

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ИЛЬИНА

Элла Андреевна

**СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКИХ ШИРОТ.
ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ.**

**Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Лещенко И.В.

Екатеринбург – 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ.....		
Глава 1.	ОСОБЕННОСТИ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ТЕРРИТОРИЙ ВЫСОКИХ ШИРОТ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	
1.1.	Климато-экологическая характеристика высоких широт РФ и его многолетнее влияние на течение бронхиальной астмы и артериальной гипертензии...	
1.2.	Современный взгляд на течение бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией в условиях высоких широт и ее медико-социальное значение в современном обществе.....	
1.3.	Безопасность кардиоселективных бета-адреноблокаторов для лечения кардиоваскулярной патологии у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких.....	
Глава 2.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1.	Общая характеристика групп больных.....	
2.2.	Методы исследования.....	
Глава 3.	КЛИМАТО-ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРРИТОРИЙ ВЫСОКИХ ШИРОТ И ОЦЕНКА МНОГОЛЕТНЕГО ВЛИЯНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ	

БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ
(НА ПРИМЕРЕ Г. СУРГУТ)

- 3.1. Климато-экологическая характеристика региона (на примере г. Сургута).....
- 3.2. Многолетнее влияние климата на заболеваемость бронхиальной астмой и артериальной гипертензией на протяжении последних 10 лет.....
- 3.3. Системный анализ показателей заболеваемости бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией в зависимости от климатических условий.....
.....
- 3.4. Оценка эффективности применения препарата монтелукаст в лечении больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов.
.....
- 3.5. Динамика показателей продуктов перекисного окисления липидов, антиоксидантных ферментов и цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов на фоне применения препарата монтелукаст в условиях высоких
- 3.6 широт.....
Системный анализ показателей продуктов перекисного окисления липидов, антиоксидантных ферментов и цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой с холодовой

гиперреактивностью бронхов на фоне применения препарата монтелукаст в условиях высоких широт.....

Резюме.....

Глава 4.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И СМАД У БОЛЬНЫХ БА В СОЧЕТАНИИ С АГ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

- 4.1. Динамика структурно-функциональных показателей левых камер сердца у больных БА ассоциированной с АГ на фоне различных схем базисной терапии
- 4.2. Показатели функции внешнего дыхания у больных БА в сочетании с АГ на фоне применения различных ингаляционных глюкокортикостероидов и различной гипотензивной терапии...

Резюме

Глава 5.

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ БА И БА В СОЧЕТАНИИ С АГ (НА ПРИМЕРЕ ХМАО-ЮГРА) И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКИХ ШИРОТ.

- 5.1. Социально-гигиеническая характеристика больных БА и БА в сочетании с АГ (на примере

	ХМАО-Югра).....

5.2.	Фармакоэкономический анализ лечения пациентов БА, в условиях высоких широт.....
5.3.	Фармакоэкономический анализ БА в сочетании с АГ в условиях высоких широт.....
	Резюме
Глава 6.	ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БА И БА В СОЧЕТАНИИ С АГ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНОЙ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКОЙ И ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ
6.1.	Исследование качества жизни больных БА и БА в сочетании с АГ в зависимости от типа гипотензивной и противоастматической терапии. Резюме
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ
	ВЫВОДЫ.....
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
	ПРИЛОЖЕНИЯ

СОКРАЩЕНИЙ СПИСОК

АГ - артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛП – антилейкотриеновые препараты

АЛР – антилейкотриеновые рецепторы

АП – астматический приступ

БА – бронхиальная астма

БАБ – бета-адреноблокаторы

БКК – блокатор кальциевых каналов

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВСО₂А – весовое содержание кислорода в атмосферном воздухе

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКС – глюкокортикостероиды

ГТП – глутатионпероксидаза

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИДТ – индекс дискомфортных теплопотерь

КЖ – качество жизни

ЛА – легочная артерия

ЛС – лекарственные средства

ОМС – обязательное медицинское страхование

ОФВ – объем форсированного выдоха

ПДК – предельно допустимая концентрация

ПОЛ – перекисное окисление липидов

САД – систолическое артериальное давление

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СМП – скорая медицинская помощь

СОД – супероксиддисмутаза

СЭ – стоимость-эффективность

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ХГРБ – холодовая гиперреактивность бронхов

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭХОКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма – хроническое заболевание, являющееся серьезной социально-экономической проблемой общества, как в РФ, так и во все мире. Высокая распространенность и гиподиагностика астмы, ее социально-экономическое влияние на жизнь общества и каждого пациента, обуславливают необходимость постоянного обновления знаний врачей-специалистов: аллерголога-иммунолога, пульмонолога, а также врачей общей практики – основных принципов диагностики и лечения БА [44, 45, 171, 242]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении данного заболевания, во многих странах наблюдается неуклонный рост, как инвалидности, так и смертности при БА. Например, в Великобритании смертность среди взрослого населения за счет БА увеличилась в 7 раз, В РФ в 2 раза, в Европе в 3 раза [242, 170].

Рассматривая распространенность артериальной гипертензии (АГ) важно отметить, что данное заболевание достаточно распространено среди взрослого населения многих стран. Артериальная гипертензия является причиной инвалидности и высокой смертности и достаточно серьезной социально-экономической проблемой в мире. Изучая данные многих исследований можно отметить, что сочетание БА с АГ наблюдается примерно у 35% больных [119, 98, 61]. Но, несмотря на столь частое сочетание БА с АГ, на сегодняшний день нет общей точки зрения на лечение данных пациентов. Многие вопросы остаются дискуссионными, литературные данные достаточно противоречивы.

На основании отчетов Департамента здравоохранения ХМАО-Югры сердечно-сосудистые заболевания и болезни органов дыхания занимают ведущее место в регионе среди взрослого населения. Поэтому, поднимаемая проблема особенностей диагностики и лечения, больных БА и БА в сочетании с АГ в условиях высоких широт актуальна и затрагивает серьезные социально-экономические проблемы региона.

Многие исследования свидетельствуют о том, что для северян характерно достаточно быстрое формирование пограничной легочной гипертензии на фоне артериальной гипертензии. Все это в большей степени объяснимо длительным воздействием суровых климатических условий. Точно установлено, что диастолическая дисфункция левых отделов сердца приводит к дестабилизации компенсаторных возможностей регуляции легочной гемодинамики. За сравнительно короткое время вовлекаются правые отделы сердца в процесс развития сердечной недостаточности.

Сохраняют свою актуальность вопросы выбора бронхолитических и гипотензивных препаратов для лечения больных БА в сочетании с АГ в условиях высоких широт.

Говоря о медико-социальном значении как БА, так и АГ мы поднимаем проблему двух наиболее часто встречаемых в практике врача-интерниста заболеваний, которые приводят к снижению качества жизни пациентов, потери трудоспособности и высокой инвалидности в трудоспособном возрасте. Экономические затраты на лечение подобного рода больных достаточно велики и значимы как для региона высоких широт, так и для государства в целом.

Цель исследования

Разработать научно обоснованную концепцию ведения больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией позволяющую оптимизировать амбулаторную помощь в условиях высоких широт.

Задачи исследования:

1. Дать характеристику климатическим и этиологическим факторам территорий высоких широт, оказывающих многолетнее влияние на течение бронхиальной астмы и бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией.
2. Оценить уровень провоспалительных цитокинов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов.
3. Оптимизировать методы лечения больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов и дать оценку эффективности применения антилейкотриеновых препаратов в сочетании с ингаляционными ГКС и бета-2-агонистами длительного действия у данной категории больных.
4. На основании анализа результатов суточного мониторинга артериального давления и внутрисердечной гемодинамики, оценить возможность применения и эффективность высокоселективных бета-блокаторов у больных бронхиальной астмой ассоциированной с артериальной гипертензией..
5. Дать оценку эффективности применения в качестве гипотензивной схемы лечения фиксированной комбинации амлодипин/валсартан/гипотиазид у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией.
6. Провести фармакоэкономический анализ оптимизированных схем лечения пациентов бронхиальной астмой и бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией в ХМАО-Югре на примере г. Сургут.
7. Оценить изменения показателей качества жизни у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов и бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией в результате применения оптимизированных схем лечения.

Научная новизна**Впервые:**

1. Представлен анализ многолетнего влияния климатических и экологических факторов на течение бронхиальной астмы и бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией в условиях высоких широт.
2. Определены особенности цитокинового профиля и эффективность антилейкотриеновых препаратов в сочетании с ингаляционными ГКС у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью в условиях высоких широт.
3. Оптимизированы методы лечения у больных бронхиальной астмой ассоциированной с артериальной гипертензией, проживающих в условиях высоких широт.
4. Проведен фармакоэкономический анализ эффективности предлагаемых схем лечения пациентов бронхиальной астмой и бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией в ХМАО-Югре на примере г. Сургут.
5. Дана оценка изменений показателей качества жизни больных бронхиальной астмой и бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией под влиянием оптимизированной схемы лечения.

Практическая значимость работы:

1. Оптимизированные схемы лечения больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью и бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией могут быть использованы в практической деятельности врачей стационаров и поликлиник в условиях высоких широт различных регионах Российской Федерации.
2. Предлагаемые схемы лечения сокращают расходы регионального бюджета на лечение больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией, что позволяет перераспределить средства на профилактику и реабилитацию данной категории больных.
3. Разработанная региональная программа лечения больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью и бронхиальной

астмой в сочетании с артериальной гипертензией в условиях высоких широт, представляет модель для северных регионов Российской Федерации.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Неблагоприятные климатические и экологические условия территорий высоких широт определяют особенности течения бронхиальной астмы и бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией.

2. У больных бронхиальной астмой средней тяжести с холодовой гиперреактивностью бронхов для нормализации показателей медиаторов воспаления и контроля заболевания требуется дополнительное включение антилейкотриеновых препаратов к комбинации ингаляционных ГКС и бета-2-агонистов длительного действия.

Назначение высокоселективных бета-блокаторов и фиксированной комбинации амлодипин/валсартан/гипотиазид больным бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией уменьшает гипертрофию миокарда и дилатацию левого желудочка, снижает значения конечно-систолического миокардиального стресса.

3. Предлагаемые схемы лечения больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов и бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией позволяют снизить материальные затраты.

4. Использование оптимизированных схем лечения повышает качество жизни у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов и бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией.

Апробация работы

Результаты работы представлены на научной Проблемной комиссии по внутренним болезням ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России (26.09.2012), на конференциях международного, Всероссийского и регионального уровней. Полученные результаты опубликованы в материалах и доложены на 19, 20, 21

и 22-м Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва 2009, 2010, 2012; Уфа 2011), на XIII Всероссийском Конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2009), на IV Съезде кардиологов Уральского федерального округа «От первичной профилактики – к высоким технологиям» (Ханты-Мансийск, 2009), на III научной конференции «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 2010).

Внедрение результатов исследования

1. Внедрены оптимизированные методы лечения больных бронхиальной астмой с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов и бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией в лечебную практику Сургутской окружной клинической больницы и лечебно-профилактических учреждений города Сургут и Сургутского района.
2. Оптимизированные методы лечения и диагностики бронхиальной астмы и бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией в условиях высоких широт включены в дидактический процесс на кафедре госпитальной терапии медицинского института Сургутского государственного университета.
3. Полученные результаты медико-социального значения бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, методы реабилитации данной категории больных включены в учебный процесс на кафедре социальной работы, социальной медицины и реабилитации Российского государственного социального университета (филиал в Сургуте).

Глава 1

ОСОБЕННОСТИ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ТЕРРИТОРИЙ ВЫСОКИХ ШИРОТ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

1.1. Климато-экологическая характеристика высоких широт РФ и его многолетнее влияние на течение бронхиальной астмы и артериальной гипертензии

Актуальность исследования определяется значительной долей северных территорий в Российской Федерации (64%), широкомасштабным индустриальным их освоением, возросшей миграцией населения из южных регионов. Дыхательные пути являются своеобразным органом-мишенью комплексного климатического воздействия, в частности, сверхнизких температур, экологических условий Севера, поэтому естественен повышенный интерес к состоянию аппарата внешнего дыхания жителей высоких широт. Вместе с тем, критерии которые характеризуют адаптивные, дезадаптивные изменения в организме в экстремальных климато-экологических условиях высоких широт не разработаны. Нередко анализ климата Севера проводится с позиции общей климатологии, с учетом только средних значений погодных факторов, а не для медицинских целей.

Специфика сибирских регионов, экстремальность местных природных условий и особенности расположения здесь предприятий, в том числе нефтегазодобывающей промышленности, не позволяют механически переносить опыт соответствующих мероприятий по профилактике, лечению БА накопленный в европейской части страны. Проблема этих заболеваний должна быть одной из первых современного здравоохранения.

Комплексное воздействие на организм неблагоприятных климато-географических и вредных производственно-экологических факторов вызывает существенное увеличение показателей заболеваемости и смертности населения, проживающего в районах интенсивной промышленной деятельности на Крайнем Севере, причем при более низких, чем в других климатических районах, уровнях загрязненности атмосферного воздуха [6, 5, 145, 194].

Это указывает на неблагоприятное воздействие климатических факторов на человеческий организм в холодных регионах, где усиливается так же и отрицательное влияние производственных процессов. При этом мутагенность городского атмосферного воздуха непосредственно связана с концентрацией оксида углерода, оксидов азота и обратно пропорциональна температуре [145]. В настоящее время от 5 до 10% химических соединений, используемых человеком в хозяйственной деятельности, являются мутагенами.

Сегодня мы рассматриваем паренхиму легких у жителей высоких широт как орган-мишень в отношении воздействия на них холода. Бронхолегочная система, слизистая оболочка дыхательных путей в условиях Крайнего Севера подвергаются прямому повреждающему действию переохлаждения. В результате даже кратких эпизодов дыхания холодным воздухом, происходит формирование так называемой «северной пневмопатии» с повышенным риском развития хронических неспецифических заболеваний легких.

В условиях высоких широт (севернее 60-ой параллели) значительная функциональная нагрузка на организм, в частности дыхательную систему, формирует клинко-функциональную дезадаптацию у практически здоровых людей, способствует росту заболеваемости острыми болезнями органов дыхания.

Для некоренных северян характерны раннее возникновение, быстрое прогрессирование хронической патологии, рост доклинических форм, вследствие недостаточности репаративных механизмов по типу несовершенной защиты. Преобладание болезней органов дыхания в общей заболеваемости обусловлено вторичным иммунодефицитом, склонностью к склерозированию бронхов [5, 119].

Поэтому в экстремальных условиях высоких широт у пришлого населения происходит значительно быстрее формирование ХОБЛ с выраженным снижением (по сравнению со средними широтами) функциональных резервов дыхания, резистентности организма и качества жизни. Первое место в заболеваемости на Севере занимают болезни органов дыхания, а число острых и хронических бронхолегочных заболеваний у жителей превышает в 2-3 раза их частоту в европейских районах страны [135, 27].

Можно выявить особенности течения как БА, так и АГ у северян (в отличие от таковых у больных средних широт) в относительно быстром формировании хронической дыхательной недостаточности. Морфологической основой этих клинических особенностей считают значительные нарушения реснитчатого эпителия с альтерацией реснитчатых клеток, большую степень фиброзных изменений в легких, связь развития бронхообструктивного синдрома с рефрактерным к лечению бронхомукостазом. Бронхиальную астму необходимо рассматривать как экологически зависимое заболевание. Многие факторы риска возникновения «средовых» преморбидных состояний БА не установлены и не изучены. Частота рецидивов БА у жителей урбанизированных северных территорий

зависит от сочетанного влияния экстремального климата и высокого фонового загрязнения воздушного бассейна продуктами сгорания топлива, нефте- и газодобычи. Опубликованы единичные работы, в которых проанализированы данные медико-экологического мониторинга конкретных территорий урбанизированного Севера.

Врачебная практика показала, что лечение БА с легочной гипертензией до сих пор остается трудным и недостаточно эффективным процессом, а на стадии правожелудочковой недостаточности кровообращения и бесперспективным. Наряду с развивающейся нагрузкой правого желудочка при БА в сочетании с АГ наблюдается длительная гипоксия, интоксикация, иммунные и аллергические расстройства, которые могут приводить к поражению не только правых отделов, но и сердца в целом [22, 36, 61, 98].

Известно, что большая часть территории РФ относится к Северу, на которой проживают 2/3 населения РФ и сосредоточено 3/4 промышленных предприятий. В то же время, изменение климато-экологических условий является одним из пусковых факторов возникновения или обострения БА и АГ [145, 5].

Частота рецидивов БА и АГ у жителей северной урбанизированной территории зависит от комбинации холодной, жесткой погоды и высокого фонового загрязнения воздушного бассейна диоксидом азота, фенолом и формальдегидом при повышенной техногенной нагрузке жилых зон оксидом углерода. Не только заболеваемость в целом, но и ее структура, как среди пришлого, так и коренного населения на Севере существенно отличается от таковой в средней полосе. Установлено, что на Севере первое место при ранжировании заболеваемости, как мужчин, так и женщин занимают болезни органов дыхания. Ряд авторов считают, что различия в уровне пульмонологической заболеваемости во многом зависят от последствий: снижения резервов здоровья климато-географических условий региона и тех факторов среды обитания, которые определяют экстремальность данной территории [101, 127, 206, 272].

Анализ многочисленных исследований, по теме климато-экологического влияния экстремальных погодных-климатических и вредных техногенных факторов на возникновение и течение БА в условиях урбанизированного Севера, доказывает актуальность изучаемой проблемы. Вместе с тем, такие климато-экологические факторы на Севере, как индексы внутрисуточной, межсуточной атипичной флюктуации температуры, атмосферного давления, дискомфорта, теплотерь, изменчивости весового содержания O_2 в атмосферном воздухе, индекс загрязнения атмосферы, и их патогенное действие на течение БА не изучены.

На сегодняшний день приведено достаточно большое количество примеров экологической «холодовой травмы» бронхолегочной системы. Холодовая гиперреактивность бронхов чаще формируется у пришлого населения в условиях высоких широт. В связи с этим, особенно актуальной становится разработка методов диагностики, лечения, диспансеризации и реабилитации больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов в условиях высоких широт. Согласно этому необходима разработка руководства по лечению, диагностике и реабилитации больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов в условиях высоких широт.

Бронхиальная астма в XXI веке остается серьёзной глобальной проблемой. Люди различных возрастов во всех странах мира подвержены данному хроническому заболеванию дыхательных путей, которое может быть тяжёлым и подчас смертельным [65, 129, 242]. Несмотря на значительный прогресс в лечении БА, данные литературы свидетельствуют о тенденции к увеличению заболеваемости, распространённости до 5-8%, утяжелению клинического течения, значительной смертности. В последнее десятилетие показатели летальности при БА даже увеличились.

Ежегодно в России около 4,5 тысяч человек умирает от тяжелого течения БА. Несмотря на постоянное увеличение арсенала противоастматических препаратов, и рекомендательных документов по

лечению БА все же не позволяют на практике достичь полного контроля над течением БА. Особенно неэффективно организована диспансеризация больных БА с холодовой гиперреактивностью бронхов и БА в сочетании с АГ в условиях высоких широт. В регионе отсутствуют пульмонологические центры способные в полном объеме оказывать пульмонологическую специализированную помощь населению с учетом климатических условий.

В литературе представлены многочисленные доказательства и свидетельства достоверной связи степени техногенного загрязнения урбанизированных территорий с аллергизацией населения, увеличением распространенности заболеваний органов дыхания [56, 171].

Сочетание АГ и бронхиальной обструкции встречается в 17-20 % случаев и нередко усиление бронхиальной обструкции у больных БА, что приводит к повышению АД, вплоть до развития гипертонических кризов, к увеличению нагрузки как на левые, так и на правые отделы сердца, к гипертрофии этих отделов, диастолической дисфункции, легочной гипертензии, поражению коронарных артерий и к безболевым ИБС, к эндотелиальной дисфункции, перераспределению кровотока в сосудистом русле легких; более быстрому развитию сердечной недостаточности рефрактерной к терапии [137, 119, 231, 260].

При этом метеоиндуцированные колебания АД являются проявлением дезадаптации организма к внешним воздействиям в результате нейрогуморального дисбаланса.

Биоклиматические условия проживания населения и экологический статус территории «высоких широт» определяется циклональной активностью, скоростью переноса загрязнённых воздушных масс (приложение рис №1-3). Приведённые на диаграмме характеристики указывают на преимущественный западный и восточный переносы воздушных масс. Интенсивность переноса определяется скоростью ветра. Как следует из представленных рисунков (приложение) более значительные скорости ветра преобладают в секторе Северо-Восток – Юго-Восток.

Одним из важных погоднo-климатических факторов, оказывающих так же негативное влияние на организм человека, является высокая изменчивость атмосферного давления. Диапазон суточных изменений давления составляет 10 – 25 мм рт. ст., при этом прослеживается его сезонная динамика с характерными областями высокого давления в зимний период. Данный факт является еще одним доказательством особенностей течения БА и АГ в условиях высоких широт и взаимоотношения течения данных двух патологических состояний.

1.2. Современный взгляд на течение бронхиальной астмы в сочетании с артериальной гипертензией в условиях высоких широт и ее медико-социальное значение в современном обществе

Рассматривая позиции современного определения бронхиальной астмы, то мы говорим о хроническом воспалительном заболевании дыхательных путей, характеризующееся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов. На сегодняшний день бронхиальная астма является одним из наиболее социально значимым заболеванием в мире. Так же бронхиальная астма занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваний органов дыхания. Об этом могут свидетельствовать данные проводимого мета-анализа в ВОЗ в 2009 году. По результатам данного исследования БА страдает около 6 % взрослого населения мира, что составляет около 300 млн. человек. Стоит отметить, что при этом сохраняется рост заболеваемости.

Если взять во внимание данные эпидемиологического исследования проводимого в РФ то можно сказать, что около 7 млн. человек (что составляет 10 % среди детей и 5 % среди взрослых) страдают БА. Основываясь на данные ВОЗ, ежегодно на лечение БА теряется около 15 млн. долларов США (DALY (Disability- djusted Life Year)- дословно «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»), что составляет 1% от общего всемирного ущерба от болезней. Так же известно, что от БА в мире умирает

около 250 000 человек в год и эта цифра, к сожалению, имеет тенденцию к росту [45, 56]. Поэтому вполне обоснованно мы можем говорить, что БА стала глобальной проблемой человечества в связи с неуклонным ростом как заболеваемости, так и смертности.

Большую роль в танатогенезе БА играют сердечно-сосудистые нарушения. Этому способствуют такие факторы, как нейрогуморальная активация, дисфункция эндотелия, системное воспаление, гипоксия, а так же оксидативный стресс [53, 101, 127, 206]. Достаточно интересные данные нам демонстрирует The Lung Health Study. Установлено, что 10 % уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) увеличивало общую смертность на 14 %, сердечно-сосудистую - на 28 %, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) - на 20 % [118, 119, 130].

В связи с вышеизложенным не вызывает сомнения, что достаточно частое сочетание БА и АГ это не просто часто диагностируемая полиморбидность, а наличие общих звеньев патогенеза. На сегодняшний день продолжают изучаться причины взаимовлияния БА и АГ во всем мире.

Чаще всего причину сочетания БА и АГ ищут в ряде этиопатогенетических факторов. Многие пациенты БА - это больные, относящиеся к старшей возрастной группе, страдающие ожирением и нередко имеющие наследственную отягощенность по гипертонической болезни. Помимо общих этиопатогенетических факторов БА и АГ стоит отметить и генетически детерминированные нарушения экскреции поваренной соли и обмена кальция и магния, изменения вегетативной и центральной нервной системы. Так же наблюдаются повышенная выработка альдостерона, изменения реологических свойств крови, расстройства микроциркуляции [127, 158, 206].

При хронических обструктивных заболеваниях частое повышение системного артериального может в начале носить лабильный характер и возникает лишь в период бронхоспазма, но со временем гипертония

приобретает стабильный характер. При этом колебания АД в меньшей степени зависят от течения легочного процесса [79, 98, 231].

Изучая литературу мы так и не нашли единого мнения о причинах изменения АД у больных с бронхиальной обструкцией. В настоящее время отсутствует единая точка зрения на характер возникновения АГ у больных БА.

В последнее время достаточно часто обсуждаются особенности межклеточного взаимодействия в развитии хронического эндобронхиального воспаления как патогенетического фактора БА и эндотелиальной дисфункции как фактор сосудистого повреждения и стабилизации повышенного АД. Так же доказано участие в патогенезе БА и АГ ряда цитокинов – интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α [78, 108, 165].

На сегодняшний день известно достаточно большое количество проведенных исследований по климато-экологическим особенностям территорий высоких широт. В своих трудах Авцын А. П. говорит, что суровые климатические условия предрасполагают к гипертензивным состояниям [145]. При этом АГ является достаточно распространенной патологией среди болезней «адаптации». Если брать во внимание «холодовую» адаптацию, то одними из экстремальных факторов Севера являются значительные перепады атмосферного давления и воздействие холода. Все это в комплексе способствует снижению коэффициента полезного действия работы сердца. Происходит повышенный расход энергии на сокращение периферических сосудов и увеличение сопротивления в периферических отделах кровеносного русла. Так же многие исследования подтверждают холодовую причину возникновения АГ тем, что у мигрантов при влиянии холода наблюдается повышение АД и развитие в последующем АГ, а у коренных жителей (ханты и манси) данного процесса не наблюдается [6, 127, 194].

Чем севернее расположена территория, тем больше должны быть распространены болезни органов дыхания. Непосредственное влияние

низких температур на верхние дыхательные пути и бронхолёгочную систему проявляется у вновь прибывших жителей Северных регионов уже через 3-5 лет развитием, так называемой, полярной одышки, связанной с гипертензией малого круга кровообращения. Проведённые исследования показали, что продолжительность заболеваний органов дыхания у жителей Крайнего Севера и Заполярья до момента смерти в два раза короче, чем у жителей Европейской части страны [152, 118, 119].

В условиях высоких широт экстракардиальные и кардиальные механизмы компенсации хронической гипоксии развиваются на фоне максимального напряжения гомеостатической системы организма. Психоэмоциональное напряжение, постоянный повышенный уровень продукции катехоламинов и кортикостероидов, внутриклеточная и тканевая гипоксия вместе с метаболическими и тканевыми нарушениями становятся основой для развития гиперхолестеринемии, ожирения и артериальной гипертензии [19, 22, 38].

Достаточно большое количество исследований демонстрируют наличие так называемой «холодовой травмы» бронхолегочной системы [145]. Данный феномен формируется у лиц, приехавших на Север с наличием в анамнезе неспецифических заболеваний легких. За период проживания в условиях высоких широт, а это около 6 лет, появляются первые признаки БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов. Клинически данное состояние характеризуется выраженными приступами удушья, наличием «свистящих хрипов» особенно при выходе на открытый воздух при температуре -20°C ... -45°C и ниже.

Актуальным становится вопрос разработки новых подходов к лечению, реабилитации и повышению качества жизни больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов, т. к. в клинических рекомендациях нет раздела по особенностям ведения данной категории больных.

Важным является и то, что БА характеризуется наличием хронического персистирующего воспаления в дыхательных путях. При этом симптомы не

отражают степень выраженности воспалительного процесса. В связи с этим, уделяется большое внимание определению маркеров воспаления. На сегодняшний день известно более 50 цитокинов и хемокинов, которые играют большую роль в воспалительном процессе при БА. [108, 147, 294]. Цитокины участвуют в развитии хронического воспалительного процесса и отвечают за характер течения воспалительной реакции. Синтез цитокинов запрограммирован генетически, он кратковременный и регулируется ингибиторами. Цитокины играют важную роль в процессе активации антигенов, подавляют презентующую способность макрофагов, которые в свою очередь могут быть источником цитокинов IL -1, IL -6 и т. д.

Таким образом, многие цитокины вовлечены в развитие аллергической реакции и хронического воспалительного процесса при БА, вызывают выброс медиаторов (гистамин, лейкотриены), запускают процессы ремоделирования дыхательных путей, провоцируют бронхоконстрикцию и гиперреактивность дыхательных путей.

При всем разнообразии воспалительного процесса в дыхательных путях, нашей задачей является лечение и достижение контроля БА. По данным Rabe К.Ф. и соавт., только у 5% пациентов астма хорошо контролируется. Результаты недавно завершенных, хорошо организованных контролируемых клинических испытаний свидетельствуют о том, что при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) положительного эффекта удастся достичь не у всех, а лишь у 70-80% больных, низким остается их качество жизни [164, 227, 229]. Феномен ХГРБ известен, но изучен не достаточно. Так же нет четкого представления о характере воспаления в дыхательных путях при ХГРБ.

В условиях высоких широт у 60% больных БА регистрируется ХГРБ. Здесь наблюдается довольно сложный патогенетический механизм развития бронхиальной обструкции [107, 211]. Очевидна целесообразность изучения возможности достижения контроля БА у больных с ХГРБ при включении в

базовую терапию антилейкотриеновых препаратов (АЛП), т.к. они блокируют связывание LTC₄, LTD₄.

В международных рекомендациях GINA (Глобальная инициатива по лечению астмы, 2009) в качестве препаратов для базисной терапии рекомендуются ИГКС, АЛП и b₂-агонисты длительного действия, их сочетания, в случаях тяжелой IgE-зависимой БА дополнительно включение в терапию анти-IgE (омализумаб). Доказав важнейшую роль лейкотриенов, а в частности, LTD₄ в патогенезе БА, фармацевтические компании сосредоточили свой научный поиск на соединениях, способных подавлять продукцию лейкотриенов или их действие на ткань. Клинические испытания АЛП продолжались более 10 лет. В 1996 г. комиссия FDA одобрила для широкого применения первый препарат этой группы - антагонист рецепторов цистеиниловых лейкотриенов «Зафирлукаст» (Accolate, «Zeneca Pharmaceuticals»). В России зарегистрированы антагонисты рецепторов LTD₄ зафирлукаст («Аколат») и монтелукаст («Сингуляр»). К их достоинствам можно отнести высокую биодоступность при пероральном применении, возможность одно или двукратного ежедневного приема, низкую частоту развития побочных эффектов. АЛП эффективны не во всех случаях БА, что можно объяснить различными патогенетическими механизмами этого заболевания и различным механизмом действия самих препаратов. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что антилейкотриены оказывают лечебное действие не менее чем у 50% больных с БА разной этиологии, но чаще всего при БА, связанной с непереносимостью аспирина [78, 108].

Применение АЛП в лечении БА - альтернативный метод лечения, позволяющий снизить объем гормональной терапии у больных БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов, воздействовать на лейкотриеновый путь воспаления, не полностью подавляющийся ИГКС, обеспечить высокую приверженность пациентов к лечению и достичь стойкой и длительной ремиссии чрезвычайно актуален. Учитывая, что лейкотриены играют существенную роль в реализации аллергического

воспаления бронхов, лечение антилейкотриеновыми препаратами данной категории больных приводит к уменьшению частоты и степени выраженности обострений, лабильности бронхов к холоду, потребности в β_2 -адреномиметиках [108].

В научной литературе имеются доказательства об использовании АЛП в качестве дополнения к лечению ингаляционными ГКС, что позволяет улучшить контроль БА у больных, плохо отвечающих на монотерапию ингаляционными ГКС и снизить их суточную дозу [78]. Антилейкотриеновые препараты хорошо переносятся и побочные эффекты при их применении встречаются чрезвычайно редко. Комплексное использование препаратов позволяет снизить дозу ингаляционных и системных стероидов, улучшить функциональные показатели легких. Известно, что вскоре после отмены или снижения дозы ИГКС у 80% астматиков повышается бронхиальная гиперреактивность и наблюдается рецидив болезни. Однако даже во время приема ИГКС в бронхоальвеолярном пространстве сохраняются признаки воспаления: в lamina propria находят повышенное содержание активированных эозинофилов, а также выявляют морфологические изменения эпителиальных клеток и слизистой оболочки дыхательных путей.

In vivo выявлено, что продукция АЛП не снижается у больных, принимавших ИГКС. Следовательно, комбинированная терапия антилейкотриеновыми и гормональными препаратами более рациональна. Недавно проведенные клинические исследования подтверждают комплементарность такого действия: в частности, при добавлении беклометазона к терапии монтелукастом еще больше супрессируется количество эозинофилов периферической крови [147, 164].

При приеме антилейкотриеновых препаратов у больных снижается потребность в β_2 -агонистах. Так же есть данные, что при астме физического напряжения антилейкотриеновые препараты более эффективны, чем кромоны (бронхопротективный эффект последних при провокационном тесте физической нагрузкой длится 2 часа) или β_2 -агонисты [112].

В настоящее время обсуждаются режимы назначения модификаторов ЛТРА в качестве монотерапии. Поскольку эти препараты, в отличие от β_2 -агонистов пролонгированного действия (сальметерол, формотерол), обладают противовоспалительными свойствами, их применение в случае легкого течения БА представляется перспективным.

На сегодняшний день остается достаточно острая проблема в лечении больных БА – неконтролируемое течение заболевания. Что важно отметить, что неконтролируемое течение БА наблюдается во всех возрастных группах. Одной из причин неконтролируемого течения БА может быть небрежное отношение больного к приему базисных препаратов, несоблюдение предписанной схемы лечения и низкая комплаентность больного. Так, в Великобритании только 41,1% пациентов регулярно принимают базисную терапию, в Нидерландах эта цифра составляет 31% , в США - 21% [229]. По данным Sawyer S.M. et al. в Австралии 45% взрослых не принимают противоастматических препаратов для контроля заболевания.

В некоторых работах авторами отмечена низкая приверженность пациентов к противоастматическим препаратам [201, 272]. Во многих исследованиях отмечена нерегулярность выполнения пациентами врачебных назначений, особенно, в отношении ингаляционных лекарственных препаратов и, прежде всего ингаляционных ГКС, которые вызывают у больного настороженное к ним отношение [229]. Значительные проблемы у больных БА возникают во время ингаляций лекарственных средств. Многие пациенты плохо владеют техникой ингаляций. Только около 15% пациентов правильно пользуются противоастматическими препаратами.

Во многих случаях неконтролируемое течение БА связано с истинной неэффективностью ГКС (например, при развитии устойчивости к ним) [], недостаточном поступлении препаратов в бронхи или сочетании этих факторов. В литературе имеются указания, что в организме человека кортикостероиды не подавляют синтез лейкотриенов [78]. Существует обеспокоенность в отношении безопасности длительного применения

ингаляционных ГКС, особенно в высоких дозах, у детей и пожилых людей. Актуальной остается и проблема стероидофобии. Среди пациентов с БА широко распространено предубеждение перед лечением кортикостероидными препаратами.

Выше описанные проблемы побудили исследователей к разработке альтернативных фармакологических средств, воздействующие на воспалительные изменения в дыхательных путях, эффективных и обладающих хорошей переносимостью. Именно АЛП относятся к новому классу лекарственных препаратов, которые одобрены для практического применения при лечении больных БА [78,164]. В рекомендациях экспертов международных согласительных документов по БА при легком персистирующем течении заболевания, альтернативой назначения ингаляционным ГКС могут быть ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, поскольку они обладают высокой биодоступностью при пероральном приеме, противовоспалительным эффектом, уменьшают выраженность симптомов БА, безопасны и не требуют длительного обучения больного. Согласно рекомендациям по БА [242], ингаляционные ГКС и β_2 -агонисты длительного действия следует назначать больным, начиная со средней тяжести заболевания. Присоединение к лечению базисного препарата из другого класса, предпочтительнее по сравнению с увеличением дозы ингаляционного ГКС. Пероральный прием модификаторов АЛП способствует достижению высокого уровня комплаенса. В сравнении с кортикостероидами модификаторы АЛП обладают такими преимуществами, как безопасность и гибкий режим применения (один или два раза в сутки).

1.3. Безопасность кардиоселективных бета-адреноблокаторов для лечения кардиоваскулярной патологии у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких

В клинической практике бета-адреноблокаторы (БАБ) используются уже около 40 лет. Нобелевский комитет в 1988 году отнес открытие БАБ для фармакотерапии сердечно-сосудистой патологии к величайшему событию за последние 200 лет после открытия дигиталиса.

За последние годы появились убедительные доказательства, что использование или добавление БАБ улучшает прогноз у больных с сердечно-сосудистой патологией (CIBIS-2.1999; MERIT-HF, 2001; SENIORS 2001 и др.).

Но назначение этой группы препаратов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями при сопутствующих обструктивных заболеваниях легких - БА, ХОБЛ – традиционно ограничено из-за потенциального риска ухудшения бронхиальной проходимости.

В последние годы накопилось достаточное количество клинических исследований, показывающих не только безопасность использования БАБ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сопутствующее бронхиальной обструкцией, но и необходимость их назначения таким пациентам, так как накоплены данные об их прямом влиянии на снижение смертности от этого заболевания.

Данное исследование посвящено поиску доказательств возможности и целесообразности использования кардиоселективных БАБ для лечения сердечно-сосудистой патологии у больных БА.

Поиск возможности применения БАБ у больных с обструктивными заболеваниями легких имел место быть в High Wire (с 1976 г. по ноябрь 2009 г.), Medline (с 1986 г. по ноябрь 2009 г.), Medscape (ноябрь 2009 г.).

Нами найдено 18 рандомизированных клинических исследований, 4 – мета-анализов, 2 – систематизированных обзоров, 6-кагортных исследований, 2 – эпидемиологических исследований.

С 2006 года ХОБЛ начали рассматривать не только как патологию исключительно респираторного характера, но и как заболевание дыхательных

путей и легких с системными последствиями. К основному системному последствию относят сердечно-сосудистые эффекты и осложнения.

Зачастую тяжесть течения и прогноз при обструктивных заболеваниях легких определяется экстрапульмональной патологией, а адекватные лечебные программы в значительной степени зависят от сопутствующего заболевания, на фоне которого они протекают. На сегодняшний день все больше регистрируются в практической медицине случаи табакокурения у больных ЮА и ХОБЛ. В данном случае мы говорим, что табакокурение провоцирует возникновение патологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Важную роль при этом играют такие изменения как системный окислительный стресс, дисфункция эндотелия сосудов, возрастание активности прокоагулянтных факторов, повышение уровня С-реактивного белка. ИБС, ГБ, суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных БА и ХОБЛ.

Патогенез развития аритмий у больных БА носит мультифакторный характер. Среди факторов, провоцирующих развитие аритмии, выделяют лекарственные средства, которые назначаются таким пациентам, дисфункцию автономной проводниковой системы сердца, ИБС, артериальную гипертензию, дисфункцию правого и левого желудочка, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. Многообразие условий возникновения аритмий у больных БА затрудняет в настоящий момент дать полную и точную характеристику данной клинической проблемы.

Использование кардиоселективных БАБ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией при сопутствующих бронхобструктивных заболеваниях продолжает быть ограниченным среди практикующих врачей из-за боязни ухудшить бронхиальную проходимость.

Исследования, показавшие увеличение риска развития бронхоспазма при использовании БАБ и ставшие позднее причиной закрепившегося мнения о вреде БАБ при сопутствующей бронхобструктивной патологии легких,

имеют ряд важных особенностей. Во-первых, это одни из наиболее ранних исследований (70-80 годы) и, во-вторых, БАБ, изучавшиеся в них, относятся не к селективным. Чаще всех других препаратов в этих исследованиях изучался пропранолол [79, 98, 118].

Проведенные позже исследования показали, что использование кардиоселективных БАБ, обладающих высоким сродством к β_1 -рецепторам, не вызывают подобных побочных реакций.

Два рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования, изучавших влияние на легочную функцию двух кардиоселективных БАБ - атенолола и бисопролола – показали, что назначение в первом исследовании атенолола однократно в дозе 100 мг не снижало ОФВ [39, 49], а во втором снижало, но эффект был статистически значим. Влияние на легочную функцию бисопролола в дозе от 10 до 20 мг в обоих исследованиях было одинаково и полностью сравнимо с плацебо.

Исследование, оценивающее влияние различных доз метопролола на легочную функцию и одно из первых показавшее потерю кардиоселективности у β_1 -адреноблокаторов при повышении дозы выше терапевтической выполнил Н. Formgren (1976 г.) Он изучал влияние метопролола в дозе 100 мг/сут в течение 17 дней у пациентов с БА на бронхиальную проходимость. В дозе 100 мг/сут метопролол не влиял на легочную функцию, а при увеличении дозы до 200 мг/сут достоверно снижалось ОФВ, что и было связано автором с потерей кардиоселективности БАБ.

Подобные выводы делают и авторы другой работы (2008 г.), изучавшие результаты 16 клинических исследований, посвященных безопасности кардиоселективных БАБ и их прогностически благоприятному влиянию в плане снижения кардиальной смертности у пациентов с обструктивными заболеваниями легких [119, 231]. Оба исследования показали, что кардиоселективные БАБ в средних терапевтических дозах достоверно не влияют на легочную функцию у пациентов с обструктивными заболеваниями

легких. Риск снижения ОФВ1 при назначении кардиоселективных БАБ повышается только при увеличении дозы препарата больше средней терапевтической.

Европейское общество кардиологов в 2004 году опубликовало Экспертное соглашение по использованию БАБ. К абсолютным противопоказаниям назначения БАБ отнесены: бронхиальная астма при некупируемой бронхообструкции (исключение составляют пациенты, которым БАБ абсолютно показаны по тяжести сопутствующей сердечно-сосудистой патологии), симптоматическая гипертензия и брадикардия, тяжелая ХСН. К слову, с 2009 года тяжелая ХСН не является абсолютным противопоказанием к назначению БАБ, так как появился ряд клинических исследований, доказавших, что назначение БАБ у таких пациентов улучшает выживаемость и качество жизни. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет без поражения периферических сосудов не являются противопоказанием к назначению БАБ[49].

В Департаменте кардиологии Великобритании (2005 г.) составили свои Рекомендации по назначению БАБ у пациентов с кардиоваскулярной патологией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких и БА[85].

На основе проведенных данных можно сделать вывод о безопасности использования кардиоселективных БАБ (в частности, бисопролола – до 20мг, метопролола - до 100 мг, атенолола - до 50 мг) у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями и сопутствующей БА при условии использования средних терапевтических доз БАБ.

Эти выводы могут представлять интерес для врачей-терапевтов и кардиологов в плане снятия традиционных ограничений в использовании кардиоселективных БАБ для лечения кардиоваскулярной патологии при сопутствующих ХОБЛ и БА.

Вопросы адекватного контроля уровней артериального давления (АД) у населения с целью предупреждения развития АГ и ее серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) активно обсуждаются. При этом продолжается поиск не только новых лекарственных средств, но и новых форм в виде многокомпонентной «антигипертензивной таблетки».

В настоящее время для снижения уровня АД и предупреждения ССО рекомендуют различные классы антигипертензивных препаратов (АГП). При этом в международных рекомендациях указывается, что целесообразно по возможности избегать тактики частой смены лекарств и их дозировок у пациента [3]. Эффективность монотерапии всеми основными группами АГП невысока: через год лечения даже при почти идеальной приверженности к нему он не превышает 50% против почти 30% при плацебо [4]. При этом часто используемая при лечении АГ практическими врачами монотерапия требует кропотливого поиска оптимального для больного препарата, сопровождаемого частой сменой лекарств и их дозировок. Основная причина низкой приверженности пациентов с АГ к лечению – большое количество принимаемых препаратов, хотя при этом адекватного снижения уровня АД не наступает, однако увеличивается вероятность развития нежелательных реакций из-за их возможной фармакологической несовместимости. Низкая информированность пациентов с АГ о важности постоянного контроля АД и приема АГП – другая составляющая неуспеха лечения АГ и профилактики ее осложнений. В то же время такой показатель, как высокая стоимость препарата не был решающим при отказе пациента от лечения (только 4,2% пациентов назвали его как причину нерегулярного приема или отказа от приема антигипертензивных препаратов).

Применение комбинированной антигипертензивной терапии повышает вероятность преодоления трудностей в снижении уровня АД, которые наблюдаются у отдельных категорий пациентов высокого риска, у пожилых, особенно с выраженной систолической АГ, диабетиков, при поражении почек. Комбинированная терапия на сегодняшний день – приоритетное

направление в лечении больных АГ, поскольку в ее формировании участвуют несколько механизмов и, несмотря на генетическую предрасположенность, влияние того или иного механизма у человека может меняться со временем.

Данные проведенного D.Wald и соавт. метаанализа (n=10 968 из 42 исследований) показали, что комбинированная терапия из двух АГП разных классов примерно в 5 раз эффективнее для снижения АД, чем увеличение дозы одного препарата [12]. Так, по данным другого метаанализа (M.Law и соавт.), данные 354 рандомизированных исследований), если один АГП в стандартной дозе снижает уровень ДАД до 5 мм рт. ст., что эквивалентно снижению риска КБС на 25% [относительный риск (ОР)=0,75] и риска МИ на 35% (ОР=0,65), то удвоение стандартной дозы АГП может снижать уровень ДАД до 6 мм рт. ст. [13].

Единство Российских и Европейских рекомендаций с точки зрения рациональности комбинирования препаратов в составе двухкомпонентной терапии АГ продолжено и в отношении возможности применения трехкомпонентной схемы лечения. И те, и другие рекомендации однозначно указывают на то, что у 15–20% пациентов контроль АД не может быть достигнут при использовании 2 препаратов. В этом случае используется комбинация из трех лекарственных средств и более. При этом если в пересмотре Европейских рекомендаций дано указание на рациональность лишь одной трехкомпонентной схемы лечения АГ на основе блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антагониста кальция и диуретика, то Российские рекомендации с 2008 г. детально прописывают рекомендованные трехкомпонентные схемы лечения пациентов.

В 2009 г. в журнале Hypertension (официальный журнал Американской Ассоциации Сердца) были опубликованы первые результаты эффективности тройной антигипертензивной терапии комбинацией амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид в сравнении с тремя двойными комбинациями: валсартан+гидрохлортиазид, амлодипин+валсартан и амлодипин+гидрохлортиазид у пациентов с АГ 2–3-й степени. Было доказано

превосходство трехкомпонентной схемы лечения пациентов с АГ по сравнению с двухкомпонентной терапией.

Стремление максимально улучшить приверженность пациентов лечению, предложить им терапию, эффективность которой проверена в рамках качественно проведенных международных и российских клинических исследований на большом количестве пациентов, должно быть основополагающим у врача-кардиолога и терапевта в борьбе с АГ.

Лечение любого хронического заболевания, в том числе и БА, сопровождается большими материальными затратами со стороны системы здравоохранения, пациентов, их семей и общества в целом. Ежегодные затраты на лечение одного пациента с БА варьируют в различных странах от 326 долл. США в Австралии до 1315 долл. США в Швеции. В США ежегодные расходы на лечение всех больных БА составляют 6,4 долл. США.

Российская система здравоохранения значительно отличается от здравоохранения западноевропейских стран и США. В связи со смешанной системой источников финансовых поступлений в России затруднено проведение фармакоэкономических исследований. Основным источником финансирования остается бюджет.

По данным фонда Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению [1], медицинские затраты, связанные с оказанием медицинской помощи больным бронхиальной астмой в РФ, составляют 8,5 млрд рублей в год. Основная часть этих затрат (66,6%) приходится на стационарное лечение, то есть на терапию обострений заболевания. При этом расходы на препараты, способные обеспечить больным снижение риска обострений и высокое качество жизни, составляют лишь 21,5% затрат.

Стоимость современной амбулаторной терапии больного бронхиальной астмой среднетяжёлого и тяжёлого течения представляется достаточно высокой даже для лиц со средним уровнем доходов. Кроме того, заболеваемость бронхиальной астмой особенно высока среди населения с

низкими доходами (7,5%), в то время как среди лиц с высоким уровнем доходов заболеваемость не превышает 1,2% [2]. Крайне важно, чтобы больной мог получать терапию без перерывов и не прекращать лечения в периоды хорошего самочувствия. Сказанное делает необходимым поддержание и дальнейшее развитие существующей сегодня системы льготного лекарственного обеспечения больных астмой.

В настоящее время в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) работают треть больниц и около половины амбулаторно-поликлинических учреждений РФ [11, 17, 57]. Отмечается, что расценки ОМС не соответствуют реальным затратам [3, 133]. Проведенные в стране за последние 3 года научные исследования наглядно свидетельствуют о том, что проблемы сегодняшнего здравоохранения обусловлены не только нехваткой финансовых средств, но и нерациональным использованием ресурсов, низким качеством медицинской помощи [17, 31].

Разница в расходах на лечение обострений БА различной степени тяжести объясняется различиями в объеме и уровне медицинской помощи, а также в количестве используемых препаратов [53, 57]. При этом выявлена очевидная закономерность: расходы на лечение возрастают при недостаточном уровне контроля БА любой степени тяжести. Стоимость систематического лечения лекарственными препаратами, необходимыми для поддержания контроля БА, оказывается значительно ниже, чем затраты на лечение обострений БА при отсутствии адекватной терапии. Интересен тот факт, что отсутствуют принципиальные различия в стоимости лечения астмы у детей и взрослых. В США и в некоторых европейских странах прямые затраты на лечение БА составляют 60%, из них 40–50% приходится на лекарственные препараты [1].

В одном из немногих российских фармакоэкономических исследований, проведенном Просековой Е. и др. во Владивостоке, продемонстрировано, что прямые затраты на лечение БА составляют 90%, из

них 65% тратится на лекарственные препараты, 29% – на стационарную медицинскую помощь и 6% – на амбулаторную помощь [80].

Затраты на лекарственные средства составляют существенную часть расходов здравоохранения на лечение хронической патологии в любой стране. БА относится к тем 10% заболеваний, исход которых непосредственно зависит от назначаемого лечения [133]. Эффективность выбранной противоастматической терапии напрямую влияет на самочувствие пациента, качество его жизни, уровень активности и прогноз заболевания.

Это особенно очевидно при адекватной терапии больных БА, у которых длительное использование профилактической противоастматической терапии приводило к снижению частоты приступов на 70%, а частоты госпитализаций и вызовов “скорой помощи” – на 90%. Для достижения всех целей лечения БА решение о выборе лекарства должно основываться на данных исследований соотношения стоимость–эффективность (СЭ), позволяющих получить наиболее полное представление о лечебном эффекте препарата в сопоставлении с затратами на лечение [104].

Изучение социально-экономических последствий БА, стоимости ее лечения для больного, для систем здравоохранения, для общества в целом оказывает заметное влияние на формирование политики здравоохранения. В настоящее время в основу большинства национальных рекомендаций по профилактике и лечению БА легли разработанные рабочей группой ученых-экспертов рекомендации Глобальной Инициативы по Профилактике и Лечению БА (GINA).

Анализ современной литературы, наиболее актуальным является медико-социальный анализ следующих проблем:

- влияния качества медицинской помощи на исход артериальной гипертензии;
- изучение поведения больного как фактора, влияющего на исход артериальной гипертензии (достижение комплаентности между врачом и пациентом, приверженность больного к выполнению профилактических и лечебных мероприятий);

- исследование временной нетрудоспособности, как фактора социальной защиты при ухудшении состояния больного, влияющего на течение болезни и ее исходы.

Анализируя динамику заболеваемости АГ и БА в ХМАО-Югре за последние 6 лет на основании отчетов Департамента здравоохранения ХМАО-Югры можно отметить ежегодное повышение процента заболеваемости не только по региону.,

Место артериальной гипертонии в структуре болезней системы кровообращения в ХМАО-Югре за период 2007-2011 гг показано в таблице 1.1.

Место артериальной гипертонии в структуре болезней системы кровообращения
в ХМАО-Югре за период 2007-2011 гг

Нозология	2007 год		2008 год		2009 год		2010 год		2011 год		Динам. 2010/2011
	Всего	Уд.вес	Всего	Уд.вес	Всего	Уд.вес	Всего	Уд.вес	Всего	Уд.вес	
Всего, в т. ч:	165626	100%	172311	100%	170719	100%	176279	100%	183371	100%	+4,0%
АГ	90316	54,5%	94765	55%	92110	54%	93338	53%	98675	53,8%	+5,7%

В сравнении с 2010г количество зарегистрированных больных по всем нозологическим группам болезней системы кровообращения незначительно увеличилось, но структура остается стабильной, без существенной динамики на протяжении последних 5 лет. Ведущее место занимает артериальная гипертония – 53,8 % больных.. Уровень заболеваемости артериальной гипертонией в общей структуре болезней системы кровообращения в ХМАО-Югре за период 2007-2011 гг .(на 1000 населения) представлен в таблице 1.2.

Таблица 1.2

Уровень заболеваемости артериальной гипертонией в общей структуре болезней системы кровообращения в ХМАО-Югре за период 2007-2011 гг (на 1000 населения)

	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год	2011 год	Динамик а 2010/ 2011
Всего БСК	29,5	22,9	25,0	24,0	23,2	-3,3%
Гипертоническая болезнь	13,2	9,8	7,8	5,8	4,5	-22,4%

Как видно из таблицы 1.2.заболеваемость взрослых (18 лет и старше) болезнями системы кровообращения в ХМАО-Югре в течение последних пяти лет колебалась в пределах от 22,9 до 29,5 на 1 000 соответствующего населения и существенно не отличалась от уровня в Российской Федерации. В 2011г в сравнении с 2010г наблюдается снижение заболеваемости ГБ – на 22,4% благодаря успешной реализации окружных целевых программ «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» и «Современное здравоохранение Югры».

Смертность от болезней системы кровообращения в округе в течение 2007-2011 гг. составляла от 283,5 до 300,0 на 100 000 населения, существенно не менялась, в течение последних 5 лет (с 2007г) занимала первое место в причинах смертности среди других классов болезней. Динамика основных причин смертности населения в ХМАО_Югре за период 2005-2011 гг. в расчете на 100 000 населения представлена на рисунке 1.1.

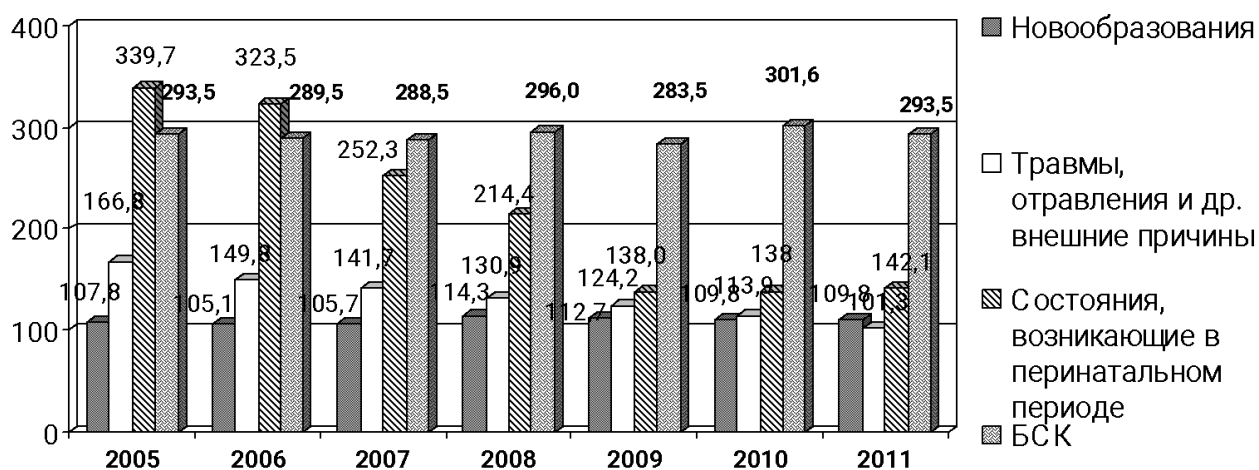


Рис.1.1 Динамика основных причин смертности населения в ХМАО-Югре, 2005-2011 гг., (на 100 000 населения)

Как видно из рисунка 1.1. основными причинами смертности являются болезни системы кровообращения, что еще раз подтверждает актуальность проводимого нами исследования. Всего количество больных с артериальной гипертензией за 2010-2011гг. увеличилось на 5337 чел. (5,4%) и составило в 2011г – 98675 чел. Количество пациентов, охваченных диспансерным наблюдением в 2010г – 66865 чел. (71,6% от подлежащих), в 2011г – 69818 чел. (70,7%), что на 4,4 % больше. По муниципальным образованиям в 2011г состоят на диспансерном учете:-95-100% - г.Нефтеюганск, Нефтеюганский р-н, г.Пыть-Ях, г.Нижневартовск, г.Радужный, Нижневартовский р-н, г.Покачи, г.Лангепас, г.Мегион, Октябрьский р-н, г.Нягань, Кондинский р-н, Березовский р-н, Белоярский р-н, г.Ханты-Мансийск, Советский р-н,

Х-Мансийский р-н. 86.3% - г. Сургут, 84%- г.Югорск, 80% - г. Когалым, 73.8%- г.Урай. Наименьший уд.вес состоящих на «Д» учете в Сургутском р-не – 58.9%.

В динамике в 2011г число впервые выявленных пациентов с артериальной гипертонией уменьшилось на 22,7% и составило – 5405чел. Из числа выявленных лиц с повышенным артериальным давлением взяты на диспансерный учет в 2010г – 7173 чел (100%), в 2011г – 7711 чел. (100%).

Анализируя заболеваемость бронхиальной астмой за период 2008-2011 гг. нами так же отмечен рост показателей. Динамика заболеваемости бронхиальной астмой в ХМАО-Югре за период 2008-2011 гг. представлена на рисунке 1.2.



Рис 1.2. Динамика заболеваемости бронхиальной астмой в ХМАО-Югре за 2008-2011 гг. (на 1000 населения)

Показатели летальности по причине бронхиальной астмы в ХМАО-Югре остается на практически одном уровне (0,2-0,4% за период 2008-2011 гг.)

РЕЗЮМЕ

Заключая обзор литературных данных, необходимо отметить, что несмотря на успехи, достигнутые в лечении БА, остаются нерешенными вопросы терапии больных с сочетанной наиболее часто встречаемой, в практике интерниста сочетанной патологии – БА и АГ. В полной мере это положение относится к жителям высоких Северных широт РФ. Именно для населения данной территории характерен высокий уровень заболеваемости органов дыхания и сердечно-сосудистой системы (в 3 раза превышает общероссийские показатели). Именно для некоренных северян (пришлое население составляет около 80% от общего количества) характерны раннее возникновение, быстрое прогрессирование хронической патологии, рост доклинических форм, вследствие недостаточности репаративных механизмов по типу несовершенной защиты. Сочетание АГ и бронхиальной обструкции встречается в 20 % клинических случаев. Достаточно часто усиление бронхиальной обструкции приводит к повышению АД, вплоть до развития гипертонических кризов. Именно у таких пациентов в дальнейшем как результат неконтролируемого и недостаточно эффективного лечения развивается гипертрофия левых, а затем и правых отделов сердца, что в дальнейшем характеризуется развитием легочной гипертензии, безболевого ИБС, развитию сердечной и дыхательной недостаточности рефрактерной к проводимому лечению. До настоящего времени остаются дискуссионными вопросы выбора терапии у больных с сочетанной патологией. Именно лечение больных БА в сочетании с АГ в условиях высоких широт требует пересмотра общепринятых стандартов в связи с особенностями климато-экологического влияния на организм человека. Так же немаловажным является и пересмотр стандартных общепринятых схем лечения больных БА в сочетании с АГ. Достаточно большим количеством автором ставится вопрос о расширении показаний к применению БАБ. Полученные положительные результаты многочисленных исследований эффективности применения БАБ по основному показателю – снижению смертности и улучшению качества жизни больных ИБС, АГ и сердечной

недостаточностью и продиктовали продолжить изучение возможности применения данной группы препаратов у больных с различными коморбидными состояниями. На сегодняшний день нозологическая синтропия является очень важной для научной и практической медицины, поскольку изучение проявлений сочетанной патологии, и особенно в условиях высоких широт, может способствовать раскрытию механизмов формирования БА и АГ, а так же разработке патогенетически обоснованной терапии.

Именно АГ и БА являются широко распространенными и социально значимыми заболеваниями. До настоящего времени остается много спорных вопросов в отношении причин частого развития АГ у больных БА. По данным различных источников приблизительно у трети больных БА (согласно данным А. Н. Мухарлямова – 34,8%) диагностируется гипертоническая болезнь (ГБ), которая зачастую меняет клиническую картину, прогноз трудоспособности и жизни пациента. Исследователи до сих пор не могут дать точный ответ на вопрос, способствует ли патологический процесс, наблюдаемый при БА, развитию АГ, что достаточно актуально для территорий Севера. Эти обстоятельства в свою очередь диктуют пересмотр региональной программы по ведению больных БА в сочетании с АГ и расчет фармакоэкономических затрат на лечение данной категории больных.

Все вышеизложенное определило актуальность и целесообразность проведения данного исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика групп больных

Материалом для решения поставленных нами задач послужили результаты обследования больных БА и БА в сочетании с АГ находящиеся на диспансерном наблюдении в консультативно-диагностической поликлинике Сургутской окружной клинической больницы, городской поликлинике №1 и городской поликлинике №2 в период с 2009 по 2011 гг. Диагноз устанавливали согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), подготовленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) (Женева, 1992), рекомендациям ВОЗ по артериальной гипертензии (2008), а так же в соответствии с международными рекомендациями «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» - Global Initiative for Asthma, 2007 .

Все пациенты являлись жителями г. Сургута и Сургутского района.

Исследование проводилось в несколько этапов.

1-этап:

- ретроспективный анализ динамики обращаемости больных с БА и БА в сочетании с АГ по амбулаторным картам в КДП СОКБ, ГП №1 и ГП №2 за период 2000-2010 гг.(1850 чел.);

- изучена динамика вызовов СМП больным с приступом БА,

гипертоническими кризами (1250 вызовов) за период 2006-2011 гг.

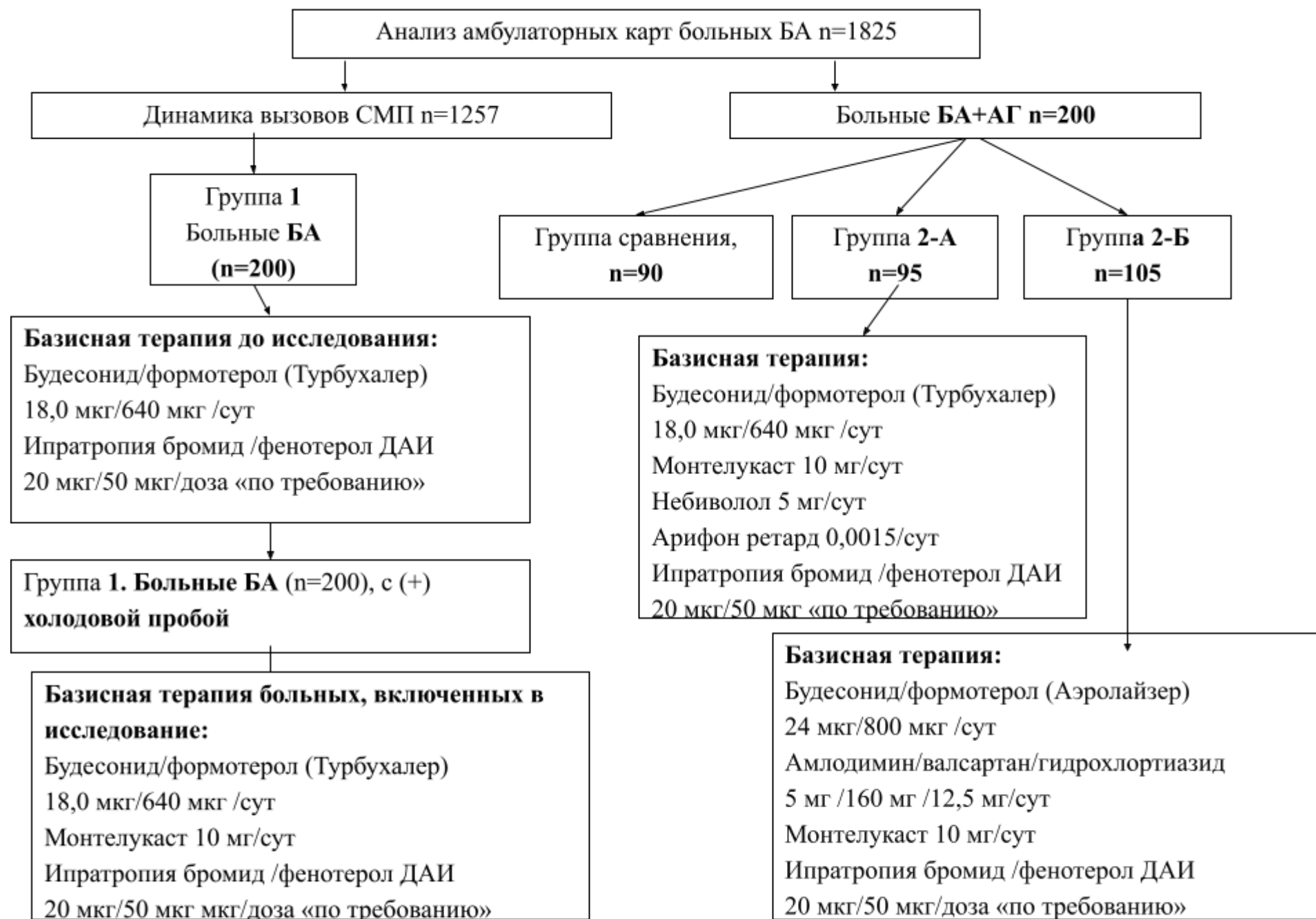
- проведен анализ климато-экологических особенностей состояния окружающей среды региона. Исследование проводили по данным МП “Природа” Сургутского городского Комитета по экологии и природопользованию. Анализировали среднемесячную динамику наиболее значимых для региона погодно-климатических факторов: температуры атмосферного воздуха, атмосферного давления, и концентрацию техногенных загрязнений за период 2000-2010 гг.. Среди вредных техногенных факторов исследовали среднемесячную динамику концентрации наиболее значимых региональных химических загрязнителей атмосферы города (в мг/м³) - диоксида серы, диоксида азота, оксида углерода, фенола, формальдегида; рассчитывали комплексный индекс загрязнения атмосферы (КИЗА, в отн. ед.). Контроль за состоянием городской атмосферы осуществляли согласно РД 52. 04. 186-89 “Руководство по контролю загрязнения атмосферы” (Москва, 1991 г.);

- при территориальном анализе состояния жилых зон изучали среднегодовые выбросы (в тонн/км²/год) дифференцированно по микрорайонам города (с учетом плотности населения) наиболее значимых для региона неблагоприятных производственных факторов – диоксида серы, диоксида азота, пятиоксида ванадия, бенз(а)пирена, оксида углерода, сажи (так называемая «техногенная нагрузка»);

- изучены показатели в разных жилых зонах г. Сургута среднегодовых, среднемесячных выбросов основных вредных техногенных факторов (диоксида серы, диоксида азота, оксида углерода, пятиоксида ванадия, бензпирена, сажи), а также выявлена связь между частотой развития, обострений БА и динамикой экстремальных климатических, а также вредных техногенных факторов (с анализом ранговой корреляции Спирмена).

2- этап:

-на основании полученных данных были сформированы группы больных БА и БА в сочетании с АГ, которые вошли в настоящее исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



Проведено исследование по оценке эффективности препарата монтелукаст у взрослых пациентов БА средней степени тяжести на базе консультативно-диагностической поликлиники Сургутской окружной клинической больницы. Препарат монтелукаст назначался в дозе 10 мг 1 раз в сутки в сочетании с иГКС в суточных дозах, соответствующих тяжести БА. Общее количество пациентов включенных в исследование составило 200 человек (124 женщин и 76 мужчин). Средний возраст пациентов составил $47,1 \pm 1,8$ лет.

Критерии включения:

- пациенты, у которых диагноз БА был установлен в соответствии с критериями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA 2007);
- недостаточно контролируемая БА приемом иГКС и $\beta 2$ – агонистов;
- пациенты, принимающие и ГКС в постоянной дозе не менее 500 мкг по бекламетазону в течение 1 месяца;
- пациенты БА средней степени тяжести с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов.

Критерии исключения:

- повышенная чувствительность к антилейкотриеновым блокаторам;
- жизнеугрожающее течение БА;
- ухудшение БА;
- пациенты, имеющие признаки инфекции верхних дыхательных путей;
- пациенты, у которых отсутствуют признаки гиперреактивности бронхов.

Определена оценка контроля над заболеванием согласно рекомендациям GINA 2007. Уровень контроля БА в начале и в конце исследования представлен в таблице 2.1.1.

Таблица 2.3

Уровень контроля у больных бронхиальной астмой в начале исследования,
(группа 1)

Уровень контроля	Исходно (n=200)
Бронхиальная астма, течение (%)	
-неконтролируемое	58 (68,2%)
-частично контролируемое	19 (22,3%)
- контролируемое	8 (9,4%)

На первоначальном этапе у больных оценивались анамнестические данные, клинические симптомы БА и проводимая ранее противоастматическая базовая терапия. Изучали исходные данные следующих спирометрических показателей: ОФВ1, МОС 25-75%, ЖЕЛ. Анамнестически холодный воздух у всех включенных больных БА являлся триггером, способный вызвать ухудшение течения заболевания. Монтелукаст назначался только в холодный период времени с ноября по апрель. В остальное время года монтелукаст не назначался. Обследование больных включало мониторинг клинических симптомов, ежедневную пикфлоуметрию в течение всего периода наблюдения, оценку функции внешнего дыхания по стандартной методике на аппарате «Erich Jaeger» (Германия), выполнение стандартного ингаляционного бронхопровокационного теста с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-25°C -35°C) воздухом (ИГХВ), n=200. Наличие ХГРБ устанавливалось по снижению ИГХВ объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) \geq 12% от исходной величины.

Так же в данной группе больных БА (группа 1) с холодовой гиперреактивностью бронхов изучались особенности цитокинового профиля

и уровень антиоксидантных ферментов. Применен метод иммуноферментного анализа цитокинов (IL-4, IL-5, IL-8, ФНО α) Jg E с использованием промывочного анализатора «Well Wash» и микропланшетного ридера Multiscan, реактивов «Биосим Маг» (Москва). Определение продуктов ПОЛ в плазме крови, Г-6-ФДГ (глюкоза-6-фосфатдегидрогиназа), СОД (супероксиддисмутаза), ГТП (глутатионпероксидаза) с помощью реактивов «Биосим Маг» (Россия) колориметрическим методом.

Следующей большой группой включенной в исследование были пациенты, страдающие БА в сочетании с АГ. Было изучено 1645 амбулаторных карт больных БА наблюдающихся в КДП СОКБ. У 64 % больных из данной группы наблюдалось сочетание БА с АГ. В ретроспективное исследование было включено всего 290 больных БА персистирующего течения средней степени тяжести в сочетании с АГ 2 степени (из них 90 человек – группа сравнения). До начала исследования все пациенты принимали на амбулаторном этапе в качестве гипотензивной терапии препарат эналаприл малеат/гидрохлортиазид 20/12,5 мг (ко-ренитек) в сутки. Данную группу пациентов разделили на две подгруппы – 2А и 2Б. В базисную терапию во 2А группе были включены следующие препараты: формотерол/будесонид 4,5/160 мкг (турбухалер), небиволол 5 мг 1 раз в сутки, арифон-ретард, 0,0015 1 раз в сутки, монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки, ипратропия бромид /фенотерол 0,21/0,5 мг по требованию. В подгруппе 2Б базисная терапия состояла из препаратов: формотерол/будесонид 12/400 мкг 2 раза в сутки (аэролайзер), амлодиминн/валсартан/гидрохлортиазид 5/160/12,5 мг 1 раз в сутки, монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки, ипратропия бромид /фенотерол 0,21/0,5 мг по требованию. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Группа сравнения формировалась целенаправленно из 90 здоровых людей (64 женщин и 26 мужчин), средний возраст которых составил $54,8 \pm 3,2$ год, не имеющих хронических заболеваний, оказывающих влияние на внутрисердечную

гемодинамику. Пациенты, составившие группу сравнения, не отличались по возрасту, времени проживания в условиях высоких широт от пациентов клинических групп.

Исследование проводилось на протяжении 18 месяцев. В исследование не включались пациенты с заболеваниями эндокринной системы, ХСН, хронической почечной и печеночной недостаточностью, патологией сосудов, явлениями легочной гипертензии. Характеристика больных БА в сочетании с АГ вошедших в исследование представлена в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Характеристика больных БА в сочетании с АГ в исследуемых группах($M \pm \delta$).

Показатели	Группа 2А (n=95)	Группа 2Б (n=105)
Возраст, годы	52,8±3,1**	56,4±2,5**
Длительность течения БА, годы	24,4±2,6	23,9±2,9
Длительность течения АГ, годы	16,7±2,4*	15,3±1,8*
Длительность проживания на Севере, годы	32,1±2,6**	34,4±1,9**

Примечание. Достоверность отличий с группой контроля: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Как видно из представленной таблицы 2.4 у пациентов обеих групп наблюдается длительное течение БА. Диагноз артериальная гипертензия практически у всех больных выставлен лишь спустя 8-10 лет после постановки диагноза бронхиальная астма. Так же стоит отметить достаточно длительный период времени проживания пациентов обеих групп в условиях высоких широт, что, возможно, так же способствовало развитию холодовой гиперреактивности бронхов.

Мониторинг клинических показателей, показателей спирометрии, ЭхоКГ, СМАД проводился каждые 3 месяца. Исходные показатели уровня контроля над заболеванием в обеих группах представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5.

Показатели уровня контроля над заболеванием и степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений в начале исследования в группах 2А и 2Б

Уровень контроля	2А группа (n=95)	2Б группа (n=105)
Бронхиальная астма, течение (%)		
-неконтролируемое	58 (61%)	56(53,3%)
-частично контролируемое	19 (20,1%)	33 (31,4%)
- контролируемое	18 (18,9%)	16 (15,2%)
Артериальная гипертензия, степень риска (%)	53 (62,3%)	58 (55,2%)
- очень высокая	23 (27%)	35 (33,4%)
- высокая	9 (10,5%)	12 (11,4%)
- средняя		

Как видно из таблицы 2.5. исходно у большинства пациентов регистрируется высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне проводимой традиционной терапии АГ, а так же более, чем у 50% пациентов наблюдается неконтролируемое течение бронхиальной астмы.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили при помощи аппаратов «Shiller BR» (Switzerland), «Spacelabs Medical» (USA), ДМС (Москва, Россия) для анализа суточного профиля артериального давления.

Запись проводилась в автоматическом режиме с интервалом в 15 минут в дневное время суток (6 часов - 22 часа) и с интервалом 30 минут в ночное время (с 22 часов до 6 часов утра) в течение 24 часов.

Нами были определены и рассчитаны следующие показатели:

- средние значения систолического и диастолического АД за сутки (САД сут., ДАД сут.), дневные (САД день, ДАД день) и ночные часы (САД ночь, ДАД ночь);

- индекс времени (ИВ) систолического (ИВ САД) и диастолического артериального давления (ИВ ДАД); ИВ - процент измерений, превышающий нормальные показатели для каждого времени суток, днем 140/90 мм рт.ст., ночью 120/80 мм рт.ст.

Нормой считали: ИВ САД день <20%; ИВ САД ночь <10%, ИВ ДАД . день <15%, ИВ ДАД ночь <10%.

- суточный индекс (СИ), отражающий выраженность двухфазного ритма АД, рассчитывали по формулам:

САД день – САД ночь, • 100% для САД;

ДАД день - ДАД ночь. • 100% для ДАД;

- вариабельность (В) систолического (В САД) и диастолического (В ДАД) артериального давления;

- степень ночного снижения (СНС) систолического (СНС САД) и диастолического (СНС ДАД) артериального давления;

- величина утреннего подъема (ВУП) систолического (ВУП САД) и диастолического (ВУП ДАД) артериального давления по разнице между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 часов:

(САД максим. /ДАД максим.) - (САД миним./ДАД миним);

• скорость утреннего подъема (СУП) систолического (СУПСАД) и диастолического (СУПДАД) ПО отношению к ВУП АД ко времени повышения АД:

САД_{макс.} - САД_{мин.} Для САД

$t_{\text{макс}} - t_{\text{мин}}$

где, $t_{\text{макс}}$ - время САД максим., $t_{\text{мин}}$ - время САД миним.;

ДАД_{день} – ДАД_{ночь} Для ДАД,

$t_{\text{макс}} - t_{\text{мин}}$

где, $t_{\text{макс}}$ - время САД макс., $t_{\text{мин}}$ - время САД миним.

За норму нами была принята скорость утреннего повышения САД < 10 мм рт. ст., ДАД < 6 мм рт. ст.

Нами так же было проанализировано пульсовое давление за указанные временные интервалы.

2.2.2. Эхокардиография

Комплексное ультразвуковое исследование внутрисердечной гемодинамики проводились на аппарате векторным датчиком с частотой 3,5 и 2,5 МГц с использованием М - и В - доплеровских режимов (импульсно-волнового, непрерывного, цветного доплера) и компьютерной обработки полученных данных по стандартной методике прекардиальной ЭХОКГ с синхронной записью ЭКГ во II стандартном отведении.

Нами были определены линейные размеры левого предсердия (ЛП, мм), конечный систолический размер левого желудочка (КСР), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), конечный систолический объем левого желудочка (КСО) и конечный диастолический объем левого желудочка.

Так же измерялись толщина миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП), толщина стенки левого желудочка ТЗСЛЖ) в период систолы и диастолы. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась с

помощью формулы R.Devereux и соавторов: $MMJЖ = 1,04 \cdot [(TMЖП \text{ диаст} + TЗСЛЖ \text{ диаст} + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$. MMJЖ считалась нормальной при значениях менее 215г. Для стандартизации MMJЖ относили к величине площади поверхности тела больного, которая определялась с учетом значений роста и веса пациентов по номограмме Дюбуа, и полученную величину обозначали как индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), (г/м²). За нормальные значения принимались цифры менее 110 г/м² для женщин и менее 125 г/м² у мужчин (Abergel E.,1995).

Учитывая значения выше указанных показателей у пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись типы ремоделирования левого желудочка. Нами проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка по рекомендациям A.Ganau [134]. Если значение ОТС превышало 0,45, то больного относили к концентрическому типу гипертрофии левого желудочка (КТ ГЛЖ), если значение ОТС было менее 0,45 – к эксцентрическому типу гипертрофии (ЭГ ГЛЖ).

Так же в рамках проводимого исследования нами определялись показатели систолической функции левого' желудочка: ударный объем (мл), минутный; объем кровообращения (мл/мин), ударный; индекс- (УИЛЖ, мл/м:), сердечный: индекс (СИЛж, мл/мин/м"). и фракцию выброса (ФВЛж, %); УО рассчитывали по интегралу скорости кровотока непосредственно в выносящем тракте ЛЖ с последующим определением УИЛж и :СИЛЖ,. ФВЛЖ рассчитывали как процентное соотношение УОЛж к КД0л ж .

Диастолическое наполнение ЛЖ исследовали методом доплерэхокардиографии в импульсном режиме. Трансмитральный поток оценивали из апикального доступа в четырехкамерной проекции, устанавливая контрольный объем в полости левого предсердия непосредственно: под створками митрального клапана на уровне фиброзного кольца параллельно потоку крови.

2.2.3. Спирометрия

Показатели спирометрии изучали на аппарате «Masterlab» фирмы «Erich Jaeger» (Германия). В рамках проводимого исследования нами определялись следующие показатели: ЖЕЛ, максимальный объем скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% от форсированной жизненной емкости легких - МОС25, МОС50 и МОС75 (согласно рекомендациям Европейского респираторного общества). Динамика степени обструкции оценивалась по объему форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1).

2.2.4. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам, проводили:

- общеклиническое лабораторное обследование: гемограмму, содержание глюкозы, креатинина, мочевины, протеинограмму, электролиты крови, общий анализ мокроты;
- уровень общего Ig E в сыворотке крови определяли при помощи аппарата «Immulite 2000» (США) по методике производителя. Нормой считали повышение Ig E до 100 U/ml;
- парциальное напряжение кислорода (PO_2) в артериализованной капиллярной крови определяли после прогревания пальца в течении 5 минут водой при температуре + 60°C изучали на аппарате «ABL-725»(Дания);
- системное артериальное давление измеряли по методу Н.С. Короткова;
- качество жизни оценивали по опроснику SF- 36 (автор J.E. Ware et al., 1992.). Изучались критерии: ФА – физическая активность; РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; Б – боль; ОЗ – общее восприятие здоровья; ЖС – жизнеспособность; СА – социальная активность;

РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; ПЗ – психическое здоровье; СС – сравнение самочувствия с предыдущим годом;

2.2.5. Методы статистического анализа

Систематизация материала и представленных результатов расчетов выполнялась с применением программного пакета электронных таблиц Microsoft EXCEL, статистические расчеты проводились с применением пакета Microsoft Statistica for Windows 2000, «Biostat».

Достоверность различий оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента. Анализ корреляционных взаимосвязей переменных проводили при параметрическом распределении данных методом линейного корреляционного анализа Спирмена. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный метод анализа по Вилкоксоу. При оценке межгрупповых различий нами использован однофакторный анализ Крускала-Уоллиса (H). При анализе таблиц сопряженности — критерий χ^2 Пирсона.

С помощью специализированной компьютерной программы производилась идентификация параметров квазиаттракторов показателей климатических факторов, ФВД и показателей КЖ в сравниваемых группах. После введения исходных параметров (координат в m-мерном пространстве), производился расчет координат граней и их длины; объема m-мерного параллелепипеда, ограничивающего аттрактор; координат хаотического и статистического центров, а также показатель асимметрии по каждой фазовой координате как расстояние между стохастическим и хаотическим центрами (r_x).

Координаты стохастического центра аттрактора $X^C = (x^c, x^c, \dots, x^c)^T$
 $\begin{matrix} 0 & 1 & 2 & \dots & m \end{matrix}$
 находились путем вычисления среднего арифметического одноименных

координат точек, представляющих проекции конца вектора состояния динамической системы (ДС) на каждую из координатных осей:

$$x_i^C = \sum_{j=1}^N x_j / N, \quad (1)$$

где N – количество точек состояния БДС в фазовом пространстве, $i = 1, 2, \dots, m$.

Координаты хаотического центра аттрактора $X_0^X = (x_1^X, x_2^X, \dots, x_m^X)$, вычислялись по формуле:

$$x_i^X = x_{i(\min)} + D_i / 2, \quad (2)$$

где D_i – ширина фазовой области аттрактора в проекции на i -ую координату, $D_i = x_{i(\max)} - x_{i(\min)}$; $x_{i(\min)}$ координата крайней точки, совпадающая с нижней границей интервала фазовой области; $x_{i(\max)}$ – координата крайней точки, совпадающая с верхней границей фазовой области, в пределах которой движется вектор состояния системы (ВСС).

Показатель асимметрии ΔX или расстояние rx между точкой стохастического (координаты x_s) и хаотического (координаты x_c) центров рассчитывался по формуле:

$$\Delta X = \sqrt{(x_1^X - x_1^C)^2 + (x_2^X - x_2^C)^2 + \dots + (x_m^X - x_m^C)^2} \quad (3)$$

или,

$$rx = \sqrt{\sum_{i=1}^m (x_{si} - x_{ci})^2} \quad (4)$$

Традиционная методология описания стохастических процессов основывается, как правило, на распределении Гаусса. Показатель асимметрии ΔX отражает степень различия между стохастическими и хаотическими процессами по каждой координате и в целом по всем фазовым координатам

как интегральный параметр r^x . Объем m -мерного параллелепипеда V_G находился как результат произведения интервалов по всем фазовым координатам (В.М. Еськов, 2006).

Глава 3

КЛИМАТО-ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРРИТОРИЙ ВЫСОКИХ ШИРОТ И ОЦЕНКА МНОГОЛЕТНЕГО ВЛИЯНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (НА ПРИМЕРЕ Г. СУРГУТ)

3.1. Климато-экологическая характеристика региона (на примере г. Сургута)

Основным климатообразующим фактором в городе Сургуте является открытость территории с севера, что способствует проникновению холодных арктических масс в любое время года. Наличие заболоченных пространств, обилие локальных низменностей приводит даже летом к ночным заморозкам. Для зимнего периода характерны значительные колебания температуры воздуха, пасмурная погода, метели. Самыми холодными месяцами в Сургуте являются январь и декабрь со среднемесячной температурой $-18,2^{\circ}\text{C}$ $-24,0^{\circ}\text{C}$, а абсолютный минимум может достигать -45°C -50°C и ниже. Период с устойчивым снежным покровом продолжается 180-200 дней (с конца октября

и до начала мая), а воздух имеет отрицательную температуру по 7-8 месяцев в году. Поэтому суровый, резко континентальный климат изучаемого региона приравнен к районам Крайнего Севера.

Положительная температура воздуха днем может быть с первой декады апреля. Переход к положительным значениям температуры ежегодно происходит, в среднем, с 10 апреля до 3 мая. До середины июня еще нередки заморозки от -5°C до -15°C . Лето можно охарактеризовать коротким периодом. Самый теплый месяц - июль, средняя температура которого составляет $+15,7^{\circ}\text{C}$; максимальная температура может достигать $+37^{\circ}\text{C}$. Следует отметить, что летом период со среднесуточной температурой воздуха $+25^{\circ}\text{C}$ практически отсутствует, в то время как в Москве он равен 77 дням. В июле выпадает максимум осадков. Преобладающее направление ветра летом – северное (приложение 1-3).

Территория ХМАО, в частности города Сургута, находится в зоне климато-географической экстремальности. Однако, для врачей, экологов, патофизиологов более приемлемым, важным является проведение анализа климата в медицинских целях. Такая характеристика природных условий представлена в литературе, а по Сургуту - в «Биоклиматическом атласе для Сибири и Дальнего Востока». В представленных графиках (структуры классов погоды момента) дана информация о повторяемости по градациям показателей суровости погоды и теплового баланса человека при различных сочетаниях температуры воздуха, скорости ветра и нижней облачности. Эти графики позволяют оценить не только тепловое состояние человека, но и раскрыть возможный механизм терморегуляции. Особенности микроклимата данного населенного пункта позволяют рассчитать положительные и отрицательные отклонения теплового баланса человека от стационарного физиологического состояния, определить его потребность в одежде.

Вполне определенным образом следует представить преимущественное направление ветра (розу ветров) изучаемой территории. Так, гиганты отечественной энергетики ГРЭС-1 и ГРЭС-2, имеющие огромную

экономическую ценность для региона, несут негативный экологический прессинг на жителей города. Жилые кварталы (№ 67) и микрорайоны (2, 9, 10, 14, 40) расположены по розе ветров и до 40% времени года подвержены воздействию газов и дыма, выбрасываемых в атмосферу.

Таким образом, для Сургута, находящегося на 60° северной широты, характерна типичная для этих территорий экстремальность климата. Если к Крайнему Северу отнесены регионы севернее полярного круга (66°33' с.ш.), то районы, расположенные южнее, обозначают «приравненными к Крайнему Северу». Эти районы «высоких широт» со своеобразной флорой и фауной включают в себя полярную, тундровую, таежную зоны. Экстремальность климата изучаемых природных условий определена сверхнизкой температурой, значительной изменчивостью климата, выраженными возмущениями в ионосфере, высокой активностью гелиокосмических факторов, изменчивостью и значительной казенностью магнитного поля земли.

В то же время, климат Сургута является резко континентальным с суровой, изменчивой погодой в холодный период года, что может обуславливать выраженное функциональное напряжение кардиореспираторной системы и терморегуляции людей из числа здоровых новоселов, а также больных БА. Организм человека большую часть года здесь находится под комплексным влиянием низких температур, атмосферного давления, значительных флюктуации содержания кислорода в воздухе, большого количества осадков, особенно в летнее время.

Экологическая характеристика г. Сургута так же имеет свои особенности. Так, по данным Комитета экологии г. Сургута за период 2000-2010 г.г. выбросы загрязняющих веществ в атмосферу предприятиями города составили в среднем 51 661,4т за последние 10 лет. Промышленные объекты загрязняют атмосферу оксидами азота, углерода, диоксидом серы, углеводородами, марганцем, хромом, железом, различными видами пыли (древесной, цементной, металлической, неорганической). Среди них

превалирующими (при превышении ПДК) по уровню загрязнения являются диоксид азота, оксид углерода, диоксид серы, пыль неорганическая, пыль древесная, пыль цементная, сажа.

В рамках проводимого исследования нами изучен и рассчитан коэффициент детерминации степени влияния погодных факторов и загрязнителей атмосферного воздуха на частоту рецидивов хронических заболеваний внутренних органов (таблица 3.6., рисунок 3.3).

Таблица 3.6

Коэффициент детерминации степени влияния погодных факторов и загрязнителей атмосферного воздуха на частоту рецидивов хронических заболеваний внутренних органов в ХМАО-Югре
(анализ показателей за 2000-2010 гг.)

Климато-экологические параметры	АГ	БА
Температ. атмосферного воздуха	0,0093	0,1184
Жесткость погоды по И. М. Осокину	0,0020	0,1264
Атмосферное давление	0,2150	0,1653
Диоксид азота	0,0116	0,1371
Фенол	0,3557	0,1422
Формальдегид	0,1830	0,1862

Как видно из таблицы 3.6 достаточно высокую степень влияния на течение АГ имеют атмосферное влияние, содержание фенола и формальдегида в атмосферном воздухе. На течение БА значительное влияние оказывают температура атмосферного воздуха, высокие показатели жесткости погоды, атмосферное давление, содержание диоксида азота, фенола и формальдегида в атмосферном воздухе.

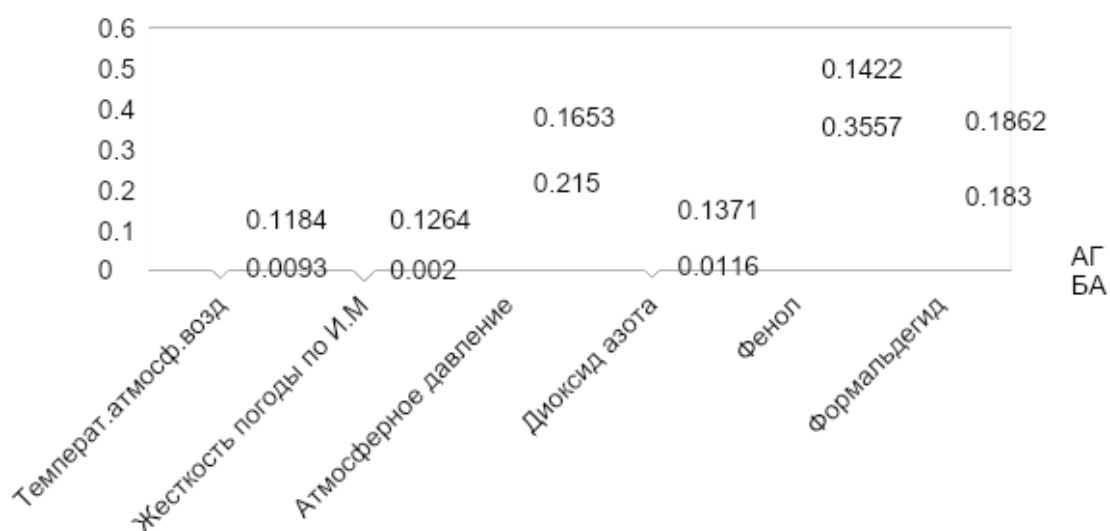


Рис. 3.3. Коэффициент детерминации степени влияния погодных факторов и загрязнителей атмосферного воздуха на частоту рецидивов хронических заболеваний внутренних органов ХМАО-Югре (анализ показателей за 2000-2010 гг.)

Содержание бензпирена, диоксида азота, формальдегида, фенола в атмосферном воздухе Сургута тесно связано с отопительным периодом и осенними работами по реконструкции автомобильных дорог. Главным

источником загрязнения атмосферы являются Сургутская ГРЭС. За этот же период времени (2000-2010 г.г.) несмотря на 14%-ное сокращение выбросов, количество загрязняющих веществ, выброшенных I и II станциями в атмосферу, составило 36 341 тонну или 70% всех загрязнителей воздуха. Большое значение в экологическом статусе города имеют так же предприятия «Сургутнефтегаз» и «Газпром». Кроме добычи природного газа на территории, окружающей город, в Сургутском районе размещены заводы по переработке газового конденсата. Наряду с этим город имеет высокий уровень автомобилизации населения и высокие темпы его роста, что сопровождается прогрессирующим увеличением темпов загрязнения атмосферы составными фрагментами выхлопных газов.

Техногенное (экологически значимое) воздействие на окружающую среду также оказывают производства строительных материалов и конструкций на АОТ «Стройиндустрия», АОТ «КПД», АОТ «Завод промстройдеталь». Спектр ингредиентов в атмосферном воздухе г. Сургута представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Спектр ингредиентов в атмосферном воздухе г. Сургута

№	№ пробы Соединение	Содержание в пробах, мкг/м ³							ПДК
		1	2	3	4	5	6	7	
1	1-Бутен, 2-метил	0.7	0.9						
2	Бутандиамин		0.2						
3	2,3-Диметилпентан	1.5	6.8	0.7	0.9	0.3	0.6	0.2	
4	2-Этилциклопентан		3.6	0.6		0.2	0.5	0.3	
5	1,3-Циклопентадиен, 5-метил		1.6	3.1			0.4	0.2	
6	1,3-Циклопентадиен, 1-метил	7.3	3.3						

7	3,4-Диметилгексан		1.9	0.9	0.4	0.2	0.3	0.8	
8	1,2,3-Триметилциклопентан		2.3	1.1	0.3	0.45	0.2	0.6	
9	Бензол	8.4	37.1	1.4	1.6	0.5	1.6	0.2	100
10	1-Гексен,3,5,5-триметил		15.4		1.9				
11	Метилциклогексан		20.5		1.8		3.5		
12	Бутилциклопентан		1.6						
13	3-Гептен, 1-ол		0.8						
14	2,3,5-Триметилгептан		8.5	1.5	0.9	1.0	3.5	1.5	
15	3(2Н)-Дигидрофуранон,5-этил		5.8						
16	1,4-Диметилциклогексанон		5.3	3.3				1.1	
17	Толуол	4.8	1041	4.0	0.8	4.7	4.0	12.4	600
18	2-Метилциклопентанон	1.2	15.7	1.6	0.3	1.1	0.2	0.6	
19	Изопропилциклогексан	18.2	43.8	7.8	2.1	14.8	2.1	0.3	
20	4,5-Диметилнонан		0.9						
21	Циклогексанол	2.2	2.1	0.2	0.2	0.8		0.1	60
22	Этилциклогексан		2.9	4.4			12.2	0.5	
23	3,4,5-Триметилнонан		1.6	0.2			0.6		
24	2,4-Диметилпентанол		1.8						
25	Этилбензол	0.7	19.3	1.6	1.5	1.4	0.6	0.7	20
26	(пара + мета)-Ксилол	2.1	84.4	3.3	2.2	3.0	1.4	1.0	200
27	орто-Ксилол		22.6	1.0	0.6	3.0	0.8		
28	4-Метилциклогексанол	0.96	1.3						
29	Изопропилбензол		0.6	0.6		0.3	0.1	0.1	14
30	Пропилбензол		0.8						
31	1,3,5-Триметилбензол		7.3	0.3		0.1	0.5	0.3	
32	2,4-Диметилфенол		0.4						
33	Другие бензолы (С3)		20.1				0.6	0.5	

34	1,2-Диэтилбензол		1.5			1.8	1.8	
35	1,4-Диэтилбензол		1.3		0.1	11.5	11.2	
36	Бицикло(2,2,1)гептан,2-он	3.1	2.2		0.15		6.6	
37	Ацетофенон		3.3					3
38	Нафталин		0.8		2.0	0.3		3
39	Углеводород C12			3.4	5.1	3.1	4.1	
40	Углеводород C13					4.6	1.9	5.3
41	Углеводород C14			2.7	1.7	1.5	11.0	0.7

Зона повышенного загрязнения охватывает западную, северо-восточную и юго-западную части города. В западной части города источниками загрязнения являются городские очистные сооружения, ЖБИ, ДОЦ завода “Промстройдеталь”, РСУ “Сургутстрой”. В северо-восточной части города основным источником загрязнения является Сургутская ГРЭС.

Влияние этих предприятий на селитебную зону несколько смягчается за счет некоторой удаленности. Это влияние ощущается лишь на близлежащую жилую застройку, оно непостоянно во времени и зависит от повторяемости ветров “загрязняющих” направлений.

Таким образом, экстремальность климата Сургута (расположенного в зоне высоких широт) обусловлена низкими, сверхнизкими параметрами температуры атмосферного воздуха, высоким уровнем индекса жесткости погоды (в Сургуте - 4,2; в Москве - 2,12; в Тбилиси - 0,71), высокой частотой повторяемости IX, X, XI, XII классов погоды момента. Поэтому следует сопоставлять выраженную изменчивость климата со средней, сильной, чрезмерной степенью ФНСТ. Вместе с тем, в регионе сосредоточены важнейшие предприятия по переработке нефти и утилизации газа. Город, преимущественно в холодные периоды года, с неустойчивыми погодно - климатическими параметрами загрязняют выбросы от промышленных предприятий, ГРЭС, автотранспорта.

3.2. Многолетнее влияние климата на заболеваемость бронхиальной астмой и артериальной гипертензией на протяжении последних 10 лет

В рамках проведения данного исследования нами были изучены показатели заболеваемости бронхиальной астмой в различных микрорайонах г. Сургута за период 2000-2010 годы. Для сравнительного анализа были выделены 12 микрорайонов с самой высокой среднегодовой частотой госпитализации больных БА) и 3 - с минимальными показателями. Результаты представлены в таблице 3.8

Таблица 3.8

Показатели заболеваемости бронхиальной астмой по микрорайонам г. Сургута за период 2000-2010 годы

Микрорайоны города	Заболеваемость на 1 000 населения	Значение уровня загрязнения атмосферы (в долях ПДК сред. суточн.)				
		Оксиды азота	3,4-бензпирен	Пыль	Оксид углерода	Формальдегид
Квартал 6	33,8	0,85	3,39	0,82	0,76	6,57
Квартал 7	28,8	0,92	2,56	0,92	0,72	6,01
МКР 11	22,1	1,14	2,45	0,74	0,65	4,16
МКР 13	19,8	1,05	3,13	0,69	0,65	4,46
МКР 14	26,1	0,85	3,32	0,69	0,74	5,10

МКР 17	16,7	0,83	4,01	0,69	0,84	5,57
МКР 2	25,4	0,85	3,19	0,69	0,65	3,41
МКР3	13,2	0,80	3,32	0,83	0,61	3,33
МКР 7	18,8	0,87	3,69	0,69	0,95	5,8 1
МКР 9- 10	24,2	0,66	2,39	0,58	0,57	4,59
МКР 40	28,7	0,84	1,75	1,19	0,74	5,89
МКР 41	29,4	0,84	1,64	1,24	0,75	6,29
•МКР 27	14,1	0,21	0,65	0,26	0,20	1,58
•МКР 28	6,12	0,01	0,02	0,01	0,10	0,04
•МКР 29	0,00	0,37	0,78	0,48	0,37	1,56

Примечание: МКР - «грязные» микрорайоны, • МКР - «чистые» микрорайоны

Как видно из таблицы 3.8 в микрорайонах 27, 28, 29 заболеваемость БА была минимальной (0 - 1,1 на 1 000 населения) и уровни загрязнения атмосферы в долях среднесуточных ПДК были относительно низким. Установлено, что самые «болезненные» микрорайоны города оказались и самыми «загрязненными», а селитебные зоны с минимальными показателями заболеваемости.

Уровни содержания загрязнителей в атмосфере для каждого из них составили: оксидом азота (0,01-0,37), 3,4-бензпиреном (0,02 - 0,78), пылью (0,01 - 0,58), оксидом углерода (0,01 - 0,37), формальдегидом (0,04-1,58) в долях среднесуточных ПДК

В тот же время, в микрорайонах, где выделены кварталы 6, 7, мкр. 2, 3, 7, 9, 10, И, 13, 14, 17, 40, 41 заболеваемость БА была значительно выше (1,3-2,5 на 1 000 населения) и уровень загрязнения атмосферы в среднесуточных долях ПДК отмечен относительно высоким: оксидом азота (0,84 - 0,90),

3,4-бензпиреном (1,64 - 3,32), пылью (0,69 - 0,83), оксидом углерода (0,65-0,76), формальдегидом (3,41 - 6,29).

Таким образом, заболеваемость в «грязных» микрорайонах города превысила таковую в 2,5 раз по сравнению с относительно «чистыми», тогда как уровень загрязнения в микрорайонах с высокой заболеваемостью превышал в 6-9 раз таковой в микрорайонах с низкой заболеваемостью БА. Так же нами были рассчитаны средние показатели госпитализации больных БА и АГ в терапевтические отделения Сургутской окружной клинической больницы (г. Сургут). Результаты представлены на рис. 3.4,3.5.

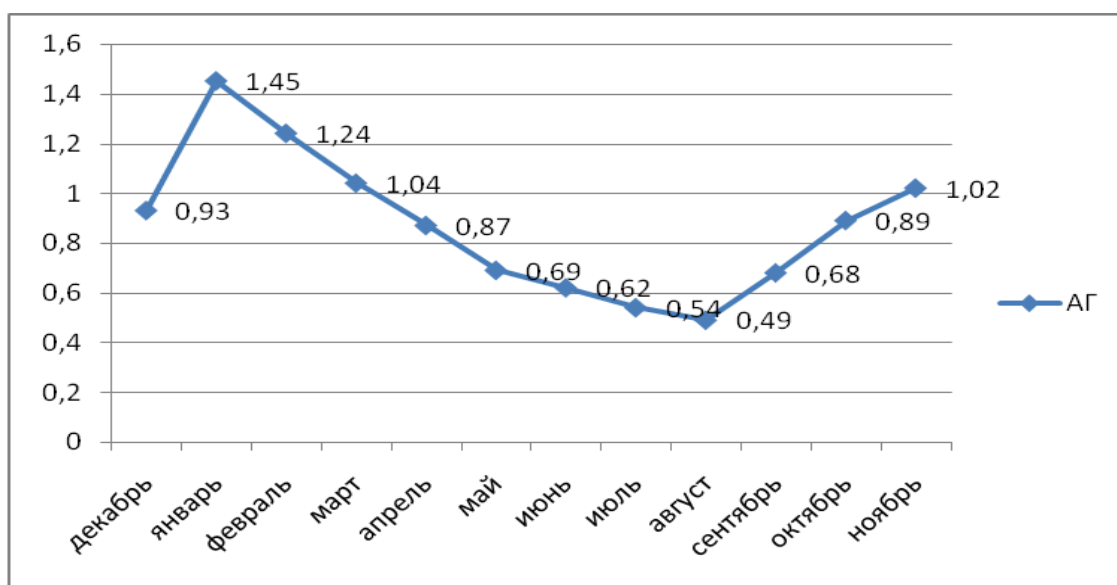


Рис. 3.4. Средние показатели госпитализации больных АГ в терапевтические отделения Сургутской окружной клинической больницы (г. Сургут) за период 2006-2011 гг. (на 1000 населения).

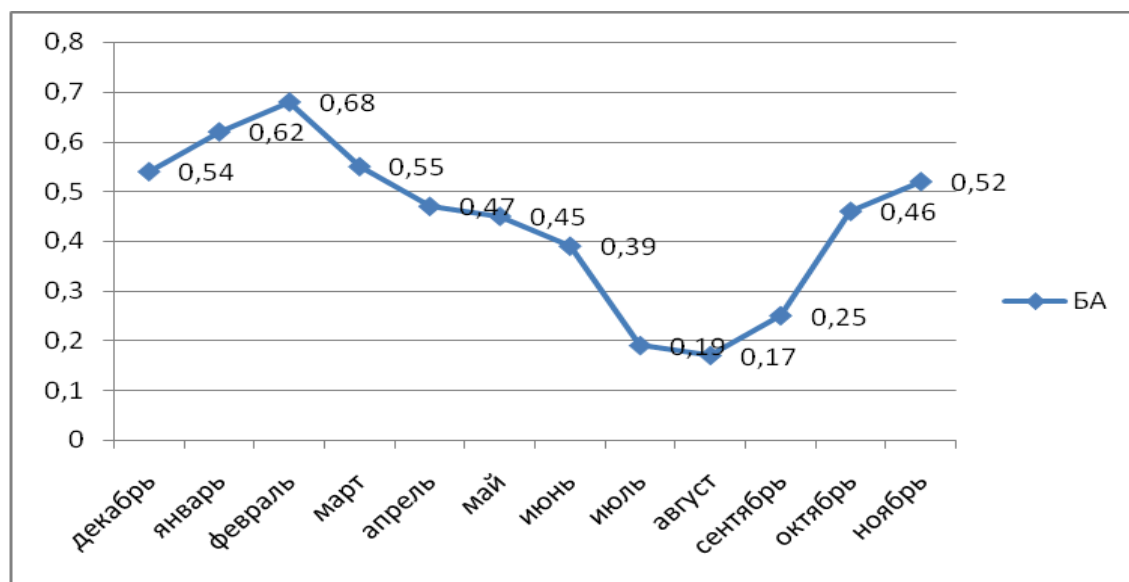


Рис. 3.5. Средние показатели госпитализации больных БА в терапевтические отделения Сургутской окружной клинической больницы (г. Сургут) за период 2006-2011 гг. (на 1000 населения).

Как видно из рисунков 3.4, 3.5 четко наблюдается сезонная зависимость госпитализации больных БА и АГ. Так же выраженное увеличение числа случаев госпитализации происходило в периоды понижения среднемесячной температуры воздуха (до -14°C -20°C), повышения атмосферного (764 мм.рт.ст) давления, индекса жесткости погоды (до 4,25 отн. ед.), значительного увеличения среднемесячной концентрации диоксида азота (до $0,04 \text{ мг/м}^3$) в январе, феврале месяцах и до уровня $0,035 \text{ мг/м}^3$ - в ноябре; оксида углерода (до $0,18\text{-}2,0 \text{ мг/м}^3$) в январе, феврале и до $1,53 \text{ мг/м}^3$ - в ноябре. Одновременно отмечено значительное повышение среднемесячной концентрации фенола (до $0,004 \text{ мг/м}$ в феврале и до $0,0045 \text{ мг/м}^3$ в ноябре), формальдегида (до $0,013 \text{ мг/м}^3$) в феврале и до $0,011 \text{ мг/м}^3$ - в ноябре. В то же время, первый "пик" (в январе) увеличения числа госпитализаций больных БА совпал с повышением субмаксимального среднемесячного уровня КИЗА (до 0,4 отн. ед.). Следует отметить, что частота обострений БА статистически достоверно коррелировала с индексом жесткости погоды по И.М.Осокину ($r_s=380$, $p<0,05$), повышением среднемесячной концентрации фенола ($r_s=0,42$,

$p < 0,05$), уровня формальдегида ($r_s = 0,452$, $p < 0,05$), оксида углерода ($r_s = 0,397$, $p < 0,05$).

Нами так же изучена динамика вызовов скорой медицинской помощи больными БА и АГ. Нами установлено, что высокое среднемесячное число вызовов врачей городской станции скорой медицинской помощи по поводу астматического статуса и гипертонического криза имеют так же определенную сезонность. Количество вызовов рассчитывалось на 1000 населения и представлены на рис. 3.6, 3.7.

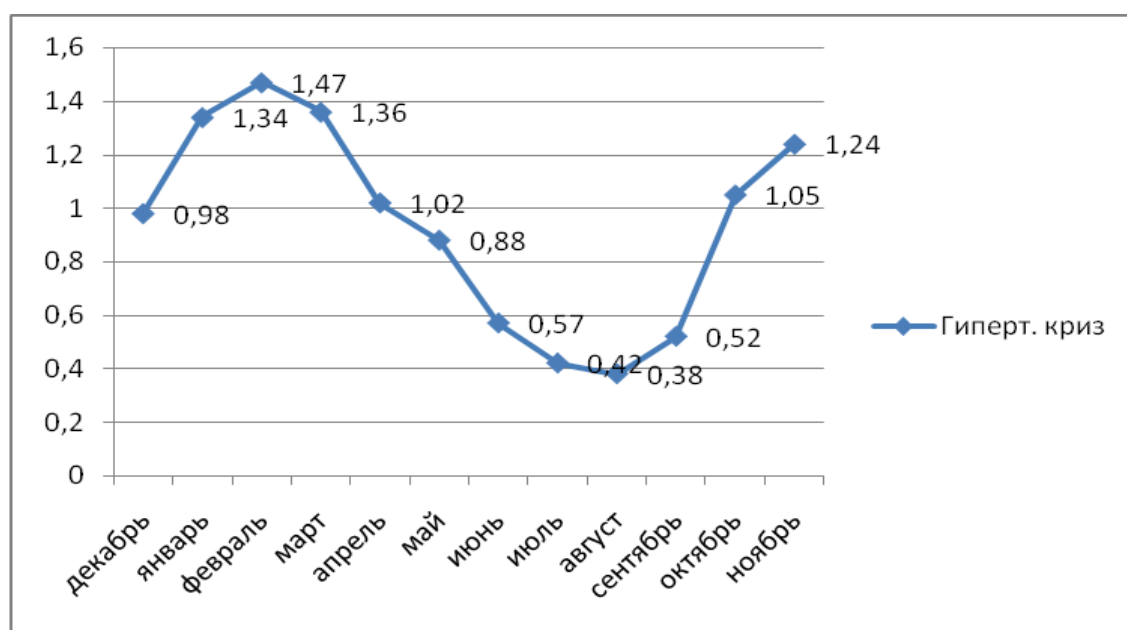


Рис. 3.6. Средний показатель вызовов скорой медицинской помощи в г. Сургуте и Сургутском районе по поводу гипертонического криза за период 2006-2011 гг. (на 1000 чел. населения)

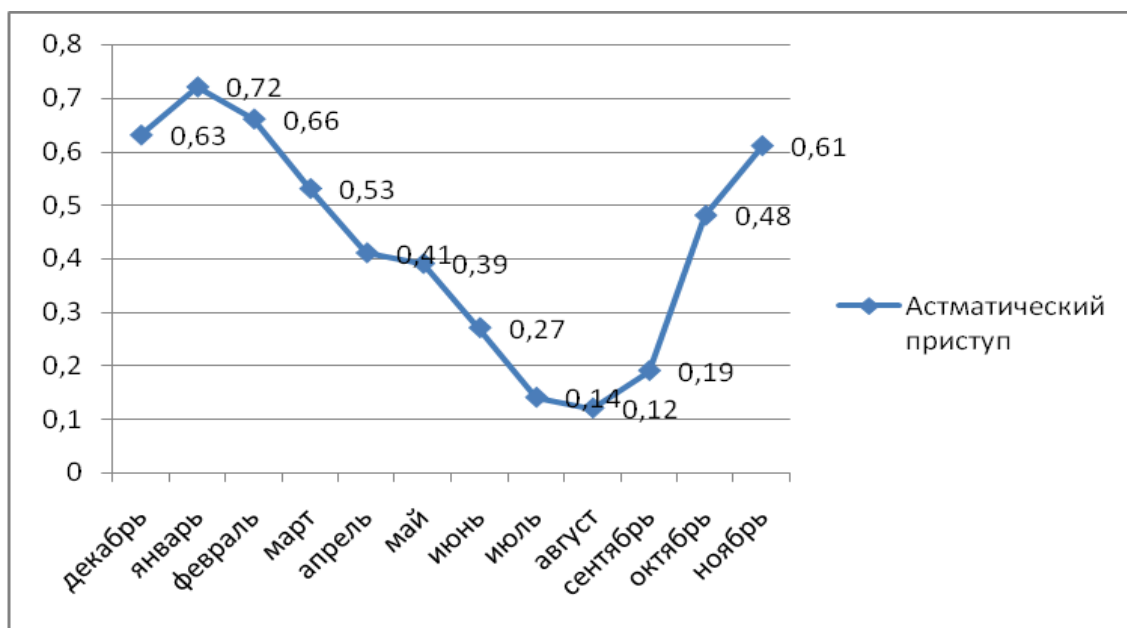


Рис. 3.7. Средний показатель вызовов скорой медицинской помощи в г. Сургуте и Сургутском районе по поводу астматического приступа за период 2006-2011 гг. (на 1000 чел. населения)

Анализ частоты вызовов скорой медицинской помощи по поводу астматического приступа и гипертонического криза за период 2006-2011 гг. показал, что повышение частоты вызовов врачей скорой медицинской помощи в периоды высоких значений индекса жесткости погоды (до 2,51 - 2,95 отн. ед.) в марте, апреле и в декабре (до 4,13 отн. ед), и резкое снижение частоты АС в июле на фоне понижения индекса жесткости погоды (до 0,93 отн. ед.). При этом минимальная частота вызовов по поводу астматического статуса и гипертонического криза отмечена при низких среднемесячных значениях концентрации диоксида серы ($0,0052 \text{ мг/м}^3$), фенола ($0,0028 \text{ мг/м}^3$) в городской атмосфере.

3.3. Системный анализ показателей заболеваемости бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией в зависимости от климатических условий.

На основании полученных результатов можно сказать, что метеолабильные периоды у больных выделялись на основании регионального метеопрогноза, подсчета индексов изменчивости метеопараметров по методике В.Ф. Ушакова. Высокий уровень обращаемости больных в КДП совпадал с наиболее выраженной изменчивостью метеорологических параметров, индекса дискомфортных теплотерь, содержания O_2 в атмосферном воздухе. Дополнительная количественная оценка метеочувствительности больных может быть осуществлена с помощью расчета индивидуальных коэффициентов корреляции между м/с частотой обращений больных по поводу обострения заболевания, резкого нарастания степени тяжести обострения хронического патологического процесса и повышением изучаемых индексов изменчивости метеопараметров.

Следует отметить, что, как правило, АД повышалось параллельно степени обострения заболевания (выраженности и частоте приступов удушья). Проведенный анализ обследования больных в разных атмосферных условиях показали, что значимая корреляционная связь средней степени ($r_s = 0,48$, при $p < 0,05$) была установлена между показателями межсуточных и внутрисуточных перепадах барометрического давления (более чем на 10 мм.рт.ст) и частотой обращаемости больных в январе ($25,8 \pm 0,95\%$); а также между индексом изменчивости температуры атмосферного воздуха, при м/с атипичной флюктуации (а/ф) более чем на $20^\circ C$, РА а/ф; BCO_2 а/ф и КО (коэффициентом обращаемости) больных ($r_s = 0,68$; $r_s = 0,53$; $r_s = 0,47$; при $p < 0,05$).

В феврале выраженное увеличение ИИТ м/с совпадало с КО ($r = 0,49$, $p < 0,05$), а так же повышение ИИТ а/ф, индекса дискомфортных теплотерь (ИДТ - «С») с КО ($r_s = 0,62$, $0,68$; $p < 0,05$).

Осенью, особенно ноябре, была установлена значимая корреляционная связь высокой степени между ИДТ («С») и КО ($r = 0,70$, $p < 0,05$).

В декабре высокие значения ИДТ («С») и ИИТ м/с, ИИТ а/ф совпадали с ростом (до $18,4 \pm 0,58\%$) КО ($r_s=0,5$; $r_s=0,33$; $r_s=0,52$, $p<0,05$).

Тогда как в октябре корреляционная связь низкой степени ($r_s=0,25$, $p<0,05$) и средней степени ($r_s=0,45$, $p<0,05$) была установлена между ИДТ («С») и КО, а также между ИИТ а/ф ($r=0,45$, $p<0,05$) и КО ($11,3 \pm 0,56\%$).

При этом в сентябре повышение ИДТ («С») и ИИТ м/с совпадали с умеренным повышением КО (составляли: 0,62 и 0,55, при $p<0,05$), а также была установлена средней степени корреляционная связь ($r=0,31$, при $p<0,05$) между ИИД м/с и КО ($6,9 \pm 0,48\%$).

Наряду с этим весной в мае наиболее значимая корреляционная связь средней степени была установлена между индексами изменчивости ВСО₂ А м/с, ВСО₂ А а/ф, ИИР м/с, ИИД а/ф (составляли: 0,43; 0,42; 0,61; 0,62 при $p<0,05$) и КО ($21,2 \pm 0,71\%$). С другой стороны, методом анализа в рамках ТХС, выявлены различия динамики поведения вектора состояния экосреды и обращаемости больных с микстпатологией в 5-ти мерном фазовом пространстве состояний.

Такой подход в оценке влияния метеофакторов, индексов ИДТ «С», ВСО₂ А м/с позволяет определить размеры аттракторов состояний путем анализа изучаемых параметров. Результаты исследования показали, что в декабре, январе, феврале общий объем (vX) фазового пространства (составлял соответственно: $2,58e + 007$; $2,06e + 007$; $1,53e + 007$), а общий показатель (rX) асимметрии (составлял соответственно: 6,19; 6,58; 9,46) (табл.№3)

Значительно были увеличены показатели параметров фазового пространства: (в 4,7; 18,9; 23,4 раза по vX в декабре; в 3,8; 15,1; 18,7 раз в январе; в 2,8; 11,2; 13,9 раз в феврале) по сравнению с таковыми (составили: $5,42e + 006$; $1,36e + 006$; $1,1e + 006$) в ноябре, сентябре, октябре, а по показателю rX в 1,02; 2,2; 3,2 раз в декабре; в 1,1; 2,3; 3,5 раз в январе, в 1,6; 3,4; 4,8 раз в феврале по сравнению с таковыми в ноябре, сентябре, октябре (составлял соответственно: 6,05; 2,88; 1,98).

Последнее свидетельствовало о значительном повышении амплитуды колебаний индексов изменчивости метеопараметров, дискомфорта, теплотеря, весового содержания O_2 в атмосферном воздухе, частоты обращаемости больных, повышении хаотического квазиаттрактора неустойчивости функциональных систем больных в зимние месяцы по сравнению с осенними (табл.3.9 и 3.10).

Таблица 3.9

Параметры квазиаттракторов состояния климатических показателей в зимний период времени года

Декабрь	
Interval X1= 54,00	Asymmetry X1= 0,07
Interval X2= 48,80	Asymmetry X2= 0,06
Interval X3= 39,20	Asymmetry X3= 0,08
Interval X4= 41,70	Asymmetry X4= 0,05
Interval X5= 6,00	Asymmetry X5= 0,10
General asymmetry value rX = 6,19	
General V value : 2,58e+007	
Параметры	Январь
P02	IntervalX1= 27,00 AsymmetryX1= 0,02
IDT	IntervalX2= 44,90 AsymmetryX2= 0,07
IP	IntervalX3= 45,20 AsymmetryX3= 0,11
IT	IntervalX4= 47,10 AsymmetryX4= 0,07
KO	IntervalX5= 8,00 AsymmetryX5= 0,10
Интегральные параметры	General asymmetry value rX = 6,58 General V value : 2,06e+007
Февраль	

IntervalX1= 50,80	AsymmetryX1= 0,07
IntervalX2= 36,20	AsymmetryX2= 0,12
IntervalX3= 45,40	AsymmetryX3= 0,07
IntervalX4= 36,70	AsymmetryX4= 0,19
IntervalX5= 5,00	AsymmetryX5= 0,16
General asymmetry value rX = 9,46	
General V value : 1,53e+007	

Таблица 3.10

Параметры квазиаттракторов состояния климатических
показателей в осенний период времени года

Параметры	Сентябрь
P02	IntervalX1= 18,00 AsymmetryX1= 0,07
IDT	IntervalX2= 8,20 AsymmetryX2= 0,08
IP	IntervalX3= 69,90 AsymmetryX3= 0,03
IT	IntervalX4= 33,00 AsymmetryX4= 0,04
KO	IntervalX5= 4,00 AsymmetryX5= 0,03
Интегральные параметры	General asymmetry value rX = 2,88 General V value : 1,36e+006
Октябрь	
	IntervalX1= 13,00 AsymmetryX1= 0,00
	IntervalX2= 12,40 AsymmetryX2= 0,02
	IntervalX3= 42,40 AsymmetryX3= 0,03
	IntervalX4= 32,20 AsymmetryX4= 0,05
	IntervalX5= 5,00 AsymmetryX5= 0,04
	General asymmetry value rX = 1,98 General V value : 1,1e+006
Параметры	Ноябрь

P02	IntervalX1= 41,90	AsymmetryX1= 0,02
IDT	IntervalX2= 13,60	AsymmetryX2= 0,02
IP	IntervalX3= 60,20	AsymmetryX3= 0,09
IT	IntervalX4= 15,80	AsymmetryX4= 0,02
KO	IntervalX5= 10,00	AsymmetryX5= 0,22
Интегральные параметры	General asymmetry value rX = 6,05 General V value : 5,42e+006	

При этом общий объем фазового пространства (VX) в марте (1,45e+0,07), апреле (1,12e+0,07), а также общий показатель асимметрии (rX) в эти месяцы (составлял: 8,36 и 3,96) в меньшей мере отличались от таковых в зимние месяцы и были значительно выше таковых в осенние месяцы. В марте vX (2,18+006) rX (4,67) были значительно ниже таковых в зимние месяцы и в ноябре, но выше таковых в сентябре, октябре. Таким образом амплитуда колебаний индексов изменчивости метеопараметров (температуры, барометрического давления, дискомфортных теплотерь), VCO₂ А весной (в марте, апреле) превышает таковую в осенние месяцы (табл. 3.11)

Таблица 3.11

Параметры квазиаттракторов состояния климатических
показателей в весенний период времени года

Параметры	Март	
P02	IntervalX1= 31,20	AsymmetryX1= 0,03
IDT	IntervalX2= 25,10	AsymmetryX2= 0,03
IP	IntervalX3= 67,00	AsymmetryX3= 0,09
IT	IntervalX4= 39,60	AsymmetryX4= 0,15
KO	IntervalX5= 7,00	AsymmetryX5= 0,04

Интегральные параметры	General asymmetry value $rX = 8,36$ General V value : $1,45e+007$	
Апрель		
IntervalX1= 18,80	AsymmetryX1= 0,08	
IntervalX2= 23,40	AsymmetryX2= 0,003	
IntervalX3= 38,40	AsymmetryX3= 0,1	
IntervalX4= 60,40	AsymmetryX4= 0,0002	
IntervalX5= 11,00	AsymmetryX5= 0,009	
General asymmetry value $rX = 3,96$ General V value : $1,12e+007$		
Параметры	Май	
P02	IntervalX1= 25,90	AsymmetryX1= 0,07
IDT	IntervalX2= 10,20	AsymmetryX2= 0,009
IP	IntervalX3= 47,20	AsymmetryX3= 0,08
IT	IntervalX4= 25,00	AsymmetryX4= 0,08
KO	IntervalX5= 7,00	AsymmetryX5= 0,04
Интегральные параметры	General asymmetry value $rX = 4,67$ General V value : $2,18e+006$	

Следует отметить, что в Сургуте весна с учетом среднемесячной температуры воздуха в марте ($-7,7^{\circ}\text{C}$ -- $-8,4^{\circ}\text{C}$), в апреле ($-5,6^{\circ}\text{C}$ -- $-7,9^{\circ}\text{C}$), значительно холоднее осени в сентябре ($+7,7^{\circ}\text{C}$ + $9,9^{\circ}\text{C}$), октябре ($+1,2^{\circ}\text{C}$ + $2,1^{\circ}\text{C}$).

Летом резко (более в 100 раз) снижались показатели общего объема и суммарной ассиметрии изучаемых 5 показателей фазового пространства по сравнению с весной, осенью и особенно с таковыми зимой, что характеризовало высокие погодно- климатические контрасты данной территории (табл.3.12).

Таблица 3.12

Параметры квазиаттракторов состояния климатических
показателей в летний период времени года

Июнь	
IntervalX1= 13,00	AsymmetryX1= 0,15
IntervalX2= 0,30	AsymmetryX2= 0,20
IntervalX3= 64,80	AsymmetryX3= 0,11
IntervalX4= 48,60	AsymmetryX4= 0,02
IntervalX5= 3,00	AsymmetryX5= 0,00
General asymmetry value $rX = 7,16$	
General V value : $3,68e+004$	
Параметры	Июль
P02	IntervalX1= 30,80 AsymmetryX1= 0,07
IDT	IntervalX2= 1,00 AsymmetryX2= 0,40
IP	IntervalX3= 40,00 AsymmetryX3= 0,07
IT	IntervalX4= 48,10 AsymmetryX4= 0,02
KO	IntervalX5= 2,00 AsymmetryX5= 0,10
Интегральные параметры	General asymmetry value $rX = 3,72$ General V value : $1,19e+005$
Август	
IntervalX1= 11,00	AsymmetryX1= 0,06
IntervalX2= 1,00	AsymmetryX2= 0,40
IntervalX3= 62,80	AsymmetryX3= 0,005
IntervalX4= 19,00	AsymmetryX4= 0,20
IntervalX5= 3,00	AsymmetryX5= 0,00
General asymmetry value $rX = 3,81$	
General V value : $3,94e+004$	

Таким образом, наиболее опасными для больных БА, в сочетании с АГ являются ноябрь, январь, декабрь, март, май месяцы.

Обострения заболевания были обусловлены высокой изменчивостью межсуточной температуры воздуха, барометрического давления, весового содержания кислорода в атмосферном воздухе, индекса дискомфортных теплотерь. Значимая корреляционная связь отмечалась между частотой обострений заболевания и атипичной (более 20 градаций) флюктуацией температуры, барометрического давления, весового содержания кислорода в атмосферном воздухе.

3.4. Оценка эффективности применения препарата монтелукаст в лечении больных бронхиальной астмой с холодной гиперреактивностью бронхов.

В процессе исследования нами выявлены особенности течения бронхиальной астмы у северян (в отличие от таковых у больных средних широт) в относительно быстром формировании хронической дыхательной недостаточности. Все приведенные морфофункциональные признаки позволяют характеризовать бронхиальную астму у жителей Севера нестабильным клиническим состоянием и частыми обострениями.

На основании полученных нами данных при динамическом наблюдении больных бронхиальной астмой можно сказать, что обострение заболевания типично для северных регионов в холодное время года. Холодный воздух в данном случае выполняет роль ведущего триггера, что проявляется выраженной гиперреактивностью бронхов.

В данный период времени больным бронхиальной астмой назначаются большие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) до (1600-1280 мгм/сут). Эффект ИГКС имеет дозозависимый характер, и контроль над

бронхиальной астмой может быть достигнут быстрее при применении более высоких доз, однако с повышением дозы ИГКС увеличивается риск развития нежелательных эффектов. Известно, что длительный прием высоких доз ИГКС (более 3-х мес.) приводит к системному воздействию на организм человека. Поэтому, как показали многочисленные клинические исследования, при недостаточном контроле БА добавление к ИГКС препаратов другого класса предпочтительно по сравнению с увеличением дозы ИГКС. Необходимо адаптировать базовую терапию у больных бронхиальной астмой с учетом особенностей климата и наличием выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов.

При анализе данных за 2005-2009 гг. департамента здравоохранения ХМАО-Югра отмечено повышение показателя заболеваемости бронхиальной астмой по сравнению с таковыми по всей РФ (на 51%). Согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по профилактике бронхиальной астмы, при всех формах этого заболевания, за исключением легкой с периодически возникающими симптомами, показана регулярная базисная терапия. В настоящее время с этой целью используют ингаляции кортикостероидных препаратов в качестве монотерапии или в сочетании с длительно-действующими β 2-агонистами (ДДБА).

Учитывая выше указанные особенности течения и лечения бронхиальной астмы в условиях высоких широт встала необходимость в оценке эффективности препарата монтелукаст в составе базисной терапии ИГКС у больных бронхиальной астмой различной тяжести с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов.

По результатам проведенного исследования включение в базисную терапию препарата монтелукаст демонстрирует высокую эффективность данного препарата. На фоне лечения больных бронхиальной астмой средней степени монтелукастом существенно снизилась частота обострений заболевания в холодный период года.

Общая характеристика обращаемости больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов различной степени тяжести за период 2008-2010 гг. отражена в таблице 3.13.

Таблица 3.13

Статистические показатели течения бронхиальной астмы средней тяжести с холодовой гиперреактивностью бронхов за период 2008-2010 гг. (средне-годовые показатели на 1 больного)

Показатели	Больные БА до лечения монтелукастом, n=200				Больные БА после лечения монтелукастом, n=115			
	вызова СМП, n	число госпита лизаций	продолжитель ность госпитализа ции, дни	число обострений/ обращений в ЛПУ	вызова СМП, n	число госпитализац ий	продолжительн ость госпитализации , дни	число обострений/ обращений в ЛПУ
M±δ	38,3±6,7	4,6±1,2	18,0±7,8*	6,3±1,3	12,8±3,1	0,4±0,4	12,0±2,7*	2,8±0,6

*p<0,001

Как видно из таблицы 3.13 количество вызовов скорой медицинской помощи у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести снизилось в 2,9 раза по сравнению с показателями до включения в исследование. Количество госпитализаций также уменьшилось в 11,5 раза и количество дней в стационаре в 1,5 раза. При изучении амбулаторных карт больных бронхиальной астмой с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов мы отметили достаточно большое количество обращений за медицинской помощью в связи с обострением заболевания именно в холодный период времени. За период лечения, в которое включен монтелукаст количество обращений больных бронхиальной астмой уменьшилось в 2,3 раза. Результаты спирометрического обследования больных бронхиальной астмой различной степени тяжести в начале и конце исследования отражены в табл. 3.14.

Таблица 3.14

Результаты спирометрического обследования больных бронхиальной астмой средней тяжести с холодовой гиперреактивностью бронхов в начале и конце исследования ($M \pm \delta$)

Показатель	Больные БА до лечения монтелукастом, n=200	Больные БА после лечения монтелукастом, n=115
ОФВ1	51,8±2,6*	76,3±2,8*
МОС 25	28,3±3,4	47,8±3,2
МОС 50	24,4±2,7*	49,5±2,2*
МОС 75	31,5±2,4	53,7±3,6

* $p < 0,01$

Как показано в таблице 3.14 в начале исследования показатели спирометрии значительно ниже по сравнению с показателями в конце

исследования. Таким образом, можно сказать, что препарат монтелукаст эффективен у больных БА средней степени тяжести.

На фоне применения препарата монтелукаст у больных БА средней степени тяжести с холодовой гиперреактивностью бронхов так же улучшились показатели иммуноглобулина E (Ig E). Динамика изменения показателей Ig E у больных БА с ХГРБ за период 2008-2010 гг.на фоне применения препарата монтелукаст представлена в таблице 3.15.

Таблица 3.15

Уровень Ig E (общ.) у больных бронхиальной
астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов средней тяжести
за период 2008-2010 гг., (M±δ)

Показатель	Больные БА до лечения монтелукастом, n=200	Больные БА после лечения монтелукастом, n=115
Ig E (общ.) U/ml	637,2 ±38,8	219,9 ±21,5

В процессе исследования различия оказались не достоверными

Как видно из представленной таблицы 3.15 в мы видим снижение показателя Ig E на фоне применения препарата монтелукаст в 3 раза, что подтверждает нам ожидаемый положительный результат.

Важно отметить, что суточная доза ИГКС изменялась. Если до включения в базисную терапию больным бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов средняя доза ИГКС составляла 1264 мкг/сут, то в конце исследования 464 мкг/сут (при $p \leq 0,05$).

На протяжении всего исследования так же изучался уровень контроля над заболеванием. Изначально при изучении амбулаторных карт этот показатель был достаточно низким, что позволяет сделать вывод о неконтролируемом течении бронхиальной астмой у пациентов амбулаторного

звена. Уровень контроля оценивался в баллах. Если до начала исследования уровень контроля над бронхиальной астмой составлял 2,75 баллов, то в конце исследования 1,4 балла.

Полученные данные свидетельствуют о положительном эффекте в лечении больных БА с холодовой гиперреактивностью бронхов при включении в базовую схему лечения препарата монтелукаст. Это позволяет нам сказать, что отмечается положительный эффект в лечении больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов при включении в базовую схему лечения препарата монтелукаст.

3.5. Динамика показателей продуктов перекисного окисления липидов, антиоксидантных ферментов и цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов на фоне применения препарата монтелукаст в условиях высоких широт.

Мы поставили перед собой задачу изучить особенность цитокинового профиля, уровень антиоксидантных ферментов у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов в условиях высоких широт.

Результаты исследования показали что у всех пациентов отмечалась полиаллергия и холодовая гиперреактивность, которая проявлялась приступами удушья при выходе на открытый воздух при температуре – 25 - 35°C. Общий IgE у всех был повышен и составлял $364,2 \pm 12,5$ – $586,2 \pm 14,2$ МЕ/мл.

При анализе результатов диспансеризации установили, что у пациентов исследуемой группы уровень IL-4 ($13,47 \pm 0,66$ пг/мл), IL-5 ($2,29 \pm 0,19$ пг/мл) достоверно ($p < 0,002$) снизился до уровня нормы через 12 мес. и составил в среднем соответственно: $3,35 \pm 0,23$ и $1,31 \pm 0,13$, что свидетельствовало о купировании воспаления дыхательных путей. При этом уровень IL-8, TNF α существенно не изменился и оставался в пределах нормы.

Именно в результате комплексного лечения, включающего антилейкотриеновый препарат монтелукаст, у пациентов БА с ХГРБ средней степени показатели IL-4 ($19,44 \pm 0,77$), IL-5 ($4,98 \pm 0,21$) IL-8 ($26,11 \pm 0,76$), TNF α ($8,08 \pm 0,27$) достоверно уменьшилось ($p < 0,001$) и составлял соответственно: $5,14 \pm 0,37$; $1,89 \pm 0,21$; $4,6 \pm 0,28$; $3,83 \pm 0,28$), что свидетельствовало о значительной регрессии воспаления дыхательных путей. (табл.3.16, 3.17).

Динамика показателей продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов
у больных бронхиальной астмой с ХГРБ средней тяжести
на протяжении 12 мес. динамического наблюдения ($M \pm \delta$).

	Показатели продуктов ПОЛ и АОЗ			
	ТБК	СОД	Г – 6 ФДП	ГТП
Больные БА	$3,88 \pm 0,13$	$19,26 \pm 0,62$	$112,06 \pm 0,85$	$2,5 \pm 0,13$
до лечения	_____	_____	_____	_____
после лечен	$2,17 \pm 0,07^{***}$	$52,67 \pm 1,40^{***}$	$136,06 \pm 1,18^{***}$	$12,57 \pm 0,6^{**}$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Динамика показателей цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой с ХГРБ средней тяжести на протяжении 12 мес. динамического наблюдения (M±δ)

	Цитокины, пг/мл			
	IL – 4	IL – 5	IL – 8	TNFα
Больные БА до лечения	19,44 ± 0,77	4,98 ± 0,21	26,11 ± 0,76	8,08 ± 0,27
после лечен	5,14 ± 0,37***	1,89 ± 0,21***	4,6 ± 0,28***	3,83 ± 0,28***

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Важно отметить, что у пациентов БА с ХГРБ средней степени тяжести исходно повышенный уровень показателя ПОЛ: ТБК (тиобарбитуровой кислоты) $3,88 \pm 0,13$ мкмоль/л при одновременном снижении активности фермента СОД (супероксиддисмутаза) до $19,26 \pm 0,6285$ нг/мл, Г-6-ФДГ до $112,06 \pm 0,85$ нг/мл, ГТП (глутатионпероксидаза) до $2,5 \pm 0,13$ нг/мл в процессе диспансеризации нормализовался (ТБК – снизилась до $2,17 \pm 0,07$, при $p < 0,001$), что сопровождалось достоверным ($p < 0,001$) повышением (до уровня здоровых) СОД (до $52,67 \pm 1,40$), Г-6-ФДГ (до $136,06 \pm 1,18$), ГТП (до $12,57 \pm 0,62$)

Таким образом, увеличение у больных БА с ХГРБ среднего течения ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ФНО α свидетельствуют об участии в воспалительном процессе дыхательных путей вероятно не только тучных клеток, но и Т-хелперов 2-го типа, эозинофилов, В-лимфоцитов продуцирующих IgE и др. Известно, что ИЛ-4 связан с дифференцировкой Т-хелперов 2-го типа, образованием IgE, ИЛ-5 – с дифференцировкой и увеличением продолжительности жизни эозинофилов; ФНО α – с усилением воспалительной реакции, клеточной пролиферацией. Известно так же участие в воспалении продуктов ПОЛ, в частности ТБК (наиболее токсичного продукта липопероксидации) на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты, что сопровождается функциональными, структурными изменениями мембран клеток. В то же время нормализация уровня цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО α , ТБК, СОД, Г-6-ФДГ, ГТП у пациентов БА среднего течения, получающих ИГКС и монтелукаст свидетельствует о том, что у монтелукаста и ИГКС имеет место взаимодополняющий противовоспалительный эффект.

В связи с оптимизацией схемы лечения больных БА средней степени тяжести с выраженной ХГРБ нами достигнуто уменьшение симптомов БА, высокий контроль заболевания, снижение холодовой гиперреактивности бронхов.

3.6 Системный анализ показателей продуктов перекисного окисления липидов, антиоксидантных ферментов и цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов на фоне применения препарата монтелукаст в условиях высоких широт

При анализе показателей vX и $гXв$ 8-мерном фазовом пространстве у больных БА средней степени отмечалось умеренное повышение $гX$ и общего объема, что свидетельствует о повышении хаотического квазиаттрактора и о сохранении нестабильности функциональной системы. В связи с этим, возникает необходимость дальнейшей диспансеризации и усилении противовоспалительных и реабилитационных мероприятий. Вероятно, данного срока (1 год) не достаточно чтобы добиться выраженного терапевтического эффекта у больных БА средней степени тяжести (табл. 3.18). В целом же, лица контрольной группы БА средней степени тяжести как и больные основной группы БА средней степени тяжести нуждаются в продолжении лечения.

При анализе в 3-мерном фазовом пространстве по данным показателей ТБК, IL-4, FNOa отмечается значительное снижение общего объема параллелепипеда в 5 раз, что свидетельствует о стабилизации функциональной системы, а уменьшение разброса данных показателей говорит о приближении системы к детерминированному состоянию. Таким образом, мы можем утверждать о положительном терапевтическом эффекте (табл.3.18,3.19).

Таблица 3.18

Параметры квазиаттракторов состояния антиоксидантных ферментов и цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой средней степени (m=8)

	До лечения монтелукастом	После лечения монтелукастом
TBK	IntervalX1= 2.40	IntervalX1= 1.00
SOD	AsymmetryX1= 0.05	AsymmetryX1= 0.03
G-6 FDG	IntervalX2= 9.00	IntervalX2= 22.00
Gln	AsymmetryX2= 0.03	AsymmetryX2= 0.06
IL-4	IntervalX3= 14.00	IntervalX3= 18.00
IL-5	AsymmetryX3= 0.07	AsymmetryX3= 0.16
IL-8	IntervalX4= 2.40	IntervalX4= 10.00
FNOa	AsymmetryX4= 0.04	AsymmetryX4= 0.04
	IntervalX5= 11.00	IntervalX5= 5.70
	AsymmetryX5= 0.005	AsymmetryX5= 0.02
	IntervalX6= 2.80	IntervalX6= 3.30
	AsymmetryX6= 0.05	AsymmetryX6= 0.20
	IntervalX7= 9.00	IntervalX7= 3.40
	AsymmetryX7= 0.04	AsymmetryX7= 0.15
	IntervalX8= 4.20	IntervalX8= 4.40
	AsymmetryX8= 0.004	AsymmetryX8= 0.04
	General asymmetry value rX = 1.07	General asymmetry value rX = 3.37
	General V value : 8.45e+005	General V value : 1.11e+006

Параметры квазиаттракторов состояния продуктов ПОЛ и цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой средней (m=3)

Параметры	До лечения монтелукастом	После лечения монтелукастом
TBK	IntervalX1= 2.40	IntervalX1= 1.00
IL-4	AsymmetryX1= 0.05	AsymmetryX1= 0.03
FNOa	IntervalX2= 11.00	IntervalX2= 5.70
	AsymmetryX2= 0.005	AsymmetryX2= 0.02
	IntervalX3= 4.20	IntervalX3= 4.40
	AsymmetryX3= 0.004	AsymmetryX3= 0.04
	General asymmetry value rX = 0.14	General asymmetry value rX = 0.2
	General V value : 1.11e+002	General V value : 2.51e+001

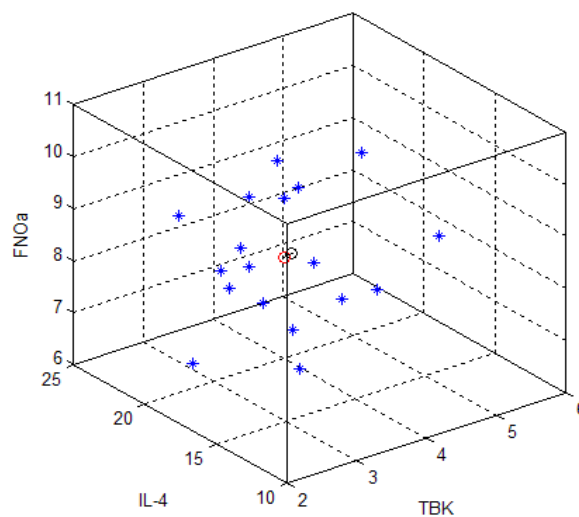


Рис. 3.8 Группа больных БА с ХГРБ средней степени до лечения препаратом монтелукаст

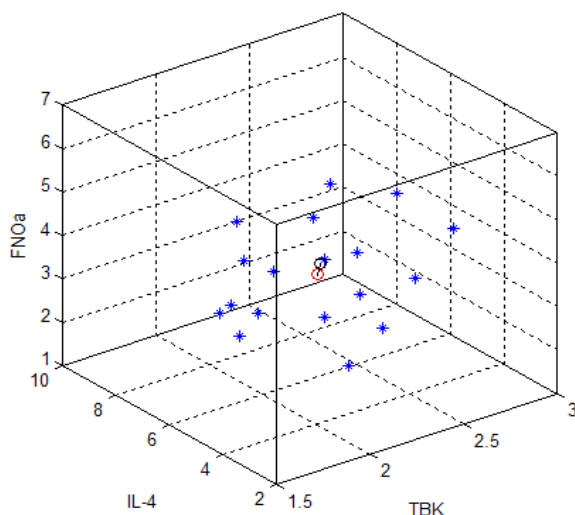


Рис.3.9. Группа больных БА с ХГРБ средней степени
после лечения препаратом монтелукаст

РЕЗЮМЕ

Исследование показало, что суровость климата территорий высоких широт обусловлена не только длительностью холодного периода в году (около 9 мес.), но значительной флюктуацией температуры воздуха, атмосферного давления, скорости ветра и других климатических показателей в течение суток. Наиболее значимыми загрязнителями атмосферы, повышающие заболеваемость БА, значительно увеличивающих частоту вызовов врачей скорой медицинской помощи (СМП) по поводу астматического приступа, выявлены диоксид азота, оксид углерода, формальдегид. Установлены наиболее «грязные» микрорайоны города с высокой заболеваемостью БА. Достаточно высокие значения обращаемости зафиксированы в ноябре, декабре, январе, марте, т.е. в холодное время года, а снижение данных показателей наблюдается в летние месяцы – июнь, июль, август. Важным является тот факт, что у 86% больных БА отмечаются приступы удушья при выходе на открытый воздух при температуре –

20-35°C. Таким образом, мы можем сделать вывод, что у большинства пациентов БА, проживающих в условиях высоких широт, отмечается холоддовая гиперреактивность бронхов, что и усугубляет течение БА. Исследование показало, что у пациентов БА с выраженной ХГРБ выявлена зависимость между показателями контроля над симптомами БА и степенью ХГРБ.

Достижение контроля БА, как показывает наше исследование, возможно при комплексном назначении комбинированных ингаляционных ИГКС в сочетании с АЛП. Именно такой подход к лечению данной категории больных позволил без увеличения суточной дозы ингаляционных ИГКС достичь контроля у 75% больных бронхиальной астмой средней степени. Так же, нами доказано, что у больных БА средней степени с ХГРБ на фоне базисной терапии будесонид/формотерол 4,5/160 мкг 2вд./2 раза в сутки в сочетании с антилейкотриеновым препаратом монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки отмечается в процессе длительного лечения взаимодополняющий (по данным динамики цитокинов, продуктов ПОЛ, ферментов АОЗ) противовоспалительный эффект этих препаратов.

ГЛАВА 4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И СМАД У БОЛЬНЫХ БА В СОЧЕТАНИИ С АГ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Динамика структурно-функциональных показателей левых камер сердца у больных БА ассоциированной с АГ на фоне различных схем базисной терапии

Клинические исследования последних лет показали, что структурно-функциональная перестройка камер сердца, развивающееся при ряде патологических состояний, является не только независимым фактором, способным ухудшить прогноз течения основного заболевания, но и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (Ю.Н.Беленков и соавт., 2006). В связи с этим поиск оптимальных схем лечения основного заболевания, способных предотвратить переход адаптивного ремоделирования камер сердца в дезадаптивный, и тем самым уменьшить риск развития осложнений, в том числе имеющих фатальное значение, привлекают внимание практических врачей и относятся к числу актуальных проблем клинической медицины.

Возможность применения высокоселективных БАБ у больных БА в сочетании с АГ вызывают большое количество споров. А применение комбинированных лекарственных препаратов позволяет достичь целевого уровня АД за короткий период времени, улучшить прогноз течения заболевания и повысить приверженность к лечению у пациентов. Учитывая

полученные результаты анализа гемодинамических изменений у больных исследуемых групп, мы провели анализ лечебного эффекта различных терапевтических схем. В базисную терапию больных группы 2А включены препараты: будесонид/формотерол 18,0/640 мкг (Турбухалер)/ сут., монтелукаст 10 мг/сут., небиволол 5 мг/сут., арифон ретард/сут 0,0015/сут., ипратропия бромид /фенотерол 0,2/0,5 мкг по требованию. Во 2-й Б группе базисная терапия состояла из препаратов: будесонид/формотерол 24/800 мкг (Аэролайзер)/ сут., амлодиминн/валсартан/гидрохлортиазид 5/160/12,5 мг/сут, монтелукаст 10 мг/сут., ипратропия бромид /фенотерол 0,2/0,5 мг/доза по требованию.

При анализе состояния морфофункциональных показателей левых камер сердца у пациентов 2 А и 2 Б клинических групп установлено, что структурно-геометрические параметры в исследуемых группах характеризовались прежде всего изменением сферической формы левого предсердия и левого желудочка (таблица 4.20). Подтверждением могут служить данные, свидетельствующие о достоверном росте при сопоставлении с контролем показателей ИС ЛП и ИС ЛЖ как во 2 А, так и в 2 Б группах пациентов ($p < 0,001$).

Таблица 4.20

Динамика структурно-геометрических показателей левых камер сердца у пациентов с БА ассоциированной с АГ в зависимости от схем базисной терапии в начале исследования

Показатель	Группа контроля (n=90) (1)	Группа 2А (n=95) (2)	Группа 2Б (n=105) (3)	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
ИСЛП (ед)	0,63±0,04	0,71±0,01.	0,74±0,01	<0,001	<0,001	<0,001
ИСЛЖ диаст.(ед)	0,56±0,05	0,65±0,03	0,70±0,01	<0,001	<0,05	<0,001
ИММЛЖ (г/м ²)	78,35±15,4	122,16±6,3	118,6±0,7	<0,001	<0,001	<0,05
ТМЖП сист. (см)	0,91±0,06	1,47±0,02	1,49±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
ТМЖП диаст. (см)	0,92±0,06	1,22±0,08	1,18±0,06	<0,01	<0,05	<0,01
ТЗСЛЖ сист. (см)	1,56±0,29	1,57±0,11	1,55±0,13	<0,05	<0,05	<0,05
ТЗСЛЖ диаст.(см)	0,91±0,06	1,09±0,07	1,09 ±0,12	<0,05	<0,001.	<0,001
ОТС	0,43±0,01	6,42±0,21	4,56±0,36	<0,01	<0,01.	<0,01
КДР	4,29±0,4	6,42± 0,4	5,56± 0,15	<0,001	<0,05	<0,001
КСР	2,69±0,26	3,48±0,01.	3,04± 0,15	<0,001	<0,001	<0,001
КДОи/ ИММЛЖ	0,62±0,01	0,65±0,03	0,68±0,13	<0,05	0,01.	<0,05

Изменения сферичности левого предсердия и левого желудочка сердца у пациентов клинических групп сопровождались достоверным ростом толщины межжелудочковой перегородки левого желудочка от $0,91 \pm 0,06$ в контрольной группе до $1,47 \pm 0,02$ у пациентов 2А и $1,49 \pm 0,02$ у пациентов с 2Б клинических групп соответственно $p < 0,001$.

Толщина задней стенки левого желудочка также достоверно возрастала от $0,91 \pm 0,06$ у пациентов контрольной группы до $1,09 \pm 0,07$ и $1,09 \pm 0,12$ у пациентов 2 А и 2 Б клинических групп соответственно $p < 0,001$.

Вполне закономерно в исследуемых группах менялся и более точный структурный показатель левого желудочка, такой как ИММЛЖ. Вышеуказанный показатель у пациентов клинических групп оказался достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,001$). При этом следует отметить, что значения ИММЛЖ у пациентов 2 А группы достоверно превышали соответствующие величины ИММЛЖ у больных 2 Б группы ($p < 0,05$). Аналогичные данные получены и в отношении такого показателя как КДР, который также оказался достоверно выше у пациентов 2 А клинической группы, как в сравнении с контролем ($p < 0,001$), так и пациентами 2 Б группы.

Таблица 4.21

Динамика структурно-геометрических показателей левых камер сердца у пациентов с БА ассоциированной с АГ в зависимости от схем базисной терапии в конце исследования

.Показатель	Группа 2А (n=95) (2)	Группа 2Б (n=105) (3)	Р 2-3
ИСЛП (ед)	$0,66 \pm 0,02$	$0,68 \pm 0,03$	$< 0,001$
ИСЛЖ диаст.(ед)	$0,61 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,04$	$< 0,001$

ИММЛЖ (г/м ²)	94,6±3,5	82,2±2,8	<0,05
ТМЖП сист. (см)	1,32±0,05	1,43±0,04	<0,001
ТМЖП диаст. (см)	0,97±0,06	0,96±0,04	<0,01
ТЗСЛЖ сист. (см)	1,56±0,14	1,54±0,09	<0,05
ТЗСЛЖ диаст.(см)	0,99±0,04	0,97±0,08	<0,001
ОТС	4,73±0,17	4,38±0,14	<0,01
КДР	4,73±0,6	4,38±0,08	<0,05
КСР	2,89±0,06	2,77±0,17	<0,05
КДОи/ИММЛЖ	0,61±0,04	0,63±0,15	<0,05

При сравнительном анализе структурно-геометрических показателей левых камер сердца(табл.4.21) у пациентов 2 А и 2 Б клинических групп используемых в лечении различные базовые схемы лечения установлено, что значения показателя ИСПП и ИСЛЖ, позволяющего оценить геометрию левого предсердия и желудочка под воздействием проводимой терапии достоверно снижались ($p<0,001$). Уменьшение сферичности левых камер сердца у пациентов исследуемых групп сопровождалось достоверным уменьшением толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу.

Вполне закономерно в исследуемых группах менялись и значения ИММЛЖ, которые независимо от применяемых схем лечения имели явную тенденцию к снижению. Кроме того, обращал на себя внимание и факт снижения на фоне проводимой терапии изначально высоких во 2 А группе значений КДР.

Выявленные различия в структурно-геометрических показателях позволяют предположить, что у пациентов клинических групп имеет место

формирование гипертрофических типов перестройки геометрии левых отделов сердца. Кроме того, достоверно значимые различия в значениях конечно-диастолического размера левого желудочка у пациентов с 2 А группы, как в сравнении с контролем ($p < 0,05$), так и больными 2 Б группы ($p < 0,05$) предполагают, наличие в данной группе пациентов имеющих наряду с формированием гипертрофии и дилатацию полости левого желудочка.

При анализе характеристик систолической функции левого желудочка у пациентов сравниваемых групп были выявлены в той или иной степени, выраженные ее нарушения (таблица 4.23).

Таблица 4.23

Основные параметры систолической функции левого желудочка в начале исследования у пациентов БА ассоциированной с АГ в зависимости от схем базисной терапии

Показатель	Группа контроля (n=90) (1)	Группа 2А (n=95) (2)	Группа 2Б (n=105) (3)	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
КДОи	49,01±10,19	65,76±2,34	48,51±1,49	<0,05	<0,05	<0,05
КСО и	16,59±4,94	26,13±3,72	15,67±2,26	<0,001	<0,001	<0,05
FE	69,14±3,17	66,13±0,04	68,4± 1,12	<0,001.	<0,01	<0,05
FS	36,06±3,63	39,13± 1,61	38,39±2,7	<0,001	<0,001	<0,05
УО и	29,76±9,38	17,59±5,4	19,8±6,23	<0,05	<0,05	<0,01
КСМС	106,31± 15,8	135,35± 12,1	115,2± 7,8	<0,05	<0,05	<0,01

Как видно из данных представленных в таблице 4.23, при оценке показателей систолической функции левого желудочка у пациентов 2 А на фоне применяемой базовой схемы лечения отмечено явное уменьшение изначально высоких объемных показателей левого желудочка, таких как КДО и УО ($p<0,05$), что в сочетании достоверным снижением КСМС может указывать на улучшение систолической функции левого желудочка под воздействием терапии.

Аналогичные данные получены и при применении второй схемы лечения у пациентов 2 Б клинической группы. Об этом свидетельствует достоверное снижение значений КСМС (под воздействием применения данной схемы лечения,) и, следовательно «нормострессовый» характер ремоделирования левого желудочка направленный на сохранение нормальной гемодинамики.

Таблица 4.24

Основные параметры систолической функции левого желудочка в конце исследования у пациентов БА ассоциированной с АГ в зависимости от схем базисной терапии

Показатель	Группа 2А (n=95) (2)	Группа 2Б (n=105) (3)	P 2-3
КДОи	51,12±3,45	47,82±2,62	<0,001
КСО и	18,67±2,25	15,21±1,89	<0,05
FE	65,35±0,06	66,47±1,28	<0,05

FS	35,83±2,46	36,41±2,54	<0,001
УО и	22,68±4,26	32,16±4,61	<0,01
КСМС	110,24±8,32	105,72±3,84	<0,05

Достоверные различия в сравнении с контролем выявлены как у пациентов 2 А , так и больных 2Б в значениях ФС и УО.

Среднестатистическая величина ФС была достоверно выше в сравнении с контролем как у пациентов 2 А , так и 2 Б клинических групп ($p<0,001$) Высоко достоверно большие в сравнении с контролем были значения УО у пациентов 2 Б и достоверно большие в сравнении с пациентами 2 А группы ($p<0,05$).

Результаты анализа значений показателя КСМС у пациентов клинических групп позволили дать оценку степени напряженности адаптационных механизмов текущего патологического процесса, затрагивающего внутрисердечную гемодинамику.

Как видно из данных, представленных в таблице, в целом показатель КСМС у пациентов клинических групп оказался достоверно выше в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

Достоверно значимый рост показателя КСМС у пациентов клинических групп свидетельствовал не только о напряжении механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики, но неблагоприятных тенденциях в плане нарастания снижения насосной функции левого желудочка по мере прогрессирования ремоделирования левых камер сердца.

Диастола - это достаточно сложный гемодинамический процесс. Он находится под влиянием многих факторов релаксации и жесткости миокарда левого желудочка, состояния систолической функции, размера предсердий и величины конечно-диастолического давления в левом

желудочке (Гришина И.Ф.2000; Беленков Ю.Н., Агаманова Э.Г., 2003). Для исследования диастолической функции левого желудочка нами был проведен анализ ряда параметров, позволяющих, одной стороны, дать оценку активной релаксации левых отделов сердца, а с другой, - жесткости миокарда левого желудочка.

При исследовании состояния диастолической функции левого желудочка у пациентов с БА ассоциированной с АГ на фоне использования различных базовых схем лечения, обращали на себя внимание изменения ряда параметров, свидетельствующих об улучшении процессов активной релаксации левого желудочка (табл.4.25.).

Таблица 4.25.

Основные параметры диастолической функции левого желудочка в начале исследования у пациентов с БА ассоциированной с АГ в зависимости от схем базисной терапии

Показатель	Группа контроля (n=90) (1)	Группа 2А (n=95) (2)	Группа 2Б (n=105) (3)	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
Скорость E, (м/сек)	0,82±0,10	0,59±0,09	0,63±0,6	<0,05	<0,05	<0,05
Интеграл E (м)	0,13±0,02	0,10±0,05	0,09±0,07	<0,05	<0,05	<0,05
Интеграл E/общий ин. потока	0,63±0,07	0,55±0,04	0,52±0,08	<0,05	<0,001	<0,05

Интеграл А/интеграл Е	0,65±0,16	0,77±0,16	0,78±0,27	<0,05	<0,05	<0,05
ВИР (мсек)	66,74±6,61	105,1±6,5	08,2±5,79	<0,05	<0,05	<0,01

Таблица 4.26.

Основные параметры диастолической функции левого желудочка в конце исследования у пациентов с БА ассоциированной с АГ в зависимости от схем базисной терапии

Показатель	Группа 2А (n=95) (2)	Группа 2Б (n=105) (3)	Р 2-3
Скорость Е, (м/сек)	0,79±0,03	0,82±0,2	<0,05
Интеграл Е (м)	0,12±0,03	0,13±0,08	<0,05
Интеграл Е/общий ин. потока	0,61±0,9	0,59±0,05	<0,05
Интеграл А/интеграл Е	0,70±0,12	0,69±0,18	<0,05
ВИР (мсек)	76,8±3,6	81,4±2,52	н.д

При исследовании состояния активной релаксации миокарда левого желудочка у пациентов клинических групп обращали на себя внимание имеющиеся изменения ряда параметров, свидетельствующих о нарушении процессов активной релаксации левого желудочка. Так, на нарушение фазы активной релаксации у пациентов клинических групп указывало достоверно

значимое снижение в сравнении с контролем такого показателя как скорость ранне-диастолического наполнения (от $0,82 \pm 0,10$ в контрольной группе до $0,59 \pm 0,09$ у пациентов 2А группы и до $0,63 \pm 0,6$ у пациентов 2Б группы соответственно $p < 0,05$) на фоне достоверно значимого роста в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем значений показателя ВИР (от $66,74 \pm 6,61$ в контрольной группе до $105,1 \pm 6,5$ у пациентов 2А группы и до $108,2 \pm 5,79$ у пациентов 2 Б группы соответственно $p < 0,05$).

При этом выявленное изменение вышеуказанных показателей в клинических группах сопровождался достоверным снижением интеграла скорости ранне-диастолического наполнения (от $0,13 \pm 0,02$ в контрольной группе до $0,10 \pm 0,05$ у пациентов 2 А группы и $0,09 \pm 0,07$ у пациентов 2 Б соответственно $p < 0,05$), что в сочетании с достоверным ростом соотношения интеграл А/интеграл Е ($p < 0,05$) может свидетельствовать о имеющейся в исследуемых клинических группах диастолической дисфункции, как с нарушением активной релаксации, так и с повышением жесткости миокарда левого желудочка.

На следующем этапе исследования нами проведен сравнительный анализ показателей ремоделирования левых камер сердца и СМАД у пациентов с БА ассоциированной с АГ с в зависимости от базовых схем лечения.

Так, достоверный рост значений такого показателя как скорость ранне-диастолического наполнения Е в исследуемых группах ($p < 0,05$), а также интеграла пиковой скорости раннего наполнения левого желудочка на фоне достоверного повышения соотношения интеграл скорости ранне-диастолического наполнения Е / общий интеграл трансмитрального потока, сопровождаемые значимым снижением значений времени изоволюмического расслабления может свидетельствовать эффективности предлагаемых схем лечения у пациентов с БА ассоциированной с АГ в плане улучшения диастолической функции левого желудочка .

С целью оценки гипотензивного эффекта применяемых схем лечения у пациентов с БА ассоциированной с АГ нами проведено суточное мониторирование артериального давления у больных как 2А, так и 2Б групп. Артериальная гипертензия 2 степени была выявлена у всех пациентов, включенных в исследование. Назначенную ранее гипотензивную терапию принимали лишь 30 % больных. Остальные 70% пациентов принимали назначенные гипотензивные препараты периодически. Исходно в обеих группах среднесуточные показатели САД были выше нормы, а показатели ДАД в пределах нормы. Так же стоит отметить, что показатели ИВ САД день, ИВ ДАД день были выше нормы в начале исследования у представителей обеих групп. Подобные изменения регистрировались и в отношении таких показателей как СУП ДАД, СУП САД. Так же было выявлено, что во 2А группе 74% больных имели нормальное значение суточного ритма («дипперы»), а остальные 26 % пациентов являлись «нон-дипперами», т.е. отмечалось недостаточное снижение артериального давления в ночные часы и суточный индекс у них составлял менее 10%. Аналогичные результаты были получены у пациентов 2Б группы. Количество «дипперов» составляло 71% от общего количества больных, а «нон-дипперов» 29%. Динамика изменения показателей СМАД в группах 2А и 2Б представлена в таблицах 4.27, 4.28.

Таблица 4.27

Динамика изменения показателей СМАД у больных БА в сочетании с АГ группы 2А на протяжении 18 месяцев динамического наблюдения ($M \pm \delta$)

Показатели	Период наблюдения			
	исходн.	6 мес.	12 мес.	18 мес.

Среднесуточное САД, мм. рт. ст.	146,36 ±2,65	136,31±1, 42	128,4±2,42	125,1±1,21
Среднесуточное ДАД, мм. рт. ст.	92,4±1,76	88,25±2,48	87,14±3.17	83,64±3,81
Среднедневное САД, мм. рт. ст.	148,2±1,27*	138,1 ±2,45*	127,7 ±3,8	125.2±1,9*
Среднедневное ДАД, мм. рт. ст.	92,3±1,90*	85,3± 3,41*	84,6± 1.26	82,1±2,7*
Средненочное САД, мм. рт. ст.	149,2± 3,4	131,7 ±4,25	126,4±2,4	125,7±1,9
Средненочное ДАД, мм. рт. ст.	86,85± 3,5	82,8±3,5	78,3± 2,7	78,2±1,40
Максимальное САД суточное, мм. рт. ст	152,3 ± 2,47	138,6± 1,56	127,9±4,81	126,8±2,81
Максимальное ДАД суточное, мм. рт. ст	91,4±2,78	85,7±3,21	85,1± 4,56	84,4±2,30
ИВ день САД, %	62,8± 1,76	36,2 ±2,62	28,4± 3,92	26,3± 1,91
ИВ день ДАД, %	59,4±2,33	32,4± 1,41	27,5 ± 4,50	27,1 ± 1,82
ИВ ночь САД, %	87,8±4,23	27, 2±1,67	26,6± 2,75	25,4± 1,77
ИВ ночь ДАД, %	60,4 ±2,67	20,6± 1,42	19,9 ± 3,57	19,3±2,79
СИ САД	10,9±3,47**	9,9± 3,20**	8,6± 0,89	8,6±0,32**

СИ ДАД	11,3±1,24	10,4±3,23	9,7± 0,40	9,4±1,37
Время УП САД ч	1,9±1,5	0,9± 0,67	0,8±0,94	0,8±0,75
Время УП ДАД, мм. рт. ст/ч	2,6± 0,28*	0,8± 1,64*	0,6 ± 0,36*	0,6± 0,22*
СУП САД, мм. рт. ст/ч	21,6±2,8*	14,5± 0,63*	9,9 ±1,05*	8,9±0,35*
СУП ДАД, мм. рт. ст/ч	16,3± 2,12**	8,7±2 ,50**	7,9±1 ,73	7,7±0,84**
ЧСС день	78,5±1,23	72,5±1,44	68,8± 2,40	67,9±1,94
ЧСС ночь	67,4± 1,98	65,1 ± 1,77	64,9± 0,92	64,5±0,64

* при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$

Как видно из данных представленных в таблицах , в клинических группах, включенных в исследование, наблюдалась явная положительная динамика и достижение целевого уровня АД уже спустя 3 месяца от начала терапии . Так же стоит отметить, что достигнутый положительный результат имел длительное и стабильное течение, что еще раз подтверждает эффективность оптимизированных схем лечения больных БА в сочетании с АГ в условиях высоких широт.

Таблица 4.28

Динамика изменения показателей СМАД у больных БА в сочетании с АГ группы 2Б на протяжении 18 месяцев динамического наблюдения ($M \pm \delta$)

Показатели	Период наблюдения			
	исходн.	6 мес.	12 мес.	18 мес.

Среднесуточное САД, мм. рт. ст.	152,14 ±1,45	133,8±2,17	125,7±3,42	123,5±3,41
Среднесуточное ДАД, мм. рт. ст.	91,8±3,26	86,15±3,48	85,64±1.17	82,54±2,61
Среднедневное САД, мм. рт. ст.	154,231,17	136,1 ±1,75	126,1±1,8	123.6±2,3
Среднедневное ДАД, мм. рт. ст.	94,5±2,60	87,8± 1,71	85,4± 3.26	83,6±3,8
Средненочное САД, мм. рт. ст.	151,2±2,62	133,7 ±2,75	127,1±1,4	124,3±2,7
Средненочное ДАД, мм. рт. ст.	88,25± 3,5	83,4±2,5	79,9± 1,5	78,7±1,12
Максимальное САД суточное, мм. рт. ст	157,1 ±3,17**	139,6± 1,24	126,7±1,31**	125,3±3,71
Максимальное ДАД суточное, мм. рт. ст	96,1±1,38	87,8±2,21	85,6± 2,96	82,4±4,61
ИВ день САД, %	64,2± 1,46**	35,6 ±1,62**	27,4± 2,62	25,5± 2,51
ИВ день ДАД, %	58,8±1,53	31,6± 1,81	27,5 ± 2,70	26,4 ± 3,12
ИВ ночь САД, %	88,5±2,23	27, 6±1,97	26,1± 3,45	25,7± 2,67
ИВ ночь ДАД, %	61,6 ±3,77	22,6± 2,42	18,9 ± 4,27	19,5±2,89
СИ САД	11,2±3,47**	9,7± 1,90**	8,3± 1,59	8,6±2,32**

СИ ДАД	12,1±0,24	10,9±1,23	9,3± 2,45	9,8±2,67
Время УП САД ч	1,7±1,8*	0,9± 0,37*	0,8±0,85*	0,8±0,55*
Время УП ДАД, мм. рт. ст/ч	2,7± 1,27*	0,8± 1,94*	0,7 ± 0,32*	0,6± 0,14*
СУП САД, мм. рт. ст/ч	22,7±3,8*	15,5± 1,33*	9,8 ±1,45*	8,6±2,35*
СУП ДАД, мм. рт. ст/ч	17,5± 1,62*	8,9±2 ,30*	7,7±2 ,95*	7,3±2,34*
ЧСС день	76,9±4,23	73,5±2,74	65,9± 1,63	66,1 ±1,24
ЧСС ночь	69,4± 3,68	66,1 ± 4,17	65,9± 1,42	65,5±1,14

* при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$

Кроме того, полученные результаты (табл. 4.27, 4.28) демонстрируют нам возможность применения как БАБ, в комбинации с арифмоном ретард, так и комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид в лечении больных БА в сочетании с АГ способных. Нами выявлено достоверное улучшение показателей СИ САД и СИ ДАД ($p < 0,05$) у больных 2А и 2Б групп уже спустя 6 месяцев от начала терапии. Так же выявлено достоверное улучшение показателей утреннего подъема САД, ИВ САД день, ИВ САД ночь, ИВ ДАД ночь, ИВ ДАД день.

Так же нами установлено, что у пациентов группы 2А и 2Б отмечались более высокие показатели вариабельности систолического артериального давления в дневное и ночное время ($p < 0,05$) в начале исследования, и спустя 3 месяца данный показатель был уже значительно ниже. Динамика показателя вариабельности систолического артериального давления в ночное время практически не изменялось у пациентов обеих групп.

4.2 Показатели функции внешнего дыхания у больных БА в сочетании с АГ на фоне применения различных ингаляционных глюкокортикостероидов и различной гипотензивной терапии.

На фоне применения различной гипотензивной терапии необходимо так же оценить показатели внешнего дыхания у больных группы 2А и 2Б. Нами определялись следующие показатели спирограммы: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), моментные объемные скорости (МОС) при выдохе - 25 %, 50 %, 75 % от ЖЕЛ (средний показатель МОС - 25-75%), пиковая скорость выдоха (ПСВ). Исходно показатели внешнего дыхания существенно не различались. Однако, спустя 3 месяца стал наблюдаться рост показателей внешнего дыхания, что еще раз подтверждало тот факт, что используемые препараты в рамках гипотензивной терапии не оказывают негативное влияние на функцию дыхания и на ее показатели (таблица 4.29, 4.30).

Таблица 4.29

Динамика показателей внешнего дыхания
у больных БА в сочетании с АГ группы 2А(n=95), (M±δ)

Показатели	Период наблюдения			
	исходн.	6 мес.	12 мес.	18 мес.
ОФВ1	58,37±4,67**	64,54±4,38**	69,81±4,33**	72,36±5,34**
МОС 25	21,19± 3,53	36,71±2,93	39,07 ± 2,37	39,15± 3,03

МОС 50	19,28 ± 3,48*	34,07 ± 3,17*	38,52 ± 2,09*	44,82 ± 2,26*
МОС 75	17,97 ± 3,82*	32,92 ± 3,28*	39,78 ± 1,93*	48,07 ± 2,09*

* при $p < 0,05$; ** при $p < 0,001$

Таблица 4.30

Динамика показателей внешнего дыхания
у больных БА в сочетании с АГ группы 2Б (n=105), (M±δ)

Показатели	Период наблюдения			
	исходн.	6 мес.	12 мес.	18 мес.
ОФВ1	56,93 ± 3,42*	68,24 ± 3,18*	73,02 ± 1,05*	78,99 ± 3,83*
МОС 25	21,53 ± 1,66*	39,51 ± 3,18*	42,12 ± 2,54*	48,15 ± 1,33*
МОС 50	18,33 ± 3,63	36,17 ± 5,23	48,32 ± 3,49	57,12 ± 0,26
МОС 75	19,85 ± 6,44	38,12 ± 2,09	44,98 ± 4,25*	54,41 ± 0,57*

* при $p < 0,05$

Как видно из представленных таблиц через 6 месяцев на фоне проводимой терапии у пациентов обеих групп отмечается повышение показателей ОФВ1, МОС25, МОС 50, МОС 75 Уже на коротком этапе исследования (через 3 мес.) мы наблюдаем улучшение показателей спирометрии у пациентов как 2А, так и 2Б группы. Важным является тот факт, что у больных 2А группы группы,

признаков нарастания или сохранения обструкции дыхательных путей не отмечалось.

Анализ спирографического исследования через 12 месяцев от начала исследования показал подобную динамику. Однако, во 2Б группе прирост скоростных показателей был немного выше. Применение метода «гибкого дозирования» (аэролайзер) позволил достигнуть большей приверженности к лечению, чем метод фиксированной комбинации (турбухаллер).

Таким образом, можно сделать вывод, что использование в длительной терапии препаратов с фиксированной комбинацией и препаратов с системой «гибкого дозирования» позволяют достичь контроля БА и улучшения показателей внешнего дыхания, как на краткосрочный, так и на долгосрочный период.

РЕЗЮМЕ

Полученные результаты демонстрируют нам возможность использования в схеме лечения больных БА в сочетании с АГ в условиях высоких широт (в качестве гипотензивной терапии) как небиволол/ арифон ретард, так и препарата с фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид.

Использование в лечении пациентов с БА ассоциированной с АГ в качестве гипотензивной терапии высокоселективных бета-блокаторов (небволлол) позволило уменьшить гипертрофию миокарда и дилатацию левого желудочка и приостановить процесс дезадаптивного ремоделирования левых камер сердца.

Применение в качестве гипотензивной схемы лечения фиксированной комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид привело к достоверному снижению значений конечно-систолического миокардиального стресса и как следствие «нормострессовому», адаптивному характеру

ремоделирования левого желудочка направленного на сохранение его нормальной гемодинамики.

Таким образом, можно сделать вывод, что использование высокоселективных БАБ у больных БА в сочетании с АГ позволяет нормализовать суточный ритм артериального давления и сохранить полученный положительный эффект на длительный период времени.

Анализ показателей СМАД в исследуемых группах на фоне применения предлагаемых схем лечения показали, что при достаточно высоких показателях САД, ИВ САД, ИВ ДАД исходно, уже на 6-м месяце исследования отмечается ярко положительная динамика в сторону снижения показателе.

Динамика спирографических показателей дает нам основание утверждать, что применение высокоселективных бета-блокаторов не влияет негативно на показатели внешнего дыхания. А использование в длительной терапии препаратов с фиксированной комбинацией и препаратов с системой «гибкого дозирования» позволяют достичь контроля БА и улучшения показателей внешнего дыхания, как на краткосрочный, так и на долгосрочный период.

Предлагаемая гипотензивная и противоастматическая терапии в обеих группах не влияли на показатели внешнего дыхания как через 3 месяца исследования, так и спустя 18 месяцев. Этот факт еще раз подтверждает возможность применения высокоселективных бета-блокаторов у больных бронхиальной астмой средней степени, а так же препаратов с фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид.

Глава 5

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ БА И БА В СОЧЕТАНИИ С АГ (НА ПРИМЕРЕ ХМАО-ЮГРА) И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКИХ ШИРОТ.

5.1. Социально-гигиеническая характеристика больных БА и БА в сочетании с АГ (на примере ХМАО-Югры).

В рамках данного исследования нами проведен анализ динамики распространенности БА и БА в сочетании с АГ среди взрослого населения ХМАО-Югры и в г. Сургуте как одном из крупных нефтегазодобывающем центре автономного округа. Уже к началу 2011 года на территории ХМАО-Югры зарегистрировано 176 279 человек с болезнями кровообращения. Ежегодно регистрируется около 30 000 новых случаев заболеваний, умирают от болезней сердца и сосудов около 4,5 тыс. человек. Если сравнивать показатели болезней системы кровообращения (в большей степени сопровождающиеся повышением артериального давления)

ХМАО-Югры и России (например, смертность по России 804,2 на 100 000 населения против 301,6 в ХМАО-Югре), регион выглядит более благополучным. Но ХМАО-Югра регион особенный: здесь сосредоточен основной энергетический запас страны, а средний возраст населения 32,8 года. Отсюда социальная и государственная значимость проблемы.

Болезни системы кровообращения в ХМАО-Югре, как и во всем мире остаются основной причиной смертности (в 2010 г. 301,6 на 100 000 населения). Именно болезни органов кровообращения характеризующиеся повышением АД не просто лидируют, а превышают смертность от последующих причин в 2,5-3 раза, что и придает особую актуальность мероприятиям по оптимизации лечения болезней сердца и сосудов.

За период 2010-2011 гг. заболеваемость БА на 100 000 населения в РФ составила 73,2, а ХМАО-Югре – 80,5, что соответственно, выше общероссийского показателя (Отчет Департамента ХМАО-Югры, 2011 г.).

Уровень заболеваемости БА и БА в сочетании с АГ оценивался нами по обращаемости в ЛПУ города и округа в целом. Полученные данные представлены в таблице 5.31.

Из представленной таблицы видно, что заболеваемость БА в сочетании с АГ на территории ХМАО-Югры выше в сравнении с таковыми в РФ. Так же стоит отметить, что сохраняется тенденция к росту показателей, что возможно связано с более четким выявлением больных БА с сочетанной патологией и фиксирование в статистических документах шифра сопутствующего заболевания. Однако, это может и быть полностью взаимосвязано с ростом артериальной гипертензии в общей популяции, что так же может влиять на статистические показатели.

Таблица 5.31

Динамика заболеваемости БА (по данным обращаемости)
ХМАО – Югры, г. Сургута (на 100 тыс. населения)

Объект наблюдения	2009 год		2010 год		2011 год	
	на 100 000 взр. нас-я	%в стр-ре общей заболев.	На 100 000 взр. нас-я	%в стр-ре общей заболев.	На 100 000 взр. нас-я	%в стр-ре общей заболев.
Российская Федерация - показатель наглядности	21 230 104%	16,8	22 780 103%	17,2	22 835 100%	18,9
ХМАО-Югра - показатель наглядности	20 455 100%	19,5	23 880 106,2%	20,7	23 931 102%	21,2
Сургутская окружная клиническая больница - показатель наглядности	16357 103,3%	18,4	18 950 101%	24,2	19 436 103,2%	24,8
Муниципальные городские поликлиники №1, №2, №3 - показатель наглядности	18 782 101,5%	21,5	24 178 104,1%	25,2	25 670 100%	25,7

Как видно из таблицы 5.1.1 за последние 3 года остается стабильный рост зарегистрированной заболеваемости БА взрослого населения,

прикрепленного к ЛПУ как г. Сургута, так и в ХМАО-Югре в целом до 29 210 на 100 000 соответствующего населения. Первичная заболеваемость БА и среди взрослого населения ХМАО-Югры превышает среднероссийские показатели в 1,4 раза и имеет общую тенденцию к увеличению (таблица 5.32).

Таблица 5.32

Динамика первичной заболеваемости БА (по данным обращаемости)
ХМАО –Югры, г. Сургута (на 100 тыс. населения)

Объект наблюдения	2009 год	2010 год	2011 год
Российская Федерация	1620,0	2470,0	3120,0
- показатель наглядности	100%	123%	128,5%
ХМАО-Югра	2165,0	2940,3	3780,9
- показатель наглядности	101%	104,3%	100%
Сургутская окружная клиническая больница	1480,8	2240,3	3220,5
	100%	104,3%	102,4%

- показатель наглядности			
Муниципальные городские поликлиники №1, №2, №3-	1059,3	1389,2	2390,2
показатель нагляд.	101,2%	100%	103,6%

При сравнении показателей общей и первичной заболеваемости БА и БА в сочетании с АГ (по данным обращаемости) со среднероссийскими показателями отмечается более высокая ее распространенность среди населения ХМАО-Югры в 1,4 раза, что возможно обусловлено как общим ростом заболеваемости в РФ, так и климатоэкологическими условиями проживания населения.

При анализе данных о госпитальной заболеваемости в ХМАО-Югре на примере Сургутской окружной клинической больницы отмечается рост удельного веса БА в сочетании с АГ причин госпитализации больных с 14,1% в 2009 году до 11,3% в 2011 году. Снижение доли БА в сочетании с АГ в структуре госпитальной заболеваемости по автономному округу ХМАО-Югре связано с перераспределением потока больных кардиологического профиля и пульмонологического как в стационарные отделения Сургутской окружной клинической больницы, так и в отделения дневного стационара ЛПУ (по месту жительства) города и округа.

Анализ показателей заболеваемости с временной нетрудоспособностью (ВН) проводился по округу ХМАО-Югра и Сургутской окружной клинической больнице, так как в ежегодных сборниках статистических данных ХМАО-Югре опубликованы лишь показатели средней длительности одного случая ВН без учета данных ведомственных ЛПУ.

В анализируемом периоде средняя длительность 1 случая ВН по поводу обострения у больных БА в сочетании с АГ увеличилась с 12,4 до 18,3 дня. Возможно, это объясняется низкой приверженностью к лечению пациентов и применением недостаточно эффективных лекарственных препаратов (с учетом климатических условий проживания пациентов).

О тяжести течения БА в сочетании с АГ и взаимоотношающемся течении данных заболеваний свидетельствует рост удельного веса данного класса заболеваний в структуре летальности в ХМАО-Югре (рисунок 5.10)

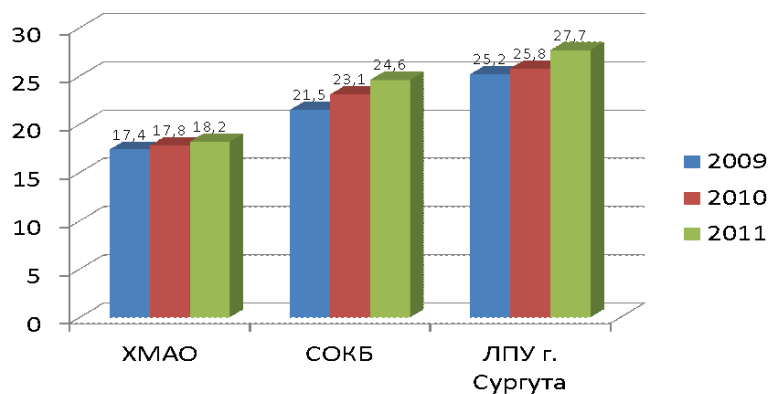


Рис. 5.10 Динамика удельного веса БА в сочетании с АГ в структуре причин летальности в ХМАО-Югре (%).

Анализируя положение в структуре причин выхода на инвалидность взрослого населения за период 2009-2011 гг. в ХМАО-Югре больных БА в сочетании с АГ можно отметить, что полученные показатели аналогичных показателей по РФ в 2009 году в 0,9 раза, в 2010 году в 1,1 раза, а в 2011 году в 1,4 раза. Стоит отметить, что удельный вес пациентов трудоспособного возраста из числа впервые признанных инвалидами в автономном округе Югра увеличился за изучаемый период с 38,4% до 42,6%.

Таким образом, результаты углубленного исследования доказывают актуальность проблемы БА в сочетании с АГ в условиях высоких широт. Сочетание данных патологических состояний составляет значительную долю в структуре общей и первичной заболеваемости, заболеваемости с временной нетрудоспособностью, инвалидизации и смертности населения ХМАО-Югры и играет существенную роль в динамике показателей общественного здоровья. Этот факт и определяет значительную социальную проблему как БА, так и АГ особенно в условиях высоких широт и требует разработку региональных программ по ведению подобного рода больных с учетом климатозкологических особенностей территории автономного округа Югра.

Из многих проведенных ранее исследований известно, что условия труда и жизни, уровень образования оказывают влияние на исход заболевания.

Нами проанализированы данные анкетирования больных БА и БА в сочетании с АГ находящихся на диспансерном учете в ЛПУ КДП СОКБ терапевтического отделения ($n=1235$ человек), а так же инвалидов, получивших группу инвалидности вследствие осложнений на фоне указанных заболеваний ($n=368$ человек). Данные демонстрируют то, что лиц с начальным и неполным средним образованием среди опрошиваемых не было. Среди инвалидов лиц со средним образованием оказалось $43,4\% \pm 2,66$, со средне-специальным – $37,8\% \pm 3,48$, с высшим – $18,8\% \pm 2,3$ (рисунок 5.11).

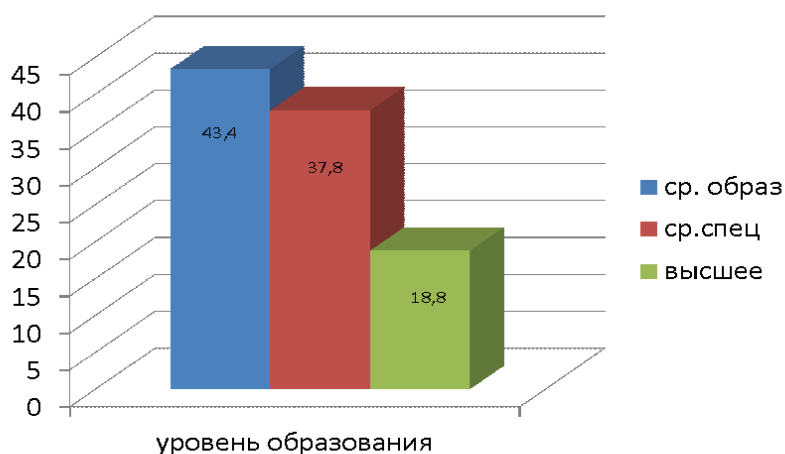


Рис. 5.11 Показатели уровня образования больных БА в сочетании с АГ находящихся под наблюдением в КДП СОКБ

При изучении условий труда нами установлено, что $51,3\% \pm 1,26$ пациентов до установления группы инвалидности занимались физическим трудом средней тяжести, $28,4\% \pm 2,21$ – умственным или легким физическим трудом, $20,35 \pm 1,54$ - тяжелым физическим трудом ($p < 0,01$).

В проводимом нами исследовании так же было определен уровень дохода на одного больного БА и БА в сочетании с АГ. Выявлено, что он ниже уровня прожиточного минимума в регионе у $62,7 \pm 1,46\%$ пациентов. В пределах среднего прожиточного минимума (СПМ) в регионе уровень дохода имели $22,3 \pm 2,4\%$ больных БА в сочетании с АГ и $15 \pm 0,24\%$ пациентов имели уровень дохода на одного члена семьи выше среднего прожиточного минимума в ХМАО-Югре ($p > 0,05$) (рис.5.12).

■ уровень собственного минимума

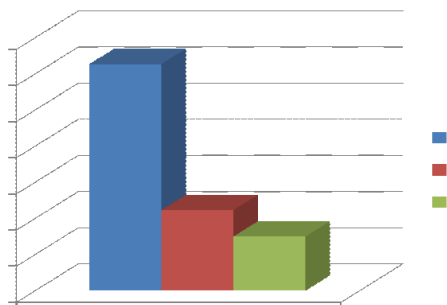


Рисунок 5.12 Показатель среднего прожиточного уровня больных БА в сочетании с АГ проживающих в ХМАО-Югре (на примере г. Сургута)

Таким образом, уровень дохода на одного члена семьи пациента, страдающего БА в сочетании с АГ, является фактором, влияющим на характер течения и исход заболевания. Вполне вероятным является и тот факт, что у пациентов с низким уровнем дохода мы наблюдаем более неблагоприятный исход заболевания. Это отражается и на качестве жизни, и на лекарственной обеспеченности, и на уровне реабилитации. Так же стоит отметить, что более высокий уровень дохода дает возможность пациентам, страдающим БА в сочетании с АГ, продолжить трудовую деятельность с небольшими ограничениями.

Многие пациенты, говоря об уровне собственного дохода, в большей степени дают сугубо субъективную оценку. Таким образом, мы можем сказать, что уровень среднего прожиточного минимума больных БА в сочетании с АГ (низкий прожиточный уровень имеют согласно проведенному нами исследованию 62,7% больных) указывают на низкую социальную обеспеченность в России.

5.2. Фармакоэкономический анализ лечения пациентов БА, в условиях высоких широт

Субпопуляция больных БА с холодовой гиперреактивностью бронхов получавших терапию препаратами формотерол/будесонид 4,5/160 мкг, антилейкотриеновыми препаратами (монтелукаст) и ипратропия бромид /фенотерол 0,21/0,5 мг по требованию была многочисленной и составила 200 пациентов в начале исследования и 195 - в конце исследования (5 пациентов выехали за пределы ХМАО в связи со сменой постоянного места жительства).

На основании результатов исследования установлены следующие параметры эффективности проводимой терапии до включения в исследование терапии (таблица 5.33).

Таблица 5.33

Эффективность терапии БА у пациентов в изучаемых группах

Показатель	Исходный показатель (за год до исследования) (n=200)	Конечный результат (через 18 месяцев) (n=195)
Число госпитализаций/год	592	156
Число вызовов СМП/год	1025	397

Количество ингаляций ипратропия бромид /фенотерол 0,21/0,5 мг в сут. на одного пациента	6	2
--	---	---

Представленные данные в таблице 5.33 демонстрируют на исходном этапе высокие показатели госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи. Большое количество ингаляций ипратропия бромида /фенотерол 0,21/0,5 мг (до 6 ингаляций в сутки) подтверждает наличие неконтролируемого течения БА у большинства пациентов.

В соответствии с рекомендуемой методикой расчетов была установлена величина стоимости одного койко-дня пребывания пациента в пульмонологическом отделении СОКБ. Для оптимизации расчетов было принято, что все пациенты лечились в пульмонологическом отделении Сургутской Окружной клинической больницы. Стоимость одного койко-дня в стационаре составляет 2299 руб. 435 коп., (утвержденная Департаментом здравоохранения ХМАО – Югры на 2010-2012 гг.). Рекомендуемая продолжительность пребывания больного бронхиальной астмой в пульмонологическом отделении составляет 13,8 дней. Исходя из приведенных данных были оценены затраты на госпитализацию. Так же, были рассчитаны затраты, связанные с вызовом скорой помощи в изучаемой группе пациентов в соответствии с информационным письмом МЗ и СР РФ. Рекомендуемая стоимость одного вызова скорой помощи составляет 1169,4 рублей. В г. Сургуте стоимость вызова скорой помощи 2261 рубль. При помощи этого норматива были рассчитаны затраты, связанные с вызовом скорой помощи в изучаемой группе больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов (таблица 5.34).

Клинико-экономическая эффективность модифицированной схемы базисной терапии у больных БА с холодовой гиперреактивностью бронхов (средние значения на 1 больного в год, $M \pm \delta$)

Сроки наблюдения	Число вызовов СМП/год	Число госпитализаций/год	Базисная терапия	Сумма материальных затрат
До начала лечения, n=200, $M \pm \delta$	5,8 \pm 2,1	3,6 \pm 1,3		
Стоимость, руб.	2 261/1-го вызова	2 299,4/1-й госпитализации		
Всего стоимость, руб.	13 113,8 \pm 4748,1	10 791 \pm 2989,2	27 714	51 619
Через 18 мес. лечения, n=195, $M \pm \delta$	2,04 \pm 0,6	0,8 \pm 1,3		
Всего стоимость, руб.	4 612,4 \pm 1447,04	1 839,5 \pm 2989,2	32 819	39 271
Материальная эффективность в среднем на 1 бол./год, руб.	(-) 8 500.6\pm3 391,5	(-) 8 951,5	(+) 5 105	(-) 12 348

Как видно из представленной таблицы 5.34. большую часть затрат, (около 70%), на лечение больных БА с холодовой гиперреактивностью бронхов составляют финансовые расходы на госпитализацию и вызова СМП. На фоне применения оптимизированной схемы лечения экономия финансовых средств достигнута за счет сокращения затрат по статье расходов на стационарное лечение и вызовов СМП.

Из приведенных данных следует, что материальные затраты снизились на **12 348 руб.** на 1 больного в год.

5.3 Фармакоэкономический анализ лечения пациентов БА в сочетании с АГ в условиях высоких широт

В предыдущем параграфе нами был проведен фармакоэкономический анализ эффективности лечения БА с выраженной холодовой гиперреактивностью бронхов. На основании полученных результатов можно отметить, что оптимизация схемы лечения больных БА с холодовой гиперреактивностью бронхов позволяет достигнуть положительный экономический эффект за счет снижения вызовов скорой помощи и снижения госпитализации.

Учитывая аспект частого сочетания БА с АГ, возникла необходимость оптимизации схем лечения для достижения полного контроля как БА, и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Сочетание препаратов для лечения данной группы пациентов всегда вызывает определенные затруднения у практикующих врачей. Нами были выделены две группы больных БА в сочетании с АГ 2А (n=95) и 2Б (n=95). В базисную терапию группы 2А включены следующие препараты: формотерол/будесонид 4,5/160 мкг (турбухалер) 2 вдоха/2 раза в сутки, небиволол 5 мг/сут, монтелукаст 10 мг, арифон-ретард, 0,0015/сут. В группе 2Б терапия включала в себя препараты: формотерол/будесонид 12/400мкг (аэролайзер) 2 вдоха/2 раза в сутки, амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

5/160/12,5 мг\сут., монтелукаст 10 мг/сут. На основании этих групп проведем фармакоэкономический анализ эффективности лечения различными препаратами больных БА в сочетании с АГ.

До включения в исследование пациенты обеих групп принимали в качестве гипотензивной терапии препарат эналаприл малеат/гидрохлортиазид 20/12,5 мг в сутки (ко-ренитек). Нами была проведена оценка эффективности ранее проводимой терапии и предлагаемых нами оптимизированных схем лечения, где контрольными точками расчета были выбраны – число госпитализаций и число вызовов скорой медицинской помощи (табл. 5.35).

Клинико-экономическая эффективность 18-месячной терапии у больных с сочетанием БА и АГ (средние значения на 1 больного в год)

Показатель	Группа 2-А, n=95			Группа 2-Б, n=105		
	исходно	ч/з 18 мес.	эффективность в среднем на 1 больного/год, руб.	исходно	ч/з 18 мес.	эффективность в среднем на 1 больного/год, руб.
Число вызовов СМП/год на 1 больного, М±G	18,0±0,7	4,0±1,02		16,5±1,5	3,6±0,8	
Стоимость 1 вызова СМП, руб.	2 261	2261		2 261	2 261	
Всего стоимость, руб.	40 698± 1 582,7	9 044± 2 306,2	(-) 31 654	37 306,5± 3 391,5	8 139,6± 1 808,8	(-) 29 167

Число госпитализаций/год на 1 больного, М±G	3,0±2,3	1,1±0,4		2,8±1,8	0,9±0,6	
Стоимость 1-й госпитализации, руб.	2 299,4	2 299,4		2 299,4	2 299,4	
Всего стоимость, руб.	6 898,2 ± 5 288,6	2 529,3 ± 919,7	(-) 4 369	6 438,3 ± 4 138,9	2 069,4 ± 1 379,6	(-) 4 369
Базисная терапия, руб.	31 457	58 776	(+) 27 319	31 457	65 388	(+) 33 931
Итого: материальные затраты в среднем на 1 больного в год, руб.	79 053	70 349	(-) 8 704	75 201	75 597	(+) 395

Как видно из представленной таблицы 5.35 исходно в обеих группах количество вызовов скорой медицинской помощи и число госпитализаций так же были на высоком уровне. Затраты на госпитализацию в изучаемых группах достаточно высоки, тем самым объясняя большие затраты на лечение больных БА в сочетании с АГ в регионе. Так же, полученные данные свидетельствуют о достаточно низком контроле как БА, так и АГ.

Оптимизированные схемы лечения у пациентов обеих групп, включают в себя дорогостоящие лекарственные препараты, что увеличивает расход регионального бюджета на лечение больных БА в сочетании с АГ. Однако, при анализе количества госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи в конце исследования (через 18 мес.) мы получили несколько другие результаты. Снижение материальных затрат на лечение больных БА в сочетании с АГ (в расчете на 1 пациента в год) в обеих группах наблюдается неравномерно. Затраты на лечение пациентов 2Б группы по оптимизированной схеме лечения несколько выше в сравнении с общепринятой в реальной клинической практике региона, включающей в себя следующие лекарственные препараты: эналаприл малеат/гидрохлортиазид 20/12,5мг (ко-ренитек), будесонид/формотерол (Турбухалер) 18,0 мкг/640 мкг /сут, ипратропия бромид /фенотерол ДАИ 20 мкг/50 мкг «по требованию». Лишь на лечение больных 2А группы мы достигаем экономии до **8 704 руб.** Стоит отметить, что в обеих группах наблюдается резкое снижение затрат за счет уменьшения количества вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций, что демонстрирует положительный эффект предлагаемых схем лечения больных БА в сочетании с АГ.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, на основании произведенных расчетов можно заключить, что переключение пациентов, не достигших полного контроля БА, на терапию формотерол/будесонид 4,5/160 мкг (турбухалер) в сочетании с антилейкотриеновым препаратом монтелукаст сопровождается экономией ресурсов системы здравоохранения в 7,8 раз. Помимо высокой экономии ресурсов системы здравоохранения мы наблюдаем также высокий уровень контроля БА у больных основной группы.

В группе 1 перевод пациентов на формотерол/будесонид 4,5/160 мкг (турбухалер) в сочетании с монтелукастом остается фармакоэкономически привлекательным, несмотря на стоимость препаратов, так как основная экономия складывается за счет снижения количества госпитализаций и вызовов скорой помощи. Экономия затрат на лечение больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов составит **12 348** руб. в расчете на одного пациента

В группах 2А и 2Б проведенное исследование по фармакоэкономической эффективности лечения у больных БА в сочетании с АГ, в первую очередь стоит отметить, что само заболевание БА и АГ это достаточно серьезное социально-экономическое бремя всего человечества. Пациенты с БА и особенно БА в сочетании с АГ, несмотря на наличие современной лекарственной терапии, достаточно часто инвалидизируются в трудоспособном возрасте, обострение заболевания приводит к необходимости госпитализации и частых вызовов скорой медицинской помощи, что влечет за собой достаточно высокие экономические затраты (около 70%). Это свидетельствует и о том, что отсутствует должный контроль течения заболевания у российских пациентов, что приводит к необходимости частых и повторных обращений за оказанием медицинской помощи в стационарных условиях, поэтому на современном этапе важнейшей задачей

является поиск новых лекарственных технологий и комбинаций повышающих контролируемость течения как БА, так и АГ.

В связи с вышесказанным, нами была предпринята попытка фармакоэкономической оценки возможности переключения пациентов с неполным контролем БА и АГ, получающих ИГКС в монотерапии в комбинации с короткодействующими β_2 - агонистами и различными гипотензивными средствами на наиболее эффективные комбинированные ИГКС при лечении БА, высокоселективные бета- блокаторы и препараты с фиксированной комбинацией для лечения АГ.

Исследование показало, что использование таких препаратов как: будесонид/формотерол (Симбикорт-Турбухалер), монтелукаст и небиволол (Небилет), амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид 5/160/12,5 мг снизило частоту госпитализаций и вызовов скорой помощи больных БА и БА в сочетании с АГ в 10-15 раз. Естественно это привело к снижению финансового бремени БА и АГ на региональный бюджет в области здравоохранения. Экономия затрат на лечение больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией составила около **8 704** руб. в расчете на одного пациента. Результаты были вполне ожидаемы и свидетельствовали о высокой фармакоэкономической эффективности переключения пациентов, не достигших полного контроля течения БА и АГ на препараты.

Проводимый нами сравнительный анализ заболеваемости продемонстрировал еще одно подтверждение нашим предположениям о необходимости поднятия вопроса о развитии Северной пульмонологии. Заболеваемость БА в регионе значительно выше по сравнению с таковыми показатели в РФ. Этим и объясняется и высокий показатель общего количества дней нетрудоспособности, инвалидности, смертности среди пациентов БА. Взяв во внимание достаточно частое распространение сочетания БА с АГ, мы еще раз убедились во взаимоотношающемся течении двух указанных патологических состояний.

Очевидным является и тот факт, что необходима разработка региональной программы лекарственного обеспечения больных БА и БА в сочетании с АГ, что является основополагающим в достижении эффективности регионального бюджета.

Глава 6

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНОЙ ПРОТИВООАСТМАТИЧЕСКОЙ И ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

6.1. Исследование качества жизни больных БА и БА в сочетании с АГ в зависимости от типа гипотензивной и противоастматической терапии

В ходе нашего исследования был проведен анализ влияния на качество жизни больных бронхиальной астмой и бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией на фоне применения оптимизированных схем лечения. Для лучшего восприятия полученных результатов, разделы опросника SF-36 были разделены на две части. Первую часть составили разделы RF, RP, BP, GH. Исходные данные в группе 1 (больные бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью), полученные на начальном этапе, свидетельствуют об отсутствии каких-либо достоверных различий по указанным разделам.

Важно отметить, что на показатель RP ни течение заболевания, ни проводимая терапия не влияли. Достоверных различий между показателями в начале и в конце исследования не отмечалось ни в группе больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов, ни в группе больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией на фоне различной гипотензивной терапии.

Показатель физической боли имел наибольшие изменения, связанные с приемом определенных комбинаций противоастматических и гипотензивных

препаратов. В группе 1 средний показатель физической боли составил 61,3 исходно и в конце исследования 63,6 ($p=0,0445$). Как видим, разница была достоверной. Подобные результаты были получены и у пациентов БА в сочетании с АГ в группах 2А и 2Б.

По шкале GH общего здоровья на этапе исследования 6 месяцев нами не установлено достоверных различий, как в группе 1, так и в группах 2А и 2Б.

Так же нами отмечено, что на показатель ролевого функционирования в группах 2А и 2Б оказывает влияние не только течение БА, но и в некоторой степени течение АГ. Немаловажным является и то, какая схема лечения применена в данных группах.

Показатель физической боли имел наибольшие изменения, связанные с приемом определенных комбинаций противоастматических и гипотензивных препаратов. В группе больных БА с холодовой гиперреактивностью бронхов средний показатель физической боли составил 61,4 ($p=0,0445$). Подобные результаты были получены и у пациентов БА в сочетании с АГ.

По шкале GH общего здоровья на этапе исследования 6 месяцев нами не установлено достоверных различий, как в 1-й группе, так и в группах 2А и 2Б. Подобные результаты с тенденцией к увеличению были получены на 12-й и 18-мес. исследования. Анализируя раздел физическо-ролевого функционирования и раздел физической боли, достоверных различий на фоне различных вариантов противоастматической терапии и гипотензивной терапии установлено не было. По шкале общего здоровья более высокие значения ($p=0,057$, $p=0,052$) зафиксированы у пациентов группы БА с ХГРБ и БА в сочетании с АГ.

По шкале ролевого функционирования высокие показатели качества жизни отмечались у пациентов 1-й группы и групп 2А и 2Б ($p=0,048$, $p=0,043$), по сравнению с исходными показателями. Подобные результаты наблюдались и по шкале боли и по шкале общего здоровья. Таким образом,

мы уже фиксируем положительное влияние оптимизированных нами схем лечения по сравнению с используемыми в реальной лечебной практике.

Анализируя оставшиеся показатели опросника, мы увидели, что по шкале жизненной силы достоверность различий составляла $p=0,092$ и пациенты обеих подгрупп практически не различались между собой.

Динамика показателей по разделам опросника SF-36 у больных БА с холодовой гиперреактивностью, БА в сочетании с АГ, получающих различную базисную терапию по поводу БА и гипотензивную терапию (группы 2-А и 2-Б) представлены на рисунках 6.13,-6.14.

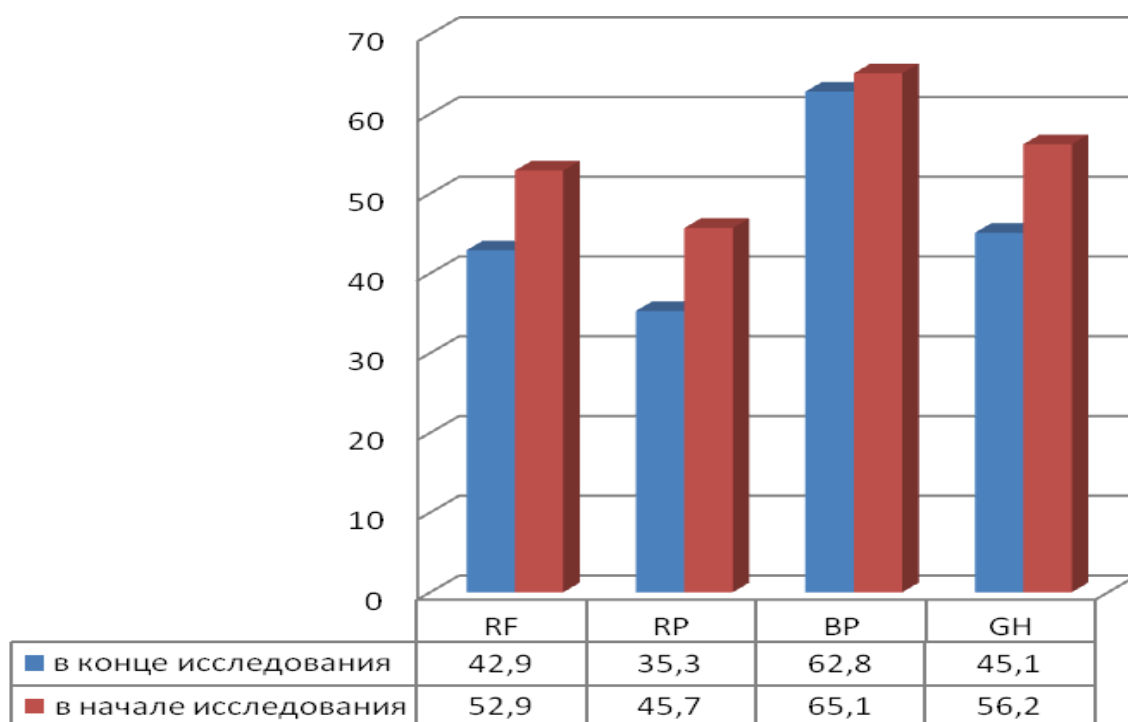


Рисунок 6.13. Динамика показателей по разделам опросника SF-36 у больных БА с холодовой гиперреактивностью

Примечание, здесь и в рисунках 6.13, 6.14: PF- физическое функционирование, RP - физическо-ролевое функционирование, BP -

физическая боль, GH - общее здоровье в группе больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью (n=200).

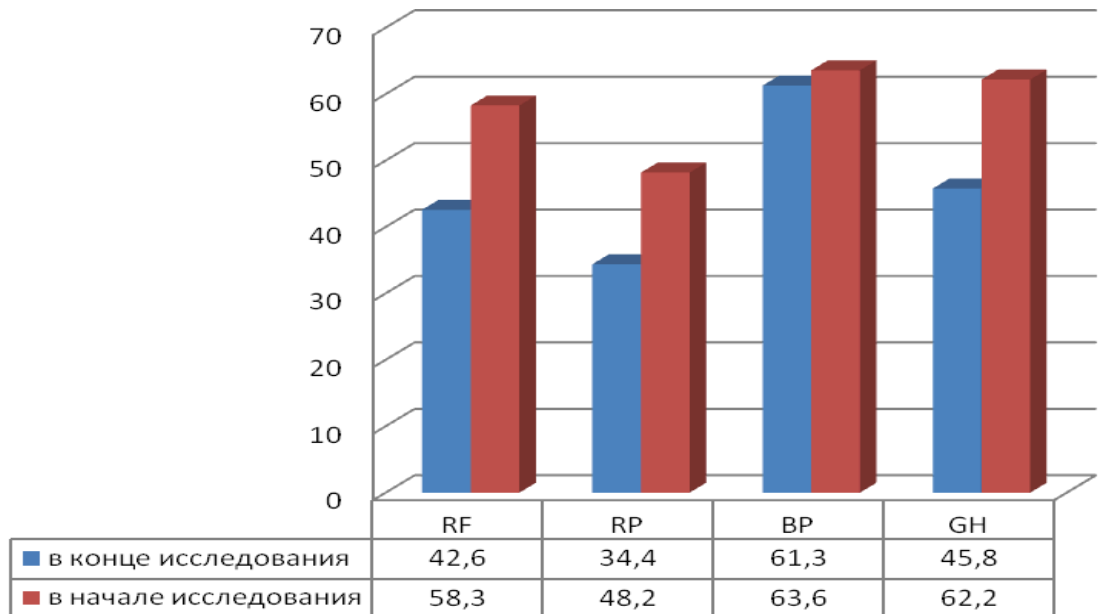


Рисунок 6.14. Динамика показателей по разделам опросника SF-36 у больных БА в сочетании с АГ (группа 2-А).

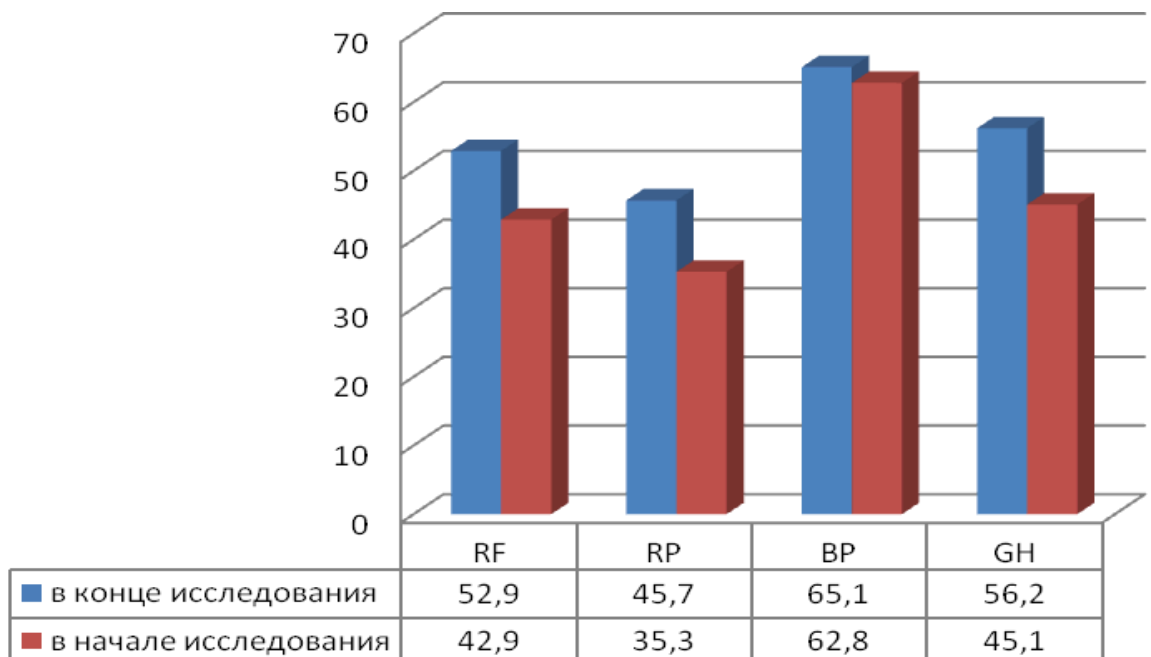


Рисунок 6.15. Динамика показателей по разделам опросника SF-36 у больных БА в сочетании с АГ (группа 2-Б).

Таким образом, рекомендуемая нами схема лечения пациентов БА и БА в сочетании с АГ позволяет значительно повысить КЖ больных, что влияет на их социальную адаптацию. Применение в лечении общепринятой схемы не допустимо.

РЕЗЮМЕ

На основании полученных результатов в ходе проводимого исследования можно сделать выводы, что использование комбинированных ингаляционных ГКС в сочетании с АЛП в базисном лечении пациентов БА с ХГРБ позволяет достичь полного контроля заболевания у более, чем 75% больных и значительно повысить их качество жизни. Так же, после оценки результатов проводимого исследования можно сделать вывод о том, что использование топических кортикостероидов базисном лечении пациентов БА и БА в сочетании с АГ позволяет сократить потерю легочной функций организма. Стоит отметить, что оценка качества жизни пациентов проводилась по целому ряду параметров и уже через 6 месяцев применения оптимизированных схем лечения имела место тенденция к положительной динамике у пациентов во всех группах, включенных в исследование. Так же нами установлено, что значительный вклад в качество жизни пациентов БА в сочетании с АГ вносят оба заболевания, что еще раз подтверждает их взаимоотношающее течение.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование, проведенное нами на протяжении 18 месяцев, включало в себя: изучение динамики обращаемости больных БА и БА в сочетании с АГ в лечебно-профилактические учреждения города, изучение динамики вызовов СМП больным с приступом БА, гипертоническим кризом, а так же изучение климато-экологических особенностей состояния окружающей среды региона на протяжении последних 10 лет.

Нами определена особая закономерность. Число случаев обращений больных БА и БА в сочетании с АГ по поводу обострения БА и повышения АД было достаточно высоким в ноябре (18,6%), Декабре(19,2%), феврале (12,6%), марте (24,3%), апреле (15,5%), оставалось относительно высоким так же и в октябре (10,8%), январе (10,2%). Значительное снижение обращаемости зарегистрировано в летний период времени года. В июне обращаемость составляла 3,5%, в июле 2,6%, августе 4,6% при этом, выезд пациентов за пределы города в другие регионы был минималным. Следует отметить, что первый «пик» обращаемости больных БА в сочетании с АГ совпадала с повышенным содержанием в воздухе 3,4 – бензпирена (ноябрь, декабрь), а второй «пик» мы наблюдаем в марте, что скорее всего взаимосвязано с повышением содержания диоксида азота. В рамках проводимого исследования нами изучен и рассчитан коэффициент детерминации степени влияния погодных факторов и загрязнителей атмосферного воздуха на частоту рецидивов хронических заболеваний внутренних органов. Доказано, что достаточно высокую степень влияния на

течение АГ имеют атмосферное влияние, содержание фенола и формальдегида в атмосферном воздухе. На течение БА значительное влияние оказывают температура атмосферного воздуха, высокие показатели жесткости погоды, атмосферное давление, содержание диоксида азота, фенола и формальдегида в атмосферном воздухе.

Выявлены особенности течения бронхиальной астмы у северян (в отличие от таковых у больных средних широт) в относительно быстром формировании хронической дыхательной недостаточности. Все приведенные морфофункциональные признаки позволяют характеризовать бронхиальную астму у жителей Севера нестабильным клиническим состоянием, холодной гиперреактивностью бронхов и частыми обострениями.

Более чем у 96% больных имели место приступы удушья при выходе на открытый воздух при температуре – 20°C - 45°C. При этом, у данных пациентов отмечалось снижение показателей спирографии ОФВ1, МОС 25, МОС50, МОС 75. Так же нами доказано, что при положительной холодной накожной пробе (по методике Дункан) у данной категории больных отсутствовала аллергическая реакция на наиболее распространенные антигены. Этим самым мы смогли подтвердить наличие холодной гиперреактивности бронхов у больных БА, проживающих в условиях высоких широт.

Индекс изменчивости погоды по В. И. Русанову учитывает число контрастных смен периодов с однотипной погодой определяемой величиной межсуточного изменения температуры воздуха, сменной облачности и дней с осадками, выпавшими за сутки. А нам известно, что большое влияние на больных БА и АГ оказывают облачность, осадки межсуточное изменений температуры атмосферного воздуха. Именно в Сургуте для осени, зимы и ранней весны характерны пасмурная погода, метели, снижение суммарной, солнечной радиации, регистрируется так называемое ультрафиолетовое голодание.

Проведя анализ динамики обращаемости больных БА в сочетании с АГ, нами подтвержден и тот факт, что обострения у данных пациентов связаны и с гелиофизической активностью. В Сургуте зарегистрирован период действия гелиомагнитных бурь в сентябре, октябре, ноябре, декабре, апреле, марте. В зимний и летний периоды магнитные бури были слабыми и с постепенным началом. Следовательно, на состояние больных БА в сочетании с АГ оказывает дополнительное негативное влияние и продолжительность действия гелиомагнитных бурь.

В группах больных Бас ХГРБ и БА в сочетании с АГ, вошедших в наше исследование, отмечено, что средняя продолжительность проживания на Севере в среднем составляет 34,5 лет, продолжительность течения БА 24,3 лет, а продолжительность течения АГ 15,6 лет. Это и объясняет тот факт, что частота обострений БА и АГ особенно высока среди пациентов длительно болеющих и проживающих в условиях высоких широт в сравнении с больными БА и АГ, у которых продолжительность заболевания и проживания на Севере не более 3-х лет.

Срыв процессов адаптации организма, компенсаторных механизмов у больных длительно болеющих и проживающих на Севере происходит чаще и быстрее, что совпадает с литературными данными. Именно для данной категории больных характерен рост обострений заболевания с наступлением холодного периода времени года, который длится в условиях высоких широт 7 месяцев в году. Полученные нами данные еще раз подтверждают необходимость разработки региональной программы ведения больных БА в условиях высоких широт, адаптированной к особенностям течения заболеваний в особенных климато-экологических условиях. До настоящего времени, лечение и диспансеризация данной категории больных в реальной клинической практике не всегда позволяет достигнуть полного контроля заболевания. В начале нашего исследования нами было установлено, что более 60% больных, наблюдающихся в условиях ЛПУ города и района, имеют неконтролируемое течение как БА, так и АГ. Эти данные позволяют

нам с полной уверенностью утверждать, что применяемые схемы лечения данных пациентов не приносят желаемого результата. Этот факт и является частью причины частой госпитализации больных БА в сочетании с АГ, вызовов СМП и обращений в ЛПУ по поводу обострений.

Так же в рамках проводимого нами исследования удалось точно определить тот факт, что течение БА у пациентов, проживающих в условиях высоких широт, имеет некоторые особенности. Одним из таких отличий является холодовая гиперреактивность бронхов, что и обуславливает частое обострение в холодное время года. Введение в базовую терапию АЛП монтелукаст позволило нам избежать назначения высоких доз ингаляционных ГКС в осенне-зимний период части пациентов и достичь полного контроля заболевания более, чем у 70% больных.

Возросший интерес многих ученых к диагностике и лечению больных с сочетанной патологией так же явилось неотъемлемой частью нашего исследования. Достаточная распространенность заболеваемости БА и АГ среди населения ставит перед практическими врачами сложные задачи в выборе лечения данной категории пациентов. Многие эпидемиологические исследования отмечают рост заболеваемости БА и АГ как во всем мире, так и в РФ [130]. Анализируя многие литературные источники, артериальная гипертензия у больных БА диагностируется в 76% случаев [231, 260]. В период обострения БА у больных с сочетанной патологией возрастает кардиоваскулярный риск который связан в большей степени с развитием гипоксемии, системного воспаления, нейрогуморальной активацией и др..

При сравнении в рамках проводимого исследования больных БА и БА в сочетании с АГ выявлено, что среди больных БА в сочетании с АГ большую часть составили женщины, которые имели высокий индекс массы тела, достаточно выраженную бронхообструкцию (по данным спирографии) в сравнении с пациентами БА без сочетания с АГ. Так же результаты проведенного исследования подтверждают тот факт, что частота выявления АГ, достаточно высокие показатели САД и ДАД высока у больных БА в

сравнении с популяцией. Это позволяет нам сделать вывод о том, что наличие БА является фактором риска в популяции по развитию АГ.

У большинства пациентов БА (82%) АГ развивалась спустя определенное время на фоне уже существующей БА. В среднем этот промежуток времени составлял 8-10 лет. Полученные нами данные еще раз подтверждают тот факт, что существует определенная взаимосвязь между наличием БА и развитием АГ.

Анализируя клинические показатели больных БА в сочетании с АГ в начале исследования все пациенты, имели низкий контроль заболевания, частые госпитализацию и вызова СМП. Так же при распределении больных по группам и по степени тяжести течения БА выявлено, что частично контролируемое и неконтролируемое течение имеют те пациенты, у которых БА сочетается с АГ. Полученные данные еще раз подтверждают предположения многих исследователей [106, 81].

Выраженность бронхиальной обструкции играет большую роль в развитии коронарной недостаточности, что и определяет большой процент летальных исходов у пациентов БА в сочетании с АГ. Таким образом, на развитие АГ у больных БА влияет не только развитие сердечно-сосудистой патологии, но и тяжесть течения БА и уровень контроля данного заболевания. В связи с этим, нами предложенная комбинация лечения данной категории больных с сочетанной патологией, включающая в себя высокоселективные БАБ, диуретики, фиксированную комбинацию ингаляционных ГКС и АЛП позволяют достичь не только контроля БА и АГ, но и значительно снизить риск коронарной недостаточности. Одним из самых информативных современных методов комплексной оценки АГ является суточное мониторирование [118, 119, 137]. При исследовании суточного профиля АД у больных как основной группы, так и контрольной исходно у большинства регистрировалось изменение циркадного ритма «non-dipper».

В то же время, многие исследования показывают прогностическую значимость недостаточного снижения ночного АД, объясняя это

формированием поражения органов-мишеней [79, 98] и развитием риска осложнений АГ [127]. Полученные нами данные подтверждают данную теорию и дают возможность разработать более эффективные схемы лечения данных пациентов. Так же нами установлено, что у большинства больных БА (74%) АГ носила лабильный характер. Повышение АД чаще совпадало с приступами одышки, обострением БА. Так же именно у данных пациентов не наблюдалось ночное снижение САД и ДАД ($p < 0,01$).

Выбор адекватной терапии больным с сочетанной патологией является достаточно актуальной задачей для практикующих врачей. Важно, чтобы гипотензивные препараты не только снижали риск развития коронарных осложнений и позволили достичь контроля АД, но и не оказывали влияние на показатели внешнего дыхания. Препаратами выбора на современном этапе для данной категории больных являются антагонисты кальция. Данная группа препаратов способствует расширению артерии большого круга кровообращения, оказывают дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения, частично обладают бронходилатирующими способностями. Многие исследования так же доказывают и органопротективное действие данной группы лекарственных препаратов [130, 269]. Применение высокоселективных БАБ в отношении пациентов с сочетанной патологией всегда являлось противопоказанием в отношении больных БА. Проведенные нами исследования демонстрируют возможность применения данной группы препаратов у больных БА в сочетании с АГ. Включение в базовую терапию препарата небиволол позволил достичь полного контроля АД при этом, не оказывая бронхообструктивное влияние. Так же по результатам эхокардиографии у больных основной группы наблюдалась положительная динамика в отношении многих показателей гемодинамики. Даже через 12 месяцев наблюдения продолжалась тенденция к снижению показателей КДР, КСР, КДО, КСО, а показатели ФВ и УО к повышению и достоверно отличались ($p < 0,01$) от таковых в начале исследования. У пациентов контрольной группы иначе. У данных пациентов на фоне применения в

базовой терапии препарата верапамил уже через 6 месяцев отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение VLA (до $1,08 \pm 0,07$ с исходного показателя $1,31 \pm 0,05$) и повышение ФВ до $58,25 \pm 1,6$. При оценке спирографических показателей у пациентов включенных в данное исследование нами получены следующие результаты. На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы (на фоне применения препарата небиволол) отмечалось повышение показателей ОФВ1, МОС25, МОС 50, МОС 75 (разница была недостоверной, $p > 0,05$) в то время, как у пациентов контрольной группы при применении БКК столь ярких улучшений показателей не отмечалось. Полученные данные свидетельствуют об эффективности использования предложенной гипотензивной терапии. Сравнительный анализ полученных данных позволяет говорить о большем положительном эффекте предложенной терапии у пациентов основной группы. Использование системного анализа в нашем исследовании позволило доказать высокую достоверность полученных результатов. В рамках анализа эффективности применения БАБ у больных БА в сочетании с АГ отмечается уменьшение Vx в 12,2 раза уже через 6 месяцев и оставался практически на таком же уровне через 12 и 18 (в 15,4 раза) месяцев динамического наблюдения, что количественно характеризует выраженный терапевтический эффект лечения, повышения адаптационных возможностей организма больных. Полученные результаты свидетельствуют о приближении (стремлении) функциональной системы к упорядочению хаотического аттрактора и приближению анализируемых параметров к детерминированной динамике функциональной системы организма в целом. Так же стоит отметить, что именно на фоне применения комбинированных ингаляционных ИГКС в сочетании с АЛП нами достигнуто уменьшение расстояния между центрами квазиаттракторов в основной группе пациентов, что противоположно показателям в контрольной группе.

Говоря об особенностях течения БА и АГ в условиях высоких широт, стоит отметить, что проведенный анализ заболеваемости в ХМАО-Югре за

последние 5 лет подтверждает высокие показатели в сравнении с таковыми в РФ в целом. За последние 3 года остается стабильный рост зарегистрированной заболеваемости БА и БА в сочетании с АГ среди взрослого населения, прикрепленного к ЛПУ как г. Сургута, так и в ХМАО-Югре в целом до 29 210 на 100 000 соответствующего населения. Заболеваемость БА в регионе выше в 1,4 раза по сравнению с показателями РФ. Так же при анализе данных о госпитальной заболеваемости в ХМАО-Югре на примере Сургутской окружной клинической больницы отмечается рост удельного веса БА в сочетании с АГ как причины госпитализации больных с 14,1% в 2009 году до 11,3% в 2011 году. Мы допускаем тот случай, когда перераспределение пациентов по стационарам округа является неравномерным. Поэтому снижение процента госпитализаций на примере одного стационара на наш взгляд является не абсолютным и не может демонстрировать общую картину всех стационаров ХМАО-Югры.

Немаловажным является анализ инвалидности в округе, который частично характеризует качество жизни жителей Югры. Учитывая высокую заболеваемость двумя социально значимыми заболеваниями как БА и АГ актуален вопрос инвалидизации населения. Так, в структуре причин выхода на инвалидность взрослого населения за период 2009-2011 гг. в ХМАО-Югре больных БА в сочетании с АГ можно отметить, что полученные показатели аналогичных показателей по РФ в 2009 году в 0,9 раз, в 2010 году в 1,1 раза, а в 2011 году в 1,4 раза. Удельный вес пациентов трудоспособного возраста из числа впервые признанных инвалидами в автономном округе Югра увеличился за изучаемый период с 38,4% до 42,6%. Полученные результаты в ходе проводимого исследования еще раз подтвердили актуальность изучения особенностей течения БА в сочетании с АГ. Социальная проблема двух достаточно распространенных заболеваний, таких как БА и АГ в условиях высоких широт и требует разработку региональных программ по ведению

подобного рода больных с учетом климатоэкологических особенностей территории автономного округа Югра.

Нами установлено, что у мужчин наступление ограничения к трудовой деятельности как следствие АГ наступает в среднем с 46 лет. Достаточно критическим выявлен возраст от 52 до 55 лет, как в отношении мужчин, так и в отношении женщин. Однако, стоит отметить, что процент женщин в данном аспекте выше по сравнению с мужчинами (58,1% женщин и 41,8% мужчин).

Так же исследование показало, что легкий физический и умственный труд продлевает трудовую активность. Особенно данный показатель был высок в отношении женщин (72,3%). Но в группе инвалидов при гендерном распределении пациентов нами так же выявлены высокие показатели в отношении женщин. Возможно, что среди факторов неблагоприятного исхода БА и АГ у женщин еще играет важную роль их занятость в семье, т.е. мы говорим о двойной занятости.

Результаты сравнительного анализа уровня дохода одного члена семьи, страдающего БА и АГ, показали, что уровень дохода влияет на исход заболевания. Так нами выявлено, что 67,2% пациентов имели низкий прожиточный минимум, что и оказало частично негативное влияние на исход.

Учитывая полученные результаты нами проведен фармакоэкономический анализ эффективности лечения больных БА и БА в сочетании с АГ. Сопоставлялись расходы на общепринятые схемы лечения и на схемы, предложенные нами с учетом особенностей течения заболеваний в условиях высоких широт.

По результатам исследования было установлено, что пациенты основной группы нуждались в 6 ингаляциях коротко действующего β_2 – агониста в сутки в расчете на одного пациента. Это еще раз подтверждает, что большинство пациентов имеют неконтролируемое течение БА и что применяемые ранее схемы лечения не достаточно эффективны для достижения контроля.

Ресурсы здравоохранения достаточно ограничены во всем мире и их распределение весьма актуально. В РФ согласно концепции развития здравоохранения в основном предусмотрена инвестиционная политика. Считается, что именно этот метод позволит обеспечить высокую эффективность вложений, т.е. максимального эффекта на единицу затрат. Именно, учитывая данные обстоятельства, на сегодняшний день уделяется большое значение совершенствованию медицинских программ, как федерального значения, так и регионального. Так же уделяется внимание разработке рекомендаций по рациональному использованию ресурсов здравоохранения. Достаточно актуальна проблема недостаточности изучения экономической проблемы, внедрения в практику новых медицинских технологий. Так же остро стоит вопрос поиска альтернативных методов лечения заболевания с использованием новых лекарственных препаратов.

Доступность и качество лекарственного обеспечения населения зависят от финансирования здравоохранения. На современном этапе основной задачей является улучшение качества оказания медицинской помощи. Поэтому формулярные перечни учреждений играют ключевую роль в обеспеченности пациентов лекарственными средствами, как на региональном, так и местном уровнях. Именно фармакоэкономический анализ позволит перейти к применению лекарственных средств с доказанной эффективностью лечебной и экономической. Практический врач на сегодняшний день стоит перед выбором лекарственного препарата в разнообразии альтернатив и постоянно увеличивающейся номенклатуры препаратов.

Известно, что БА наносит огромный ущерб экономике государства в связи с затратами на лечение пациентов как БА, так и АГ, потерей трудоспособности. После 45 лет БА встречается в 1,5 раза чаще среди населения РФ и зачастую в сочетании с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (Чичерина Е. Н.2005г.). Сочетание БА с АГ служит определенным ограничением в достижении контроля заболевания, а так же снижает

вероятность благоприятного прогноза трудоспособности и, соответственно, увеличивает затраты на лечение (Чучалин А. Г., 2006г.). Нами впервые проведен фармакоэкономический анализ затрат на лечение больных БА в сочетании с АГ на примере северной территории. Проведен анализ «затраты эффективность» который подтвердил выгоду денежных затрат в отношении базисной терапии больным БА и БА в сочетании с АГ, проживающим в условиях высоких широт.

Нами оценивалась фармакологическая и экономическая эффективность применения препаратов для лечения БА и БА в сочетании с АГ по общепринятой схеме и по схеме, предлагаемой нами.

Все ценовые преимущества дешевого ИГКС перекрываются затратами, связанными с большей частотой госпитализаций пациентов и вызовов скорой помощи из-за обострения заболевания. Применение оптимизированной схемы лечения составляют экономию финансовых средств за счет сокращения затрат по статье расходов на стационарное лечение и вызовов СМП. Материальные затраты снизились на **12 348 руб.** на 1 больного в год.

Учитывая аспект частого сочетания БА с АГ, возникла необходимость подбора более эффективного лечения для достижения полного контроля как БА, так и АГ. Сочетание препаратов для лечения данной группы пациентов всегда вызывает определенные затруднения у практикующих врачей. Нами была предпринята попытка фармакоэкономической оценки возможности переключения пациентов с неполным контролем БА и АГ, получающих ИГКС в монотерапии в комбинации с короткодействующими β_2 - агонистами и различными гипотензивными средствами на наиболее эффективные комбинированные ИГКС при лечении БА, высокоселективные бета-блокаторы и препараты с фиксированной комбинацией для лечения АГ.

Исследование показало, что использование таких препаратов как: будесонид/формотерол (Симбикорт-Турбухалер), монтелукаст и небиволол

(Небилет), амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид 5/160/12,5 мг снизило частоту госпитализаций и вызовов скорой помощи больных БА и БА в сочетании с АГ в 10-15 раз. Естественно это привело к снижению финансового бремени БА и АГ на региональный бюджет в области здравоохранения. Экономия затрат на лечение больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией составила около **8 704** руб. в расчете на одного пациента.

Цель лечения любого хронического заболевания – повышение качества жизни больного на фоне положительной клинической динамики [27, 135]. Известно, что качество жизни (КЖ) это интегральный показатель, который отражает степень адаптации человека к болезни, возможность выполнения привычных функций. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует определять качество жизни именно как соотношение положения человека в социуме, с учетом культуры и систем ценности в данном обществе. Именно КЖ отражает степень комфортности человека в обществе [15, 27, 70].

Рассматривая два социально значимых заболевания – БА и АГ, мы должны еще раз сказать, что для них характерны периодические обострения, постоянное употребление лекарственных препаратов, снижение социальной адаптации и инвалидизация. Все это негативно влияет на КЖ пациентов. В 2002 году в России было проведено широкомасштабное исследование (в 22 регионах РФ) КЖ больных БА. Результаты данного исследования позволили выявить общие закономерности влияния БА на КЖ больных.

В регионах РФ в программы развития на сегодняшний день входит пункт о повышении качества жизни населения данной территории. Учитывая высокую заболеваемость БА и АГ в РФ и на территории высоких широт особенно, необходима разработка дополнения к региональной программе округа по повышению КЖ больных БА и АГ.

Предлагая изменить базисную терапию лечения пациентов БА в сочетании с АГ, нам необходимо оценить и КЖ на фоне проводимой терапии.

Только тогда мы сможем в полном объеме говорить о преимуществах предлагаемого лечения. Исходные данные, полученные на начальном этапе, свидетельствуют об отсутствии каких-либо достоверных различий по указанным разделам, как 1-й группе (больные БА с ХГРБ), так и в группах 2А и 2Б (больные БА в сочетании с АГ).

Показатель физической боли имел наибольшие изменения, связанные с приемом определенных комбинаций противоастматических и гипотензивных препаратов. В группе 1 средний показатель физической боли составил 61,3 исходно и в конце исследования 63,6 ($p=0,0445$). Подобные результаты были получены в группах 2А и 2Б.

По шкале GH общего здоровья на фоне применения оптимизированных схем лечения нами не установлено достоверных различий, как в группе 1, так и в группах 2А и 2Б.

Однако доказано, что на показатель ролевого функционирования в группах 2А и 2Б оказывает влияние не только течение БА, но и в некоторой степени течение АГ. Немаловажным является и то, какая схема лечения применена в данных группах. Подобные результаты с тенденцией к увеличению были получены на 12-й и 18-мес. исследования.

Анализируя раздел физическо-ролевого функционирования и раздел физической боли, достоверных различий на фоне различных вариантов противоастматической терапии и гипотензивной терапии нами установлено не было. Но по шкале общего здоровья высокие значения ($p=0,057$, $p=0,052$) зафиксированы были у пациентов группы БА с ХГРБ и БА в сочетании с АГ.

Анализируя оставшиеся показатели опросника, мы увидели, что по шкале жизненной силы достоверность различий составляла $p=0,092$ и пациенты обеих подгрупп практически не различались между собой.

Таким образом, рекомендуемая нами схема лечения пациентов БА и БА в сочетании с АГ позволяет значительно повысить КЖ больных, что влияет на их социальную адаптацию. Применение в лечении общепринятой схемы не допустимо. Необходим пересмотр региональных программ лечения и

реабилитации больных БА в сочетании с АГ, а так же пересмотр частоты обучения врачей первичного звена, проведения круглых столов и семинаров.

ВЫВОДЫ

1. Средние показатели госпитализации больных артериальной гипертензией в 1,8 раза выше в холодный период года по сравнению с теплым временем года; у больных бронхиальной астмой в 2 раза (на 1000 населения). Средние показатели вызовов скорой медицинской помощи по поводу гипертонического криза в 2,4 раза выше по сравнению с таковыми с теплый период года и в 2,8 раза выше по поводу астматического приступа (на 1000 населения).
2. Цитокиновый профиль у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов характеризуется гиперпродукцией провоспалительных медиаторов (IL-4 до $19,44 \pm 0,77$ пг/мл, IL-5 до $4,98 \pm 0,21$ пг/мл, IL-8 до $26,11 \pm 0,76$ пг/мл и ФНО- α до $8,08 \pm 0,27$ пг/м), что свидетельствует об участии в воспалительном процессе дыхательных путей

не только тучных клеток, но и Т-хелперов 2-го типа, эозинофилов, В лимфоцитов, продуцирующих Ig E.

3. Введение в базисную терапию больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов антилейкотриеновых препаратов в сочетании с комбинированными ингаляционными ГКС нормализуют показатели медиаторов воспаления (IL-4 снизился в 3,8 раза, IL-5 в 2,6 раза, IL-8 в 5,7 раза и ФНО- α в 2,1 раза, при $p < 0,001$) и обеспечивают контролируемое течение заболевания, что проявляется снижением количества вызовов скорой медицинской помощи в 5,5 раза, числа госпитализаций в 6,5 раза, снижением частоты обострений в год в 2,3 раза ($p < 0,001$).

4. Применение высокоселективных бета-блокаторов у больных бронхиальной астмой ассоциированной с артериальной гипертензией позволяют снизить показатели индекса массы миокарда левого желудочка в 1,3 раза, конечного диастолического размера в 1,4 раза и конечного систолического размера в 1,2 раза ($p < 0,05$), что подтверждается уменьшением гипертрофии миокарда и дилатации левого желудочка, остановкой процессов дезадаптивного ремоделирования левых камер сердца.

5. Назначение в качестве гипотензивной схемы лечения фиксированной комбинации амлодипин/валсартан/гипотиазид приводит к снижению значений конечно-систолического миокардиального стресса ($p < 0,05$), обеспечивает «нормострессовый», адаптивный характер ремоделирования левого желудочка и сохраняет внутрисердечные гемодинамические показатели у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией.

6. Оптимизированные схемы лечения больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов позволяют сократить затраты на лечение в расчете на одного пациента в год до **12 348** руб., а больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией до **8 704** руб.

7. Применение оптимизированной схемы лечения больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов повышает качество жизни

по показателям физического функционирования в 1,2 раза, физически-ролевого функционирования в 1,3 раза, ментального здоровья в 1,4 раза, эмоционально-ролевого функционирования в 1,3 раза и общего здоровья в 1,3 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для достижения контроля над заболеванием, в условиях высоких широт в базисную терапию больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью необходимо включение антилейкотриеновых препаратов в сочетании ингаляционными глюкокортикоидами и бета-2-агонистами длительного действия.
2. При лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой рекомендуется применять бета-адреноблокаторы, что обеспечивает положительное влияние на прогноз заболевания, позволяет достичь полного контроля артериальной гипертензии снижение

материальных затрат на лечение до 8 704 руб. в расчете на одного пациента в год.

3. У больных с сочетанием артериальной гипертензии и бронхиальной астмы необходимо применение фиксированной комбинации амлодипин/валсартан/гипотиазид, что предупреждает нарушения внутрисердечной гемодинамики, позволяет достичь полного контроля заболеваний и снизить затраты на госпитализации в 3 раза и вызова скорой медицинской помощи в 4,5 раза в сравнении с затратами на лечение по общепринятой в реальной клинической практике региона.
4. Для сокращения расходов регионального бюджета на лечение больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией рекомендуется в практической деятельности применять оптимизированные схемы лечения, что позволит перераспределить средства на профилактику и реабилитацию данной категории больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких / С.Н. Авдеев // *Consilium Medicum*. – 2002. №4. – С. 478-485.
2. Авдеев С.Н. Возможна ли модификация заболевания при хронической обструктивной болезни легких. Роль бронходилататора длительного действия тиотропия бромида / С.Н. Авдеев // *Consilium; Medicum*. – 2008. – №3. – С. 57-64.

3. Авксентьева М.В. Экономический фактор при принятии решений о применении медицинских технологий анализа / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2008. – №3. – С. 3-8.
4. Авксентьева М.В. Основы клинико-экономического анализа. Клинико-экономическое обоснование протоколов ведения больных / М.В. Авксентьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2005. – №11. – С. 23-27.
5. Агаджанян Н.А., Марачёв А.Г. Экологическая физиология человека – М.: КРУК, 1998. – 415 с.
6. Айдаралиев А.А., Максимов А.П. Медико-экологические феномены Крайнего Севера // Вестник Дальневост. отделения РАН. – 1992. – №3-4. – С. 47-53.
7. Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А. Внутрисердечная гемодинамика у больных бронхиальной астмой пожилого возраста и влияние небулайзерной бронхолитической терапии на её показатели // Пульмонология. – 2007. – №1. – С. 60-63.
8. Андерсон А. Народонаселение, окружающая среда и качество жизни / А. Андерсон, Л. Леви. – М.: Медицина, 1989.
9. Андреева Г.Ф. Изучение качества жизни у больных гипертонической болезнью / Г.Ф.Андреева, Р.Г. Оганов // Терапевтический архив. – 2002. – №1. – С. 8-16.
10. Астафьева Н.Г. Медико-социальный мониторинг качества жизни ветеранов старческого возраста с нарушением функции дыхательной системы / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова // Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 15. – №6-7. – С. 40-44.

11. Афанасьев Н.Ю. Формулярная система – для территорий, выгоды – для участников фармрынка / Н.Ю. Афанасьев, Е.А. Ушкалова // Ремедиум. – 2000. – №1-2. – С. 40-42.
12. Бабажанова Н.Р., Даминов Б.Т. Особенности почечной гемодинамики и метаболизма оксида азота в ходе коррекции нефрогенной артериальной гипертензии эналаприлом и небивололом // Врач-аспирант. – 2009. – №3. – С. 248-252.
13. Бабанов С.А. Доказательная медицина. Стратегия будущего или новый метод маркетинга? // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2007. – №1. – С. 12-17.
14. Белевский А.С. Исследование качества жизни больных бронхиальной астмой в России / А.С. Белевский // Качество жизни. Медицина. – 2004. – №1. – С. 72-75.
15. Белевский А.С. Проект UKAP: Исследование качества жизни больных бронхиальной астмой в России / А.С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2003. – №2. – С. 22-24.
16. Беленков Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. – №2. – С. 6-16.
17. Белоусов Ю.Б., Быков А.В. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров // Фарматека. – 2003. – №3. – С. 10-11.
18. Белялов Ф.И., Лесина Н.С. Исследование вариативности сердечного ритма во время приступов бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2004. – №2. – С. 46-49.
19. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. Клинико-функциональная оценка артериальной ригидности при бронхиальной астме // Клиническая медицина. – 2007. – №6. – С. 17-23.

20. Быков А.В. Формуляр как основа рационального фармацевтического менеджмента / А.В. Быков // Фармация. – 1996. – №3. – С. 9-13.

21. Варсонидзе СЛ. Управление качеством лечебно-диагностического процесса с использованием медицинских стандартов (протоколов) / СЛ. Варсонидзе, А.И. Лихота // Экономика здравоохранения. – 2000. – №2,3. – С. 10-13.

22. Васькина Е.А., Пустоветова М.Г., Морозова А.А. Применение высокоселективного β -адреноблокатора небиволола у женщин, страдающих артериальной гипертензией в постменопаузе // Вестник восстановительной медицины. – 2007. – №3. – С. 46-48.

23. Введение в исследование по потреблению лекарственных средств / пер с англ. под ред. А.Л. Спасокукоцкого // Еженедельник аптека. – 2004. – №14. – С. 125-136.

24. Верткин АЛ. Типичные ошибки при оказании неотложной помощи больным на догоспитальном этапе / АЛ. Верткин // Избранные лекции для практикующих врачей. – М.: Общерос. обществ. фонд «Здоровье человека», 2002. – С. 397-408.

25. Верткин АЛ. Осложненный гипертонический криз: как избежать, а если случился что делать? / АЛ. Верткин // Лекции для практикующих врачей. – М.: Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», – 2008. – Т. 2. – С. 26-39.

26. Влияние психосоматических соотношений и расстройств личности на динамику контроля течения бронхиальной астмы / С.И. Овчаренко и др. // Пульмонология. – 2009. – №3. – С. 82-88.

27. Вознесенский Н.А. Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом. // Аллергология и пульмонология. – 2005. – №3. – С. 1-7.

28. Вопросник по контролю качества над астмой (Asthma Control Questionnaire, ACQ). [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.goltech.co.uk/Asthma1.htm>.

29. Воробьев П. О стандартах медицинской помощи / П. Воробьев, Д. Лукьянцева, М. Авксентьева // Врач. – 2005. – №4. – С. 81-83.

30. Воробьев П.А. Формулярная система в России – вчера, сегодня, завтра / П. Воробьев, М. Сура, М. Авксентьева // Ремедиум. – 2005. – №10. – С. 4-8.

31. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев / 3-е изд., доп. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

32. Воробьев П.А. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств – что дальше? / П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2004. – №11. – С. 3-11.

33. Вострикова Е.А., Кузнецова О.В., Ветлугаева И.Т. и др. Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции // Пуль-монология. – 2006. – №1. – С. 64-67.

34. Вылегжанина Т.Г. Выбор средств доставки ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы. Беклоджет как система безопасности и клинической эффективности терапии. // Российский аллергологический журнал. – 2005. – №4. – С. 7783.

35. Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №3. – Вып. 2. – С. 11-15.

36. Галявич А.С. Качество жизни и приверженность к лечению больных гипертонической болезнью / А.С. Галявич, С.В. Давыдов // Казанский медицинский журнал. – 2001. – Т. 82. – №3. – С. 198-202.

37. Гапон Л.И., Прилепова А.А., Цыгольник М.Д. Оценка влияния небиволола на показатели церебральной гемодинамики и суточный профиль

артериального давления у больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2005. – Т. 45. Вып. 10. – С. 18-22.

38. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г. Артериальная гипертония в условиях Тюменского Севера. Десинхроноз и гиперреактивность организма как факторов формирования болезни. – М.: Медицинская книга, 2009. – 207 с.

39. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А., Моткина Е.В. Оценка центрального артериального давления у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2008. – №3. – С. 15-19.

40. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

41. Григорьева, Н.О. Качество жизни и инвалидизация больных брон-хиальной астмой / Н.О. Григорьева // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2006. – №3. – С. 16-19.

42. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абильдинова А.Ж., Соболев К.Э. Сравнительная эффективность лечения небивололом и бисопрололом больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3. – №5. – С. 43-51.

43. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Атмосфера, 2009. – 106 с.

44. Голубчиков С.Н., Хименков Н.А., Ерохин С.В. Медико-экологи-ческие проблемы улучшения жизненной среды северян // Энергия. – 2003. – №3. – С. 54-57.

45. Горбунов В.В., Алексеев С.А., Зайцев Д.Н. Острый коронарный синдром. Влияние β -адреноблокатора III поколения – небиволола на вариабельность ритма сердца у больных нестабильной стенокардией // Российский кардиологический журнал, 2001. – №6.

46. Динамика структурно-функциональных показателей миокарда, по-вреждения эндотелия и состояния больных ХСН и вторичной легочной гипертензией при лечении карведилолом / М.А. Трукшина, М.Ю. Ситникова, О.А. Краснова и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2008. – №1. – С. 30-35.

47. Доказательная медицина: Ежегодный справочник / пер. с англ. науч. конс. В.В. Власов. – М.: МедиаСфера, 2002. – Вып. 1. – С. 148-150, 770-771, 1208-1211.

48. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Коваленко Е.В. Оценка клинической эффективности включения небиволола и метопролола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Вып. 2. – С. 52-59.

49. Емельянов А.В. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов // Российский аллергологический журнал, 2005. – №2, – С. 5-20.

50. Емельянов А.В. Эффективность и безопасность ультрамелкодисперсного беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2004. – №4. – С. 23-27.

51. Ермакова Т.К. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере и возможности её меди-ка-ментозной коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Надым, 2007. – 23 с.

52. Заболеваемость бронхиальной астмой и современные подходы к лечению больных / Р.Р. Мурзина и др. // Здоровоохранение и социальное развитие Башкортостана. – 2009. – Специальный выпуск. – С. 189-190.

53. Зинакова М.К. Оценка качества жизни и его динамика в процессе лечения у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.К. Зинакова. – СПб., 2004. – 18 с.

54. Зуевский В.П., Карпин В.А. Окружающая среда и здоровье населения Ханты-Мансийского автономного округа. Сургут: Изд-во СурГУ, 2001. – С. 1-70.

55. Зырянов С.К. Безопасность фармакотерапии боли: современное состояние проблемы / С.К. Зырянов, О.Н. Нельга, Ю.Б. Белоусов // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5. – №3. – С. 54-57.

56. Исследования по использованию лекарственных средств: методы и применение. / пер. с англ., под ред. М.Н. Дукеса // Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия, 45. – Бишкек (Кыргызстан), 1995. – С. 55-78.

57. Кадаева Д.А., Масуев К.А., Ибрагимова М.И. Оценка эффективности и безопасности применения селективных β -адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста // Пульмонология. – 2009. – №5. – С. 68-72.

58. Казначеев В.П., Казначеев С.В. Клинические аспекты полярной медицины. – М.: Медицина, 1986. – 206 с.

59. Кароли Н.А., Ребров А.П. Лёгочная гипертензия и состояние правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2003. – №2. – С. 56-61.

60. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце–лёгкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней лёгких. – Томск: STT, 2004. – 606 с.

61. Качество жизни больных бронхиальной астмой: возрастной аспект / П.А. Воробьев и др. // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12. – №8. – С. 20-24.

62. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / П.А. Воробьев и др. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.

63. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, О.В. Борисенко, А.И. Воробьев, А.И. Вялков, Д.В. Лукьянцева, М.В. Сура, А.С. Юрьев. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

64. Кобалава Ж.Д. Проблема взаимодействия лекарственных средств / Ж.Д. Кобалава // Лекции для практикующих врачей. – М.: Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2004. – С. 52-74.

65. Концептуальные вопросы развития здравоохранения и фармацевтического сектора Российской Федерации / В.И. Стародубов и др.; под ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. – 160 с.

66. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. – М., 2007. – 432 с.

67. Кобалава Ж.Д. Доказательная гипертензиология: исторические ве-хи и основные клинические исследования / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. – М., 2007. – 116 с.

68. Контроль за качеством жизни больных тяжелой бронхиальной астмой / Т.В. Сметаненко, О.С. Кобякова, Л.М. Огородова, И.А. Деев // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84. – №1. – С. 28-31.

69. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Введение в фармакоэкономику. Основы доказательной фармакотерапии. – Самара, 2004.

70. Косарев В.В. Значение формулярной системы в рациональном использовании лекарственных средств / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Экономика здравоохранения. – 2001. – №9. – С. 32-34.

71. Костюкевич О.И. Терапия артериальной гипертензии: трудности, с которыми сталкивается практикующий врач, и пути их преодоления. // РМЖ – 2010. – №9. – С. 560-565.

72. Кучеренко В.З. Основные направления реформирования российского здравоохранения; на современном этапе / В.З. Кучеренко, М.А. Татарников, Н.Г. Шамшурина // Экономика здравоохранения. – 2005. – №8. – С. 11-19.

73. Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему: информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. / пер. с англ. – М.: Фармединфо, 1997. – Вып. 2. – 388 с.

74. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. (аналитическая группа исследования ПИФАГОР) Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III) // Фарматека. – 2009. – №12. – С. 98-103.

75. Лещенко И.В. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении больных бронхиальной астмой / И.В. Лещенко, Н.Д. Пономарева // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 101-107.

76. Лещинский Л.А., Южакова Е.М., Гайсин И.Р. Оценка клинико-гемодинамической эффективности небиволола и триметазида при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST на ЭКГ // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87. – Вып. 2. – С. 98-101.

77. Лукьянцева Д.В. Прошлое, настоящее и будущее медицинских стандартов / Д.В. Лукьянцева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – №8. – С. 3-7.

78. Маколкин В.И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии // Кардиология. – 2006. – №2. – С. 83-85.

79. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Передельская О.А. и др. Влияние больших доз бронхолитических препаратов на состояние

сердечно-со-судистой системы при лечении тяжёлого обострения бронхиальной астмы // Кардиология. – 2004. – №2. – С. 65-69.

80. Маколкин В.И. Антагонисты кальция препараты выбора при лечении артериальной гипертензии / В.И. Маколкин // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – №22(303). – С. 1599-1661.

81. Маколкин В.И. β -адреноблокаторы в начале XXI века (перспективы применения) / В.И. Маколкин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. – №6(316). – С. 382-387.

82. Маколкин В.И. Возможности применения β -адреноблокаторов III поколения при артериальной гипертензии: Лекции для практикующих врачей / В.И. Маколкин. – М.: Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2008. – Т. 2. – С. 91-99.

83. Маркова Л.И., Самсонова И.В., Самойленко Т.Н., Радзевич А.Э. Влияние небиволола на микроциркуляцию, гемореологию, липидный спектр крови у больных артериальной гипертензией // Медицинская помощь. – 2009. – №1. – С. 34-36.

84. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский / 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2006. – 1200 с.

85. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины: Руководство для врачей / В.Г. Кукес и др. – М.: Геотар-Медиа, 2008. – 293 с.

86. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств / В.И. Метелица / 3-е изд., перераб. и доп. / – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 1528 с.

87. Мешковский А.П. Еще раз о национальной лекарственной политике / А.П. Мешковский // Фарматека. – 1997. – №5. – С. 3-8.

88. Мешковский А.П. Лекарственная политика. Что это такое и нужна ли она? / А.П. Мешковский // Фарматека. – 2001. – №5. – С. 60-63.

89. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении / А.П. Мешковский // Фарматека. – 2003. – №3. – С. 103-108.

90. Мешковский А.П. Новый перечень основных лекарственных средств ВОЗ и доступность медикаментов / А.П. Мешковский // Фарматека. – 2002. – №11. – С. 80-85.

91. Мешковский А.П. Очередной российский перечень ЖНВЛП (жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов): Рекомендации ВОЗ и поиски собственного пути // Ремедиум. – 2002. – №1-2. – С. 20-25.

92. Миняйлик Г.М. Роль стандартизации в отечественном здравоохранении / Г.М. Миняйлик // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2008. – №1. – С. 5-14.

93. Наумова В.В. Экономическая эффективность программы реорганизации медицинской помощи больным бронхиальной астмой в г. Новоуральске Свердловской области / В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, М.В. Архипов // Сборник трудов X конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии», Казань, 20-23 мая 2009 г. – Казань, 2009. – С. 93.

94. Небиеридзе Д.В. Новые приоритеты лечения антигипертензивными препаратами. Анализ последних международных рекомендаций / Д.В. Небиеридзе // Лекции для практикующих врачей. – М.: Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2008. – Т. 2. – С. 112-122.

95. Неклюдова Г.В., Калманова Е.Н. Роль эхокардиографии в диагностике лёгочной гипертензии // Болезни сердца и сосудов. 2006. – №2. – С. 42-51.

96. Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В. и др. Морфо-функциональные изменения сосудов системы лёгочной артерии при

вторичной лёгочной гипертензии, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2006. – №4. – С. 21-25.

97. Некоторые проблемы несоответствия реальной клинической практики утвержденным стандартам, выявленные с помощью информационных систем / Л.А. Бокерия и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2008. – №2. – С. 13-18.

98. Ненашева Н.М. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: возможности изменения объема терапии / Н.М. Ненашева // Consilium medicum. – 2010. – №11. – С. 40-44.

99. Ненашева Н.М. Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения // Пульмонология. – 2008. – №3. – С. 91-95.

100. Нурмамедова Г.С., Гумбатов Н.Б., Мустафаев И.И. Уровень гормонов гипофизарно-гонадной оси, пенильный кровоток и половая функция у мужчин с артериальной гипертонией при монотерапии бисопрололом и небивололом // Кардиология. – 2007. – №6. – 50-53.

101. Овод А.И., Дремова Н.Б., Солянина В.А. Лекарственный бюджет стационара: определенные понятия и подходы к управлению // Экономика здравоохранения. – 2005. – №8. – С. 37-46.

102. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Селективные β -адреноблокаторы (небиволол и метопролола сукцинат) в терапии больных артериальной гипертонией и/или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности // Пульмонология. – 2008. – №3. – С. 28-34.

103. Овчаренко С.И., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. Гипервентиляционный синдром. Сопоставление клинической картины и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме, гипертонической болезни, паническом расстройстве // Пульмонология. – 2004. – №4. – С. 16-20.

104. Огородова Л.М. GINA 2006: контроль астмы как основная цель лечения и критерий эффективности терапии: обзор / Л.М. Огородова, Н.А. Деев, П.А. Селиванова // Пульмонология. – 2007. – №6. – С. 98-103.

105. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Серебров В.Ю. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме // Бюллетень Сибирской медицины. – 2002. – №1. – С. 70-74.

106. Оковитый С.В., Гайворонская В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология. Избранные лекции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

107. Ольбинская Л.И., Найманн Ю.И. Рациональная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности с повышенной активностью эндотелина-1: место β -адреноблокатора небиволола. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – №1(6). – С. 61-67.

108. Ольбинская Л. Тактика и стратегия применения β -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности / Л. Ольбинская, Ю. Найманн // Врач. – 2007. – №3. – С. 49-50.

109. Отраслевой стандарт № 91500.14.0001-2002 «Клинико-экономические исследования. Общие положения»: Приказ МЗ РФ №163 от 27.05.2002. – М., 2002.

110. Оценка эффективности комбинированных методов иммунотерапии больных атопической бронхиальной астмой / Д.К. Новиков и др. // Аллергология и иммунология. 2007. – Т. 8. – №2. – С. 196-198.

111. Ощепков Е.В., Довгалевский П.Я., Гриднёв В.И. Регистр артериальной гипертензии //Терапевтический архив. – 2007. – №1. – С. 46-48.

112. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Федорова С.И. и др. Бифункциональное мониторирование у больных с сочетанной патологией бронхолёгочной и сердечнососудистой систем // Пульмонология. – 2003. – №4. – С. 63-70.

113. Перечень лекарственных средств для оказания медицинской помощи в условиях стационара (стационарный формуляр). [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.rspor.ru/mods/formular/Perechen_stac_for-mular.pdf.

114. Петров В.И., Гаевый М.Д., Галенко-Ярошевский П.А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии: Учебник. – М.: Альянс-В, 2002.

115. Петров В.И., Недогода С.В. Медицина, основанная на доказательствах. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

116. Попов А.И. Особенности артериальной гипертензии у водителей автотранспорта в условиях Крайнего Севера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.

117. Попова М.А., Калюжин В.В. и др. Диастолическая дисфункция сердца на Севере. – Сургут: изд-во СурГУ, 2003. – 93 с.

118. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: Учебное пособие / Под ред. В.З. Кучеренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 188 с.

119. Примерный перечень ВОЗ «Основных лекарственных средств» – 15-й перечень. – Женева, 2007. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf>.

120. Рабочая группа по диагностике и лечению лёгочной артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов. Руководство по диагностике и лечению лёгочной артериальной гипертензии // Пульмонология. – 2006. – №6. – С. 12-52.

121. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири / А.Г. Чучалин, Б.А. Черняк, С.Н. Буйнова, С.В. Тяренькова // Пульмонология. – 1999. – №1. – С. 42-49.

122. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. При-менение пакета прикладных программ Statistica / 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

123. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008.

124. Рудакова А.В. Формулярная система как основа оптимизации лекарственного обеспечения // Новая аптека. – 2001. – №7. – С. 17-21, 27-34.

125. Смирнова Т.В., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Особенности сосудистой реактивности у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2008. – №6. – С. 63-66.

126. Сорокин Е.В. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2006. – №4. – С. 81-84.

127. Социально-экономические потери от бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации / Сводный отчет. – М.: Качество жизни, 2008. – 125 с.

128. Спичкина В.Л. Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2007. – 24 с.

129. Стандарт медицинской помощи больным сердечной недостаточностью (при оказании специализированной помощи): Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №839 от 12.12.2006. – М., 2006.

130. Стародубцев А.К., Максимов М.Л., Мочкин И.А. Эффективность фармакотерапии кардиоселективным β -адреноблокатором небивололом у

больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – №4. – 305 с.

131. Страчунская Е.Я. Фармакоэкономика хронического патологического процесса // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – №2. – С. 176-186.

132. Суджибан С., Мерай И.А., Киякбаев Г.К., Моисеев В.С. Эффективность небиволола по сравнению с биспрололом у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – т. 8. – №S2. – С. 310а-310.

133. Суховская О.А. Методы исследования качества жизни в пульмонологии. Возможности и ограничения (обзор литературы) / О.А. Суховская, М.М Илькович, В.А. Игнатъев // Болезни органов дыхания. – 2005. – №1. – С. 50-54.

134. Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Степачева Т.А. и др. Антиишемические и метаболические эффекты небиволола и метопролола CR/XL у больных постинфарктной дисфункцией сердца // Клиническая медицина. – 2005. – №4. – С. 56-58.

135. Ткачева О.Н., Верткин А.Л., Барабашкина А.В. и др. Влияние не-биволола на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у женщин с артериальной гипертонией в период беременности и после родов // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78. – №10. – 56-61.

136. Тожиев М.С., Хван Е.В., Шестов Д.Б. и др. Распространённость артериальной гипертензии и эффективность многолетней профилактики в ряде регионов России // Терапевтический архив. – 2007. – №1. – С. 27-32.

137. Тунсер М., Фетцер Д.В., Гунес Й. и др. Сравнение влияния небиволола и ателолола на дисперсию зубца Р у пациентов с гипертонической болезнью // Кардиология. – 2008. – Т. 48. – №4. – 42-45.

138. Факторы, влияющие на качество жизни больных с бронхиальной астмой / А.Г. Чучалин и др. // Пульмонология. – 2004. – №1. – С. 67-83.
139. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / издание 10-е, переработанное и дополненное; под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М.: ЭХО, 2009. – Вып. 10. – 896 с.
140. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / издание 11-е, переработанное и дополненное; под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М.: ЭХО, 2010. – Вып. 11. – 944 с.
141. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / издание 13-е, переработанное и дополненное; под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – М.: ЭХО, 2012. – Вып. 13. – 980 с.
142. Федеральный закон «О лекарственных средствах» № 86-ФЗ от 22.06.98. – М., 1998.
143. Федеральный закон «О техническом регулировании» № 184-ФЗ от 27.12.2002 г. – М., 2002.
144. Фурсов А.Н., Чернов В.А. Артериальная гипертония: современная стратегия лечения // Клиническая медицина. – 2006. – №8. – С. 66-68.
145. Хаснуллин В.И., Надточий Л.А., Хаснуллина А.В. Основы медицинского отбора в высокие широты. – Новосибирск: СО РАМН, 1995. – 128 с.
146. Хурс Е.М., Зиновьева Ю.А., Поддубная А.В., Смоленская О.Г. Влияние небиволола на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией без хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2007. – Т. 47. – Вып. 12. – С 15-20.

147. Царев С.В. Аллергические заболевания легких. Бронхиальная астма / С.В. Царев // Качество жизни. Медицина. – 2005. – №4. – С. 21-27.
148. Цой А.Н. Современный взгляд на фармакотерапию хронической обструктивной болезни легких / А.Н. Цой, Н.Б. Лазарева // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10. – №3. – С. 64-71.
149. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Литтерра, 2004. – 971 с.
150. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2008. – Вып. 7. – №6. – Прил. 2.
151. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антигипертензивная эффективность и влияние на состояние органов-мишеней терапии зофеноприлом, в том числе в сочетании с небивололом // Российский кардиологический журнал. – 2007. – №6. – С. 42-50.
152. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. – М., 2007. – С. 36-55.
153. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В. и др. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2006. – №2. – С. 94-102.
154. Южакова Е.М., Лещинский Л.А., Гайсин И.Р., Галкина А.Е. Эндотелиальные и мембраноклеточные эффекты небиволола и триметазида // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Вып. 3. – С. 179-181.
155. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Огородова Л.М. и др. Оптимизация поддерживающей терапии с использованием фармакоэкономической модели бронхиальной астмы (ОПТИМА). Сравнительный анализ фиксированных

комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительнодействующих β -агонистов на примере Томской области // Фармакоэкономика. – 2010. – №1. – С. 40-46.

156. Acerbi D., Brambilla G., Kottakis I. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. *Pulm Pharmacol Ther.* – 2007. – N20. – P. 290-303.

157. Adolescents with asthma: predictors of quality of life / P.V. Burkhart, E.K. Svavarsdottir, M.K. Rayens et al. // *J. Advanc. Nurs.* – 2009. – Vol. 65. – N4. – P. 860-866.

158. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease / M.C. Cohen et al. // *New England Journal of Medicine.* – 1997. – Vol. 337. – N7. – P. 447-452.

159. Advance Collaborative Group. Effects of fixed combination of perin-dopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 828-840.

160. Akbari O., Faul J.L., Hoyte E.G., Berry G.J., Wahlstrom J., Kronenberg M. et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. // *N Engl J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – N1. – P. 1117-1129.

161. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Standards for practical alln gen-specific immunotherapy. // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – Suppl. 86.

162. Analysis of asthma control and quality of life in severe allergic asthmatics under treatment with anti-IgE, omalizumab / A. Pacheco-Galvan, M. Hinojosa-Macias, B. Hurtado-Barbudo et al. // *Med. Clin.* – 2009. – Vol. 133. – N12. – P. 460-463.

163. Antoniu SA. Effects of montelukast-desloratadine combination on early and late asthma responses. // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2009. – Vol. 10. – N15. – P. 2577-2579.

164. A pilot study on a cognitive-behavioral asthma self-management program for adults / S. Tousman, H. Zeitz, C. Bristol, L. Taylor. // *Chron. Respir. Dis.* – 2006. – Vol. 3. – N2. – P. 73-82.

165. Apter AJ. Advances in adult asthma diagnosis and treatment and health outcomes, education, delivery, and quality in 2008. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – P. 123-135.

166. A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. / A.S. Buist, W.M. Vollmer, S.R. Wilson et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – N10. – P. 1077-1087.

167. A randomized controlled trial of follow-up of patients discharged from the hospital following acute asthma: best performed by specialist nurse or doctor. / J.A. Nathan, L. Pearce, C. Field et al. // *Chest*. – 2006. – Vol. 130. – N1. – P. 51-57.

168. Arthur O.C. Diagnosis and management of occupational asthma in the American College of Chest Physicians statement. / O.C. Arthur, C. Konstandina, A. Rescue // *Pneumologia (Bucharest, Romania)*. – 2009. – Vol. 58. – N4. – P. 259-262.

169. Asher I., Baena-Cagnani C., Boner A. et al. World Allergy Organization. World Allergy Organization guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. // *Arch. Allergy Immunol.* – 2004. – V. 135. – P. 83-92.

170. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. / N.K. Wenger, M.E. Mattson, C.D. Furberg, J. Elinson // *Amer. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 54. – P. 908-913.

171. Association of asthma self-efficacy to asthma control and quality of life. / K.L. Lavoie, A. Bouchard, M. Joseph et al. // *Ann. Behav. Med.* – 2008. – Vol. 36. – N1. – P. 100-106.

172. Asthma in the elderly. / I. Drira, M. Abouda, S. Maalej et al. // *Tunisie Med.* – 2006. – Vol. 84. – N5. – P. 327-330.

173. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. / M.R. Partridge, T. van der Molen, S.E. Myrseth, W.W. Busse // *BMC Pulmonary Med.* – 2006. – N6. – P. 13.

174. Ayres J.G., Jyothish D., Ninan T. Brittle asthma. // *Paediatr Respir Rev.* – 2004. – Vol. 5 – P. 40-44.

175. Bakris G., Molitch M., Hewkin A. et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations and people with metabolic syndrome. // *Diabetes-Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 2592-2597.

176. Barben J., Kuehni C.E., Trachsel D., Hammer J. Management of acute bronchiolitis: can evidence based guidelines alter clinical practice? // *Thorax.* – 2008. – Vol. 63. – N12. – P. 1103-1109.

177. Barclay L., Vega C. Salmeterol May Increase Risk for Serious Adverse Events in Patients With Asthma. // *Coch Database Syst Rev.* – 2008 July 16 (Published online).

178. Barley E.A., Jones P.W. Repeatability of a Rasch model of the AQ20 over five assessments. // *Qual. Life Res.* – 2006. – Vol. 15. – N5. – P. 801-809.

179. Barnes P.J. Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2003. – Vol. 14. – N6. – P. 511.

180. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118. – N11. – P. 3546-3556.

181. Barnes P.J. Distribution of receptor targets in the lung. // *Proc Am Thorac Soc.* – 2004. – N1. – Vol. 4. – P. 345-351.

182. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 40S-41S.

183. Bartlett J.G. 2005-6 Pocket Book of Infectious Disease Therapy. // Lippincott Williams & Wilkins. – 2004. – 349 p.

184. Basheti I.A., Qunaibi E. Bosnic-Anticevich SZ et al. Investigation of Errors in Accuhaler and Turbuhaler Technique by Asthma Patients and Pharmacists from Jordan and Australia. // *Respir Care*. – 2011 [Epub ahead of print].

185. Bateman E.D., Bousquet J., Keech M.L. et al. The correlation between asthma control and health status: the COAL study. // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 56-62.

186. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 836-844.

187. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Pedersen SE for the GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 836-844.

188. Bateman E.D., Harrison T.W., Quirce S. et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. // *Respir Res.* – 2011. – N12. – P. 38.

189. Bathorn E., Liesker J.J., Postma D.S. et al. Anti-inflammatory effects of combined budesonide / formoterol in COPD exacerbations. // *COPD* – 2008. – Vol. 5. – P. 282-290.

190. Baumgartner R.A., Martinez G., Edelman J.M. et al. Montelukast Asthma Study Group. Related Articles, Links Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone. // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – N1. – 123-128.

191. Becker A., Lemiure C. et al. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus guidelines, 2003. // CMAJ – 2005. – Vol. 173 – N6. – P 3-11.
192. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al; the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension dn Patients 80 Years of Age or Older. // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1887-1898.
193. Bel E.H. Severe asthma. // Breath. – 2006. – Vol. 3. – P. 129-139.
194. Bender B.G. Risk taking, depression, adherence, and symptom cont-rol in adolescents and young adults with asthma. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 953-957.
195. Bennett W.D., Brown J.S., Zeman K.L. et al. Targeting delivery of ae-rosols to different lung regions. // J Aerosol Med. – 2002. – Vol. 15. – P. 179-188.
196. Benson S.C., Pershadshigh H.A., Ho C.I. et al. Identification, of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with-selective PPARg-modulating activity. // Hipertesion – 2004. – Vol. 43. – P. 993-1002.
197. Berger W.E., Bleecker E.R., O'Dowd L., Miller C.J., Mezzanotte W. Efficacy and safety of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler: Randomized controlled trial comparing once- and twice-daily dosing in patients with asthma. // Allergy and Asthma Proceedings – 2010. – Vol. 31. – N1. – P. 49-59.
198. Blumberga G., Groes L., Haugaard L., Dahl R. Steroid-sparing ef-fect of subcutaneous SQ-standardised specific immunolherapy in moderate and severe house dust mile allergic asthmatics. //Allergy – 2006. – Vol. 61. – P. 843-848.
199. Blumenthal M.N. The role of genetics in the development of asthma and atopy. // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2005. – Vol. 5. – N2. – P.41-145.
200. Bolton C.E. Lung function in mid life compared with later life is a stronger. / Bolton, J.R. Cockcroft, R. Sabit et al. // Int J Epidemiol. – 2009. – Vol. 38. – N3. – P. 346.

201. Bonnet-Gonod F., Kottakis I., Hofman T. et al. Beclomethasone dipropionate/formoterol in a single inhaler improves lung function and clinically meaningful outcomes in moderate to severe asthma (abstract). // *Eur Respir J.* –2006. – Vol. 28 (Suppl. 50). – P. 1230.

202. Boulet L.P., Cartier A., Ernst P. et al. Safety and efficacy of HFA-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol over six months. // *Can Respir J.* – 2004. – Vol. 11. – P. 123-130.

203. Boushey H.A. New and exploratory therapies for asthma. // *Chest.* –2003. – Vol. 123 (Suppl 3). – P. 439-445.

204. Bousquet J., Dell'Anna C. Modulite technology in the development of formoterol HFApMDI: clinical evidence and future opportunities. // *Expert Rev Resp Med.* – 2008. – Vol. 2. – N1. – P. 27-36.

205. Bousquet J., Poli G., Acerbi D. et al. Systemic exposure and implications for lung deposition with extra-fine HFA beclomethasone dipropionat/formo-terol fixed combination. // *Clin. Pharmacokinet.* – 2009. – Vol. 48. – P. 347-358.

206. Bousquet J., Poli G., Acerbi D. et al. Systemic exposure and implications, for lung deposition with extra-fine HFA beclomethasone dipropionat/for-moterol fixed combination. // *Clin. Pharmacokinet.* – 2009. – Vol. 48. – N6. – 347-358.

207. Boychuk R.B., Yamamoto J.L.G., DeMesa C.J., Kiyabu K.M. Correlation of initial emergency department pulse oximetry values in asthma severity classes (steps) with the risk of hospitalization. // *Amer. J. Emerg. Med.* – 2006. – Vol. 24. – P. 48-52.

208. Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A. et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and β -blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. // *Clin. Exp. Pharm. Phys.* – 2007. – N34. – P. 327-331.

209. Braun et al. Triple combination of valsartan, amlodipine and HCTZ provides effective reduction of blood pressure in patients with hypertension not controlled by dual therapy with amlodipine plus valsartan or valsartan plus HCTZ. // *J Hypertens.* – 2009. – Vol. 27 (Suppl. 4). – P. 273.

210. Calberg B. Atenolol in hypertension: is a wise choice? / B. Cal-berg, O. Samuelsson, L.N. Lindholm. // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 1684-1689.

211. Calhoun D.A., Crierlair N.A., Yen J., Glazer R.D. Amlodipine/Val-sartan/Hydrochlorthiazide Triple Combination Therapy in Moderate/Sever Hy-pertension: Secondary Analyses Evaluating Efficacy and Safety. // *Adv Ther.* – 2009. – Vol. 26. – N11. – P. 1012-1023.

212. Calhoun D.A., Glazer R.D., Yen J. et al. Effect of age, gender, race and ethnicity on efficacy on efficacy of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in patients with moderate to severe hypertension [abstract No.P11.269]. // *J Hypertens.* – 2009. – 27 (Suppl. 4). – P. 119.

213. Cazzola M., Ando F., Santus P. et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the air-flow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 20. – P. 556-561.

214. Changes in the defined daily dose; CYP2D6/CYP3A metabolism as an indicator for dose-setting problems. / P. Stolk // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 61. – N3. – P. 243-246.

215. Christensson C., Thoren A., Lindberg B. Safety of inhaled bude-sonide: clinical manifestations of systemic corticosteroid-related adverse effects. // *Drug Saf.* – 2008. – Vol. 31. – N11. – P. 965-988.

216. Cockcroft J. Nebivolol: a review. // *Exp Opt Pharmacother.* – 2004. – Vol. 5. – N4. – P. 893-899.

217. Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. // *Annu Rev Immunol.* – 2004. – Vol 22. – P. 789-815.

218. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L. et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65. – N2. – P. 141-151.

219. Correlation between the Korean version of Asthma Control Test and health-related quality of life in adult asthmatics. / H.S. Kwon, S.H. Lee, M.S. Yang et al. // *J. Korean Med. Sci.* – 2008. – Vol. 23. – N4. – P. 621-627.

220. Cox G., Miller J:D., McWilliams A. et al. Bronchial thermoplasty for asthma. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 965-969.

221. Crim C., Calverley P.M.A., Anderson J.A. et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. // *Eur Respir J.* – 2009. – N34. – P. 641-647.

222. Chowdhury B.A. et al. The FDA and safe use of long-acting β -agonists in the treatment of asthma. // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 362. – N13. – P. 1169-1171.

223. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North Am settings: the antihypertensive and lipidlowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *J Clin Hypertens.* – 2002. – N4. – P. 393-404.

224. Dahlof B., Grosse P., Gueret P. et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PIXEL study. // *J Hypertension.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2063-2070.

225. Dahlof B., Sever P.S., Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumetihazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm(ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 895-906.

226. Danser A.H.J., Deinum J. Renin, prorenin and the putative prorenin receptor. // *Hypertension* – 2005. – Vol. 46. – P. 1069-1076.

227. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of budesonide/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. // *J Aerosol Med Pulmon Drug Delivery* – 2010. – 23. – P. 1-12.

228. de Boer R.A., Voorsl A.A., van Veldhuisen D.J.. Nebivolol: third-generation β -blockade. // *Exp Opin Pharmacother.* – 2007. – Vol. 8. – N10. – P. 1539-550.

229. Deeks E.D. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide. Fixed-Dose Combination in Hypertension. // *Am J Cardiovasc Drug.* – 2009. – Vol. 9. – N6. – P. 411-418.

230. Demoly P., Annunziata K., Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. // *Eur Respir Rev.* – 2012.– Vol. 21. – P. 66-74.

231. Development and validation of an onset of effect questionnaire for patients with asthma. / N.K. Leidy, B.M. Parasuraman, D.L. Patrick, D. Pathak // *Allergy Asthma Proceedings.* – 2008. – Vol. 29. – N6. – P. 590-599.

232. Destro M., Luckow. A, Samson. M et al. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicentre study: the EX-EFFeCTS study. // *J Am Society Hypertension.* – 2008. – Vol. 2. – N4. – P. 294-302.

233. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. // *Manag Care.* – 2000. – 9 (Suppl. 9). – P. 2-6.

234. Dhillon S., Keating G.M. Beclometasone dipropionate/formoterol: in an HFA-propelled pressurised metered-dose inhaler. // *Drugs.* – 2006. – Vol. 66. – N11. – P. 1475-1483.

235. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery

Function Evaluation (CAFE) Study. // *Circulation* – 2006. – Vol. 113. – P. 1213-1225.

236. Does asthma control con-elate with quality of life related to upper and lower airways? A real life study. / F. Braid, I. Baiardini, S. Balestracci et al. // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64. – N6. – P. 937-943.

237. Ducharme F.M. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corti-costeroids for chronic asthma. / F.M. Ducharme, Z. Schwartz, R. Kakuma // *Coch-rane Library* – 2004. – N1.

238. Duprez D.A. Role of renin-angiotensin aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review // *J. Hypertens.* – 2006. – N24. – P. 983-991.

239. Dursun A.B., Sin B.A., Dursun E. et al. Clinical aspects of the link between chronic sinonasal diseases and asthma. // *Allergy Asthma Proc.* – 2006. – Vol. 27. – P. 510-515.

240. Frohlich E.D. Effects of fluticasone propionate and salmeterol hydro-fluoroalkane inhalation aerosol on asthma-related quality of life. // *Adv. Cardiol.* – 2007. – Vol. 44. – P. 199-211.

241. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. // Full report. – 2007. – P. 36-214.

242. Fast onset of effect of budesonide/formoterole versus salmeterol/fluti-casone and salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. / A. Lindberg et al. // *Respirology*. – 2007. – Vol. 12. – N5. – P. 732-739.

243. Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Ar-teries / for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salme-terol/fluticasone. // *Resp. Med.* – 2007. – 101. – pp. 2437-2446.

244. Flack J.M., Calhoun D.A., Satlin L. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. // *J Hum Hypertension*. – 2009. – Vol. 23. – N7. – P. 479-489.

245. Frois C., Wu E.Q., Ray S., Colice G.L. Inhaled Corticosteroids or Long-Acting β -Agonists Alone or in Fixed-Dose Combinations in Asthma Treatment: A Systematic Review of Fluticasone/Budesonide and Formoterol/Salmeterol. // *Clinical Therapeutics (USA)*. – 2009. – Vol. 31. – P. 2779.

246. Galli S.J., Kalesnikoff J., Grimbaldston M.A. et al. Mast cells as «tunable» effector and immunoregulatory cells: recent advances. // *Ann. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 749-786.

247. Gastroesophageal reflux disease is associated with poor asthma control, quality of life, and psychological status in Chinese asthma patients. / T.K. Cheung, B. Lam, K.F. Lam et al. // *Chest*. 2009. – Vol. 135. – N5. – P. 1181-1185.

248. Gelb A.E., Taylor C.F., Cassino C. et al. Tiotropium-induced bronchodilation and β_1 protections from dynamic hyperinflation is independent of extent of emphysema in COPD // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2009. – N22. – P. 237-242.

249. Gene L.C. Categorizing asthma severity: an overview of national guidelines. // *Clin Med. Res.* – 2004. – Vol. 2. – P. 155-163.

250. Gielen W., Cleophas T.J., Agrawal R. Nebivolol. A review of its clinical and pharmacological characteristics. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – N44. – P. 344-357.

251. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Электронный ресурс]. – Код доступа: www.ginasthma.com.

252. Gomez R.A., Sequeira Lopez M.L. Who and where is the renal barore-ceptor? The connexin hypothesis. // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75. – N5. – P. 460-462.

253. Groneberg D.A., Quarcoo D., Frossard N., Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59. – N11. – P. 1139-1152.

254. Gueerra S., Sherrill D.L., Martinez F.D. et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109. – N3. – P. 419-425.

255. Guidelines of the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. // *Am J Resp Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – 388-416.

256. Guidotti T.L. Atmospheric change: Health/ecological linkages. / T.L. Guidotti // *Environ. Int.* – 2003. – Vol. 29. – N2-3. – P. 359-364.

257. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O., Gulbas G. The role of nebulized budesonide in the treatment of acute exacerbations of COPD. // *Eur Respir J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 399-400.

258. Gunen H., Mirici A., Meral M., Akgun M. Steroids in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: are nebulized and systemic forms comparable? // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 133-137.

259. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. // *JAMA* – 2003. – Vol. 290. – P. 199-206.

260. Haughney J., Aubier M., Jorgensen L. et al. Comparing asthma treatment in elderly versus younger patients. // *Respir Med.* – 2011. – Vol. 105. – 838-845.

261. Health-related quality of life in college students with and without childhood-onset asthma. / D.A. Fedele, L.L. Mullins, A.R. Eddington et al. // *J. Asthma*. – 2009. – Vol. 46. – N8. – P. 835-840.

262. Health-related quality of life in young adults with asthma. / R. Sund-berg, M. Palmqvist, A. Tunsater, K. Toren // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103. – N10. – P. 1580-1585.

263. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A et al. Lung function and asthma control with beclometasone and formoterol in a single inhaler. // *Respir Med.* – 2009. – Vol. 103. – N1. – P. 41-49.

264. Impact of Cardioselective β -Blockers on Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – October 1, 2008. – N178. – P. 695-700.

265. Individual level socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma. / S.L. Bacon, A. Bouchard, E.B. Loucks, K.L. Lavoie // *Respir. Res.* – 2009. – N10. – P. 125.

266. Iribarren C., Tolstykh I.V., Eisner M.D. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? // *Int. J. Epidemiol.* – 2004. – N33. – P. 745.

267. Jenkinson C. Short form 36 (SF 36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. / C. Jenkinson, A. Coulter, L. Wright // *Br. Med. J.* – 1993. – Vol. 305. – P. 1437-1440.

268. Johansson G., Andreasson E.B., Larsson P.E., Vogelmeier C.F. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. // *Pharmaco-economics*. – 2006. – 24 (7). – P. 695-708.

269. Juniper E.F. Research progress in asthma-related quality of life. / E.F. Juniper // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 3. – N5. – P. 1015-1017.

270. Kanabuchi K, Kondo T, Tanigaki T. et al. Minimal inspiratory flow from dry powder inhalers according to a biphasic model of pressure vs. flow relationship. // *Tokai J Exp Clin Med.* – 2011. – Vol. 36. – N1. – P. 1-4.

271. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. A role for eosinophils in air-way remodelling in asthma. // *Trends Immunol.* // – 2004. – Vol. 25. – N9. – P. 477-482.

272. Kemp J., Armstrong L., Wan Y. et al. Safety of formoterol in adults and children with asthma: a meta-analysis. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* –2011. – Vol. 107. – N1. – P. 71-8.

273. Khoo S.M. Effects of inhaled versus systemic corticosteroids on exhaled nitric oxide in severe acute asthma. / S.M. Khoo, T.K. Lim // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103. – N4. – P. 614-620.

274. King M.T. Measures of asthma control and quality of life: longitudinal data provide practical insights into their relative usefulness in different re-search contexts. / M.T. King, P.M. Kenny, G.B. Marks // *Qual. Life Res.* – 2009. – Vol. 18. – N3. – P. 301-312.

275. Kripalani S., Yao X., Haynes R.B. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. // *Arch. Intern Med.* – 2007. – V. 167. – P. 540-549.

276. Krishnan K., Diette G.B., Rand C.S. et al. Mortality in patients hospitalized, for asthma exacerbations in the United States. // *Amcr. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – V.174. – P. 633-638.

277. Kuipers H., Lambrecht B.N. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. // *Curr Opin Immunol.* – 2004. – Vol. 16. – N6. – P. 702-728.

278. Kuna P., Peters M.J., Manjra A.I. et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. // *Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 61. – N5. – P. 725-736.

279. Lacourciere Y., Glazer R.D., Yen J. et al. Twenty-four hour ambulatory BP control of therapy with anlodipine/valsartan/HCTZ triple combination compared to dual therapy in patients with moderate to severe hypertension [abstract No.P26.301]. // J Hypertens. – 2009. – 27 (Suppl. 4). – P. 271.

280. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. // BMJ – 2003. – Vol. 326. – P. 1427-1434.

281. Lee S.J., Lindquist K., Segal M.R., Covinsky K.E. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. // JAMA – 2006. – Vol. 295. – P. 801-808.

282. Lee S.M., Chang Y.S., Kim C.W. et al. Skills in handling turbuhaler, diskus, and pressurized metered-dose inhaler in korean asthmatic patients. // Allergy Asthma Immunol Res. – 2011. – Vol. 3. –N1. – P. 46-52.

283. Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril. / P. Gosse et al. // Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – N10. – P. 1465-1475.

284. Lima J.J. Treatment heterogeneity in asthma: genetics of response to leukotriene modifiers. // Mol. Diagn. Ther. – 2007. – Vol. 11. – N2. – P. 97-104.

285. Liou A., Grubb J.R., Schechtman K.B., Hamilos D.L. Causative and contributive factors to asthma severity and patterns of medication use in patients seeking specialized asthma care. // Chest. – 2003. – 124. – P. 1781-1788.

286. Liu F., Liu C.T. In vitro study on the mechanism of myocardial injury induced by Formoterol and the protective effect of Budesonide in rats. // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2011. – Vol. 27. – N3. – P. 245-248.

287. Louis R., Joos G., Michilis A., Vandenhoven G. A comparison of bu-desonide/formoterol maintenance and reliever therapy vs. conventional best practice in asthma management. // Int. J. Clin. Pract. – 2009. – N10. – P. 1479-1488.

288. Lundback B., Ronmark E., Lindberg A. et al. Asthma control over 3 years in a real-life study. // *Respir Med.* – 2009. – Vol. 103. – N3. – P. 348-355.

289. Mancia G. Guidelines for the Management of Arterial Hypertention: The Task Force for the Management of Arterial Hypertention of the European Society Mancuso, C.A. Impact of health literacy on longitudinal asthma outcomes. / C.A. Mancuso, M. Rincon // *J. Gener. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 21. – N8. – P. 813-817.

290. Mastalerz L., Gawlewicz-Mroczka A., Nizankowska E. et al. Protection against exercise-induced bronchoconstriction by Montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2002. – Vol. 32. – N9. – P. 1360-1365.

291. Mattace-Raso F.U. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and MD. / Jankowich, T. Taveira, W.C. Wu // *Am J Hypertens.* – 2010. – Vol. 23. – N6.

292. Measurement invariance of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire across African-American and Latino adult asthma patients. / P.A. Mora, R.J. Contrada, A. Berkowitz et al. // *Qual. Life Res.* 2009. – Vol. 18. – N3. – P. 371-380.

293. Miller A.L., Lukacs N.W. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. // *Immunol. Allergy Clin. North Amer.* – 2004. – Vol. 24. – N4. – P. 667-683.

294. Missing item imputation for quality-of-life instruments with application to asthma quality-of-life questionnaires. / J. Wang, G. Rapatz, A. Lowy et al. // *Pharmaceut. Statist.* – 2009. – Vol. 8. – N1. – P. 73-83.

295. Mitchell G.F., Guo C. Y., Kathiresan S. et al. Vascular stiffness and genetic variation at the endothelial nitric oxide synthase locus: The Framingham Heart Study. // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1285-1290.

296. Moen M.D., Wagstaff A.J. Nebivolol. A review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. // *Drugs*. – 2006. – N66. – P. 1389-1409.

297. Moita J., Barbara C., Cardoso J. et al. Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status. // *Pulm Pharmacol Ther*. – 2008. – Vol. 21. – P. 146-151.

298. Nathan R.A. Ciclesonide improves health-related quality of life in adults and adolescents with mild-to-moderate persistent asthma. / R.A. Nathan, L. Kanter, N.K. Ostrom // *Allergy Asthma Proceed*. – 2008. – Vol. 29. – N5. – P. 521-527.

299. Newman S.P. A Comparison of Lung Deposition Patterns Between Different Asthma Inhalers // *J Aerosol Med*. – 1995. – Vol. 8. – P. 21-27.

300. Nikander K., Turpeinen M., Pelkonen A.S. et al. True adherence with the Turbuhaler in young children with asthma // *Arch Dis Child*. – 2011. – Vol. 96. – N2. – P. 168-173.

301. Nuttall S.L., Routledge H.C., Kendall M.J. A comparison of the β 1-selectivity of three β 1-selective β -blockers // *J Clin Pharm Ther*. – 2003. – Vol. 2. – N3. – P. 179-186.

302. Oddo M., Feihl F., Schatier M.D., Perret C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects // *Intensive Care Med*. – 2006. – Vol. 32. – P. 501-510.

303. Oh E.G. The relationship between disease control, symptom distress, functioning, and quality of life in adults with asthma / E.G. Oh // *J. Asthma*. 2008. – Vol. 45. – N10. – P. 882-886.

304. Osaka E. Asthma and serious psychological distress: prevalence and risk factors among US adults, 2001-2007 / E. Osaka, M.E. King, D.B. Callahan // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – N3. – P. 609-616.

305. Paganin F., Poubeau P., Yvin J.L. The effectiveness of Leucotriene antagonists in the treatment of aspirin-intolerant asthmatic patient. // *Presse Med.* – 2003. – Vol. 14. – P. 978-984.

306. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G. et al. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62. – P. 1182-1188.

307. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) – a randomized controlled trial. // *JAMA* – 2003. – Vol. 290. – P. 2805-2816.

308. Perceived stress, severity of asthma, and quality of life in young adults with asthma. / T. Kimura, A. Yokoyama, A. Kohno et al. // *Allergol. Intern.* – 2009. – Vol. 58. – N1. – P. 71-79.

309. Pinarl Y. Endothelial Dysfunction in patients with asthma the role of polymorphisms predictor of arterial stiffness in men: the Caerphilly Prospective Study / C.E. Pregnant women with bronchial asthma benefit from progressive muscle relaxation: a randomized, prospective, controlled trial. / C. Nickel, C. Lahmann, M. Muehlbacher et al. // *Psychother. Psychosomat.* – 2006. – Vol. 75. – N4. – P. 237-243.

310. Pool J.I., Glazer R., Weinberger M. et al. Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus mono-therapy: a double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. // *Clin Ther.* – 2007. – N29. – P. 61-73.

311. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management; a European Society of Hypertension Task Force document. // *J Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.

312. M. Takemura, M. Kobayashi, K. Kimura et al. Repeated instruction on inhalation technique improves adherence to the therapeutic regimen in asthma. // *J. Asthma*. 2010. – Vol. 47. – N2. – P. 202-208.

313. Riccioni G., Vecchia R.D., D'Orazio N. et al. Related Articles, Links Comparison of montelukast and budesonide on bronchial reactivity in subjects with mild-moderate persistent asthma. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 16. – N2. – P. 111-114.

314. Ringdal N., Pruzinec R., Weber H.H. et al. Related Articles, Links The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. // International Study Group. *Respir Med.* – 2003. – Vol. 97. – N3. – P. 234-241.

315. Robroeks C.M., van de Kant K.D., Jobsis Q. et al. Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2007. – Vol. 37. – N9. – P. 1303-1311.

316. Rutten E.N., Cramer M.J., Lammers JiMi et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? // *Eur. J. Heart Fail.* – 2006. – Vol 8. – P. 706-711.

317. Schanen J.G., Clribarren C., Shahar E. et al. Risk in Communities Study. // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60. – N8. – P. 633-638.

318. Rosen Rh.D., Raymond C. et al. β -Blocker effect on sexual function in normal males. // *Arch Sex Behav.* – 1988. – N17. – P. 3.

319. Roy S. Negative mood and quality of life in patients with asthma. / S. Roy, L.A. Miller // *Qual. Life Res.* – 2007. – Vol. 16. – N2. – P. 359.

320. Rutten F.N., Moons K.G., Cramer M.J. et al. Recognising heart failure in elderly patient with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study // *Br. Med. J.* – 2005. – Vol. 331. – P. 1379.

321. Safar M.E., Frohlich E.D. Arterial stiffness and peripheral arterial disease // *Adv. Cardiol.* – 2007. – Vol. 44. – P. 199-211.

322. Saunders E., Smith W.B., DeSalvo K.B. et al. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients // *J. Clin. Hypertens.* – 2007. – N9. – P. 866-875.

323. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. et al. Efficacy and safety of bu-desonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma // *Current-Medical Research and Opinion.* – 2004. – Vol. 20. – N9. – P. 1403-1418:

324. Scichilone N., Contino A., Figlioli G. et al. Patient perspectives in the management of asthma: improving patient outcomes through critical selection of treatment options. // Published online. – 2010 February 4.

325. Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 549-556.

326. Sears M.R., Ottosson A., Radner F., Suissa S. Long-acting β -agonists. A review of formoterol safety data from asthma clinical trials // *Eur Respir J.* – 2009. – Vol. 33. – N1. – P. 21-32.

327. Silvestri A., Gaietta P., Cerquetani E. et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers in related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1928-1932.

328. Sinkiewicz W., Glazer R.D., Kavoliuniene A. et al. Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy. // *Curr Med Res Opin.* – Feb. 25. 2009. – N2. – P. 315-324.

329. Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.

330. Soes-Petersen U., Kava T., Dahle R. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best standard treatment in asthma in an attempted «real life» setting. // *Clin Respir J.* – 2011. – Vol. 5. – N3. – P. 173-182.

331. Sommerer K. Airflow Resistance of Different Inhalation Devices and Visualization of the Aerosol Plume Emitted by Different Metered Dose Inhalers. – Hamburg, 2005.

332. The impact of psychological variables on the presentation and progress of asthma and patient's cognitive function Review 66 refs Polish. / M. Talalrowska, A. Florkowski, P. Galecki et al. // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2009. – Vol. 77. – N6. – P. 554-559.

333. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on ACE-inhibitors in cardiovascular disease. // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1454-1470.

334. Thoningnam T, Silkoff P, Krossak W et al. Hydrofluoroalcano-134 A-beclomethasone or fluorocarbonyl fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. // *J Asthma.* – 2005. – Vol. 42. – P. 257-263.

335. Torp-Pedersen C. et al. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 664-670.

336. Vos W.V., Devolder A.D., Debacke L.D. et al. Long-term effects of combined extrafine beclomethasone (BECL) and formoterol (FORM) treatment in asthma patients. // *Eur. Respir J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 53.

337. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination Therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. // *Am J of Medicine.* – 2009. – N112. – P. 290-300.

338. Wang K., Liu C.T., Wu Y.H. et al. Effects of formoterol-budesonide on airway remodeling in patients with moderate asthma. // *Acta Pharmacol Sin* –2011. – Vol. 32. – N1. – P. 126-132.

339. Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 184-189.

340. Weiler Z., Wickstrom J., Dam N., Malmberg I. et al. Pulmonary function correlates with arterial stiffness in asthmatic, Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy in Denmark. // *Clin. Respir. J.* – 2009. – Vol. 3.– N3. – P. 169-180.

341. Williams A. Welfare economics and health status measurement. – Amsterdam: North Holland Publishing, 1981. – P. 123-132.

342. Willum-Hansen T. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of Women, patients with severe asthma, and patients attended by primary care physicians, are at higher risk of suffering from poorly controlled asthma. // *Primary Care Respir. J.* – 2009. – Vol. 18. – N4. – P. 294-299.

343. White W.B., Calhoun D.A., Samuel R. et al. Improving blood pressure control: increase the dose of diuretic or switch to a fixed-dose angiotensin receptor blocker/diuretic? The Valsartan hydrochlorothiazide Diuretic for Initial Control and Titration to Achieve optimal Therapeutic Effect (Val-DICTATE) trial. // *J Clin Hypertension*. – 2008. – Vol. 10. – N6. – P. 450-458.

344. Wright J.T., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. // *JAMA* – 2002. – Vol. 288. – P. 2421-2431.

345. Yamaguchi M., Niimi A., Ueda T. et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2009. – 22. – P. 326-332.

346. Yasmin C.M., McEniery S., Wallace C. et al. Reactive Protein Is Associated With Arterial Stiffness in Apparently Healthy Individuals. // *Arterioscl. Thromb. and Vascul. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 969-974.

347. Yildiz P. Endothelial dysfunction in patients with asthma: the role of polymorphisms of ACE and endothelial NOS genes. / P. Yildiz, H. Oflaz, N. Cine, Zieman, S.J. – Oslo (Norway), 2006. – 194 p.

348. Zappe D.H., Crikelair N., Papst C.C. et al. Efficacy of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination in patients whose blood pressure was not controlled with dual combinations: the PROMPT extension study [abstract No. P11.304]. // *J Hypertension* – 2009. – Vol. 27 (Suppl. 4). – P. 12.