункцию левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сборник тезисов и материалов Российского национального конгресса кардиологов / М. В. Суровцева, А. И. Чернявина, М. А. Ельцова, Н. А. Козиолова – М., 2009. – С. 349.
61. Суровцева, М. В. Оценка динамики суточного профиля и вариабельности артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином / М. В. Суровцева, Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8 (5). - С. 661-666.
62. Тарловская, Е. И. Бета-адреноблокаторы и пульсурежающая терапия: взгляд практического врача / Е. И. Тарловская // Сердце. – 2014. - № 6. - С. 383-388.
63. Туев, А. В. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно – сосудистая система / А. В. Туев, В. Ю. Мишланов. – Пермь : Пресстайм, 2008. – 184 с.
64. Федосеев, Г. Б. Многоликая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, М. А. Петрова. – Спб. : Нордмедиздат. 2011. – 344 с.
65. Франгулян, Р. Р. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Р. Р. Франгулян // Клиническая медицина. - 2000. - № 10. – С. 18–20.
66. Фроленкова Л.А. Коронарный риск и особенности течения ишемической болезни сердца на фоне бронхиальной астмы в условиях севера : дис.

- ...канд.мед.наук : 14.00.06 / Фроленкова Людмила Анатольевна. – Томск, 2009. – 190 с.
- 67.Хофер, М. Ультразвуковая диагностика. Базовый курс / М. Хофер. - 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицинская Литература, 2013. - 128 с.
- 68.Шальнова, С. А. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Р. Г. Оганов и др. // Кардиология. - 2005. - № 10. - С. 45-50.
- 69.Чазов, Е. И. Руководство по артериальной гипертензии / Е. И. Чазов, И. Е. Чазова. - М. : Медиа Медика, 2012. - 734 с.
- 70.Чазова, И. Е. Легочная гипертензия / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк. - М. : Практика, 2015. - 928 с.
- 71.Чичерина, Е. Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести / Е. Н. Чичерина, В. В. Шипицына // Проблемы туберкулеза и болезни легких. - 2003. - № 8.- С. 25-28.
- 72.Чичерина, Е. Н. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой / Е. Н. Чичерина, В. В. Шипицына, С. В. Малых // Пульмонология. - 2003. - № 6. - С. 97-102.
- 73.Чучалин, А.Г. Пульмонология 2-е изд. / А.Г. Чучалин. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. – 336 с.
- 74.Шалашова, Е. А. Диагностика ранних изменений функционального состояния кардиореспираторной системы у больных с бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Шалашова Елена Анатольевна. - Ульяновск, 2006. - 24 с.
- 75.Шапиро, К. И. Показатели здоровья населения Российской Федерации в первом десятилетии XXI века (2001-2010гг) / К. И. Шапиро, С. Ю. Ломаков, Р. Х. Ягудин и др. // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. - № 1 (7). – С. 23-24.

76. Шипицына, В. В. Ремоделирование и диастолическая функция миокарда у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести. Сборник тезисов и материалов 5-го Российского научного форума / В. В. Шипицына, Е. Н. Чичерина, С. В. Малых – М., 2003. – С. 198.
77. Яковлева, О. А. Коморбидность бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и сердечно – сосудистой патологии [Электронный ресурс] / О. А. Яковлева, А. О. Жамба, Ю. В. Мазур // Рациональная фармакотерапия. – 2008. - № 1 (6). - Режим доступа: <http://rpht.com.ua/ru-issue-article73> (дата обращения 21.02.2017).
78. Alehagen, U. The risk of cardiovascular death in elderly patients with possible heart failure. Results from a 6-year follow-up of a Swedish primary care population / U. Alehagen, G. Lindstedt, L. Levin et al. // *Int J Cardiol.* - 2005. - Vol. 100, № 1. - P. 17-27.
79. Antonelli, R. Cardiac arrhythmia and left ventricular function in respiratory from chronic bronchobstructive syndrome / R. Antonelli, R. Ristelli, L. Fuso et al. // *Chest.* - 2007. - Vol. 97. - P. 1092-1097.
80. Badesch, D. B. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension / D. B. Badesch, H. C. Champion, M. A. Sanchez et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2009. - 54 (1 Suppl). – P. 55.
81. Badesch, D. B. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension / D. B. Badesch, S. H. Abman, G. S. Ahearn et al. // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 35S-62S.
82. Barochia, A.V. Serum apolipoprotein A-1 and large high-density lipoprotein particles are positively correlated with FEV1 in atopic asthma / A.V. Barochia, M. Kaler, R.A. Cuento et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2015 May. – Vol. 191, № 9. – P. 990-1000.
83. Benezet-Mazuecos, J. Long-term outcomes of ivabradine in inappropriate sinus tachycardia patients: appropriate efficacy or inappropriate patients / J. Benezet-Mazuecos, J. M. Rubio, J. Farre et al. // *PACE.* – 2013. - Vol. 36. – P. 830–836.

84. Buder, M. M. Cor pulmonale: An overview / M. M. Buder, A. C. Arroliga, H. P. Wiedemann et al. // *Swmin. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 233-243.
85. Calo, L. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia / L. Calo, M. Rebecchi, A. Sette et al. // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7. – P. 1318–1323.
86. Cappato, R. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebocontrolled, double-blind, crossover evaluation / R. Cappato, S. Castelvechchio, C. Ricci et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2012. - Vol. 60. – P. 1323–1329.
87. Cazzola, M. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs / M. Cazzola, A. Segreti, L. Calzetta et al. // *Curr Opin Pulm Med.* - 2013 Jan. - Vol. 19, № 1. – P. 36-41.
88. Cazzola, M. The pharmacologic treatment of uncomplicated hypertension in patients with airway dysfunction / M. Cazzola, P. Noschese, G. D`Amato et al. // *Chest.* - 2012 Jan. - Vol. 121, № 1. - P. 230–241.
89. Chan, W. L. The association of asthma and atrial fibrillation-a nationwide population-based nested case-control study / W. L. Chan, K. P. Yang, T. F. Chao et al. // *Int J Cardiol.* - 2014 Sep. - Vol. 176, № 2. – P. 464-469.
90. Chang, K. The beneficial effect of statins on asthma exacerbations: another point of view / K. Chang, J. L. Shin // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2014. - Vol. 190, № 1. - P. 118-119.
91. Cocco G. Comparison between ivabradine and low-dose digoxin in the therapy of diastolic heart failure with preserved left ventricular systolic dysfunction / G. Cocco, P. Jerie // *Clin Pract.* – 2013. - № 3. - P 29.
92. Colin, P. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise / P. Colin, B. Ghalen, X. Monnet et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2003. - Vol. 284, - P. 676-682.
93. Custodis, F. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient

- mice / F. Custodis, M. Baumhakel, N. Schlimmer et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 18. – P. 2377–2387.
94. DiFrancesco, D. Funny channel gene mutations associated with arrhythmias / D. DiFrancesco // *J Physiol*. – 2013 Sep. – Vol. 591, № 17. – P. 4117-4124.
95. DiFrancesco, D. Heart rate lowering by specific and selective If current inhibition with ivabradine / D. DiFrancesco, A. J. Camm // *Drugs*. – 2004. – Vol. 64, № 16. – P. 1757-1765.
96. Di Franco, A. Beta-blockers and ivabradine in chronic heart failure: from clinical trials to clinical practice / A. Di Franco, F. M. Sarullo, Y. Salerno et al. // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2014. - № 14. – P. 101–110.
97. Dogra, S. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians / S. Dogra, C. I. Arden, J. Baker // *J. Asthma*. – 2007. – Vol. 44. – P. 849–854.
98. Dokainish, H. Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function / H. Dokainish // *Curr Opin Cardiol*. - 2004. - Vol. 19. - № 5. - P. 437-441.
99. Drouin, A. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice / A. Drouin, M. E. Gendron, E. Thorin et al. // *Br J Pharmacol*. – 2008. – Vol. 154, № 4. – P. 749–757.
100. Elliot, J. G. Distribution of airway smooth muscle remodeling in asthma: Relation to airway inflammation / J. G. Elliot, R. L. Jones, M. J. Abramson et al. // *Respirology*. – 2015. – Vol. 20. - P. 66-72.
101. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 2014 / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *Russ J Cardiol*. - 2014. - № 1. - P. 7-94.
102. Fox, K. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox, I. Ford, P. G. Steg et al. // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 807–816.

103. Gaine, S. Pulmonary Hypertension / S. Gaine // JAMA. – 2000. - Vol. 284. - P. 3160-3168.
104. Garcia-Araujo, A. S. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma / A. S. Garcia-Araujo, V. A. Pires, Di Lorenzo et al. // J Asthma. - 2015 Apr. – Vol. 52, № 3. – P. 246-253.
105. Goyal, V. K. Management of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine in a renal transplant recipient / V. K. Goyal, S. Godara, T. C. Sadasukhi et al. // Drug Discov Ther. – 2014. – Vol. 8. – P. 132–133.
106. FitzGerald J. M. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention / J. M. FitzGerald, E. D. Bateman, L-P. Boulet et al. // - 2016. - Available at: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_16.pdf.
107. Galiè, N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galiè, M. Humbert, J-L. Vachiery et. al. // Eur Heart J. - 2015. - Available at: <http://www.doi:10.1093/eurheartj/ehv317>.
108. Gorecha, D. Cardiac arrhythmias in chronic bronchobstructive syndrome // D. Gorecha // Monaldi Arch. Chest. Dis. – 2013. – Vol. 52. - № 3. – P. 278-281.
109. Gupta, J. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma patients / J. Gupta, A. Dube, V. Singh, R. et al. // Indian J Physiol Pharmacol. - 2012 Oct. – Vol. 56, № 4. - P. 330-336.
110. Holems, J. H. Three-dimensional imaging of ventilation dynamics in asthmatics using multi-echo projection acquisition with constrained reconstruction / J. H. Holems, R. L. O' Halloran, E. K. Brodsky et al. // Magn. Reson. Med. – 2009. – Vol. 62, № 6. – P. 1543–1556.
111. Kaplinsky, E. Efficacy of ivabradine in four patients with inappropriate sinus tachycardia: a three month-long experience based on electrocardiographic, Holter monitoring, exercise tolerance and quality of life assessments / E. Kaplinsky, F. P. Comes, L. S. Urono et al. // Cardiol J. – 2010. – Vol. 17. – P. 166–171.

112. Katholi, R. E. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patient with hypertension: update and practical application / R. E. Katholi, D. M. Couri // *International Journal of Hypertension*. - 2011. – Vol. 11. - Article ID 495349, P. 10.
113. Kroller-Schon, S. Differential effects of heart rate reduction with ivabradine in two models of endothelial dysfunction and oxidative stress / S. Kroller-Schon, E. Schulz, P. Wenzel et al. // *Basic Res Cardiol*. – 2011. - Vol. 106, № 6. – P. 1147–1158.
114. Lovic, D. How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients / D. Lovic, S. Erdin, A. Catakoğlu // *Anadolu Kardiol Derg*. – 2014. – Vol. 14, № 40 – P. 389–395.
115. Mackiewicz, U. Ivabradine protects against ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction in the rat / U. Mackiewicz, J. Y. Gerges, S. Chu // *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. – 2015, - № 4. – P. 5–348.
116. Mancia, G. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *J Hypertens*. - 2013 Jul. – Vol 31, № 7. – P. 1281-1357.
117. McDonald, C. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome / C. McDonald, J. J. Frith, J. L. Newton // *Europace*. – 2011. – Vol. 13. – P. 427–430.
118. Musini, V. M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension / V. M. Musini // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. - Vol. 5. – CD 003824.
119. Nedogoda, S. Indapamide SR versus hydrochlorthazide for the treatment of systolic hypertension in older people / Nedogoda, S. // *European Heart Journal*. - 2005. - Vol. 26. - P. 612.
120. Okin, P. M. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in

- Hypertension (LIFE) Study / P. M. Okin, R. B. Devereux, S. Jern et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 684–690.
121. Oliphant, C. S. Ivabradine: A Review of Labeled and Off-Label Uses / Oliphant, C. S., Ryan E., Oluwaseyi B. et al. // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2016 Oct. – Vol. 16, № 5. – P. 337–347.
122. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension / V.V. McLaughlin, K.W. Presberg, R.L. Doyle et al. // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – P. 78S-92S.
123. Schulze, V. Ivabradine as an alternative therapeutic trial in the therapy of inappropriate sinus tachycardia: a case report / V. Schulze, S. Steiner, M. Hennersdorf et al. // *Cardiology*. – 2008. – Vol. 110. – P. 206–208.
124. Settle, A. Efficacy of ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction / A. Settle, A. Martino, E. Liroy, L. Calo // *J Cardiovasc Electrophysiol*. - 2010. – Vol. 21. – P. 815–817.
125. Sheldon, R. S. Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope / R. S. Sheldon, B. P. II Grubb, B. Olshansky et al. // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12. – P. 41–63.
126. Slama, M. Diastolic dysfunction in hypertension / M. Slama, D. Susie, J. Varagic et al. // *Curr Opin Cardiol*. - 2002. - Vol. 17, № 4. - P. 368-373.
127. Speranza, L. The biological effects of ivabradine in cardiovascular disease / L. Speranza, S. Franceschelli, G. Riccioni et al. // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17. – P. 4924–4935.
128. Surovtseva, M. Changes of markers for sudden cardiac death in patients with arterial hypertension and coronary artery disease during ivabradine therapy / M. Surovtseva, A. Chernyavina, M. Eltsova // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29. – P. 559.
129. Swedberg, K. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Behm et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 875–885.

130. Tardif, J. C. Absence of rebound phenomenon after abrupt discontinuation of ivabradine, a new selective with coronary artery disease / J. C. Tardif, K. Fox, M. Tendera et al. // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 23. – P. 2529–2536.
131. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1318–1327.
132. Weidmann, P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomized double-blind studies / P. Weidmann // *Drug Saf.* – 2001. – Vol. 24, № 15. – P. 1155–1165.
133. Weitzenblum, E. Chronic cor pulmonale / E. Weitzenblum // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 225–230.
134. Zedan, M. Clinical asthma phenotypes: is there an impact on myocardial performance? / M. Zedan, G. A. Alsavah, M. M. El-Assmy et al. // *Echocardiography.* – 2012. - Vol. 29, №5. – P. 528-534.