

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БАБЕЦЬ АЛІНА АНАТОЛІВНА

УДК 616.24-036.12:616.12-008.331:615.23

ДИСЕРТАЦІЯ
ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА
КАРДІОЛОГІЧНА БЕЗПЕЧНІСТЬ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ
ЛЕГЕНЬ І ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Спеціальність – 222 «Медицина»

Галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. А. Бабець

Наукові керівники: доктор медичних наук, професор Конопкіна Людмила Іванівна, доктор медичних наук Дзюблик Ярослав Олександрович

Дніпро – 2026

АНОТАЦІЯ

Бабець А. А. Добовий профіль артеріального тиску та кардіологічна безпечність інгаляційної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2026.

Дисертаційна робота присвячена актуальній науковій задачі – вивченню кардіологічної безпечності інгаляційної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу шляхом оцінки добового профілю артеріального тиску й структурно-функціонального стану серця та удосконалити принципи ведення хворих.

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

Обстежено 154 хворих на ХОЗЛ з II, III та IV ступенем вентиляційних порушень за класифікацію GOLD у стабільну фазу патологічного процесу та наявністю ГХ II стадії (середній вік – 61 (55; 71) років, чоловіків – 127 (82,6%), жінок – 27 (17,4%)). 28 пацієнтів було виключено у зв'язку з наявністю супутньої патології, яка могла б вплинути на результати дослідження. Таким чином, була сформована основна група із 126 хворих, які були розподілені на чотири підгрупи залежно та виразності бронхообструкції за класифікацією GOLD та інгаляційної терапії, яку пацієнти приймали в реальному житті: до підгрупи 1 увійшло 34 хворих на ХОЗЛ (GOLD II), які отримували лише холінолітик тривалої дії (ХЛТД); до підгрупи 2 – 23 хворих на ХОЗЛ (GOLD III), які отримували інгаляційні кортикостероїди (ІКС) та ХЛТД; до підгрупи 3 – 29 хворих на ХОЗЛ (GOLD III), які отримували лише ХЛТД; до підгрупи 4 – 40 хворих на ХОЗЛ (GOLD IV), які отримували потрібну терапію — ІКС, β 2-агоніста тривалої дії (БАТД) та ХЛТД.

За клінічними характеристиками обстежені хворі були співставними: медіана задишки за шкалою mMRC становила 2 (1;2) бали, за опитувальником TOX – від 12 (10;14) до 15 (11;16) балів без статистично значущих міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$). Усі пацієнти (100%) мали виражену симптоматику ХОЗЛ. Скарги на слабкість та підвищену втомлюваність відзначалися у 21,4% хворих, набряки нижніх кінцівок – у 9,5% випадків, без достовірних відмінностей між підгрупами ($p > 0,05$).

Тривалість ХОЗЛ достовірно зростала зі збільшенням ступеня бронхообструкції і становила від 9 (5;11) років у підгрупі GOLD II до 14 (11;16) років у підгрупі GOLD IV ($p = 0,036$). Тривалість ГХ у всіх підгрупах була співставною (8–9 років, $p > 0,05$), при цьому дебют ГХ у більшості пацієнтів припадав на вік 50–59 років. Виявлено достовірні міжгрупові відмінності щодо тютюнового статусу ($p = 0,048$): найбільша частка активних курців реєструвалася у підгрупах GOLD II та III (62,1–78,3%), тоді як у підгрупі GOLD IV переважали екс-курці (52,5%). Індекс «пачка/рік» зростав зі збільшенням тяжкості ХОЗЛ ($p = 0,025$). Рівень SpO₂ у всіх хворих був вище 95% без достовірної різниці між підгрупами. Втім, найбільша пройдена відстань за 6-ХТХ відічалася у хворих підгрупи 1, а найменша – у підгрупі 4, що може свідчить про прогресуюче обмеження фізичної працездатності у міру наростання бронхообструкції, а також можливе залучення серцево-судинної системи.

Збережені рівні сатурації у стані спокою та зниження толерантності до фізичного навантаження підкреслюють обмеженість рутинних клінічних показників для оцінки кардіореспіраторного статусу. У зв'язку з цим подальший аналіз був спрямований на оцінку показників офісного артеріального тиску (АТ) та добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ).

За даними офісного вимірювання АТ у всіх обстежених хворих були досягнуті цільові рівні як САТ, так і ДАТ, без достовірних міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$). Натомість за результатами ДМАТ у 79 (62,7%) із 126

пацієнтів виявлено порушення добового профілю АТ. Із них у 15 (18,9%) хворих реєструвалися зміни лише вдень, у 48 (60,8%) хворих – лише вночі, у 16 (20,3%) хворих – і вдень, і вночі. Денні порушення найчастіше стосувалися підвищення ІЧ САТ (у 10 (32,3%) із 31 осіб), рідше – змін ІЧ ДАТ (у 7 (22,6%) із 31 осіб). Нічні порушення найчастіше стосувалися ІЧ САТ (у 32 (50,0%) із 64 осіб), ІЧ ДАТ (у 23 (35,9)% із 64 осіб), а також швидкості ранкового підйому як САТ, так і ДАТ (у 12 (18,8%) та 9 (14,1%) осіб відповідно).

Частота та характеристика порушень показників добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ і ГХ, що приймають ХЛТД, не залежала від ступеня бронхообструкції ($p > 0,05$). Порушення циркадних ритмів зустрічаються однаково часто у хворих з GOLD II та GOLD III ($p > 0,05$): найчастіше — гіпертензивних типів («non-dipper», «night-picker» — розподіл яких практично однаковий ($p > 0,05$)).

Частота порушень добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ і ГХ залежала від медикаментозної терапії: так – у пацієнтів з GOLD III, що приймають ІКС та ХЛТД, порушення зустрічаються у 91,3% осіб (переважно за рахунок змін ІЧ САТ та ІЧ ДАТ вночі); тоді як у пацієнтів з GOLD III, що приймають лише ХЛТД, — у 58,6% осіб ($p < 0,05$), причому у перших були вищими ІЧ САТ і ДАТ вночі. Порушення циркадних ритмів частіше зустрічаються у хворих, що приймають ІКС ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на негативний вплив ІКС на добовий профіль АТ у хворих з коморбідною патологією ГХ.

Структурно-функціональні зміни у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ в цілому були виявлені у 97,7% випадків, причому у 55,8% випадків – зміни лівого шлуночка, у 34,9% випадків – правого шлуночка, у 6,9% випадків – як лівого шлуночка, так і правого шлуночка. Найчастіше реєструвалися зміни показників діастолічної дисфункції лівого шлуночка (E/A, IVRT, DecT) та правого шлуночка (E/A). Зміни лівого шлуночка зустрічалися однаково часто як у хворих з GOLD II, так і у хворих з GOLD III ($p > 0,05$). Діастолічна

дисфункція правого шлуночка частіше спостерігається у хворих з GOLD III порівняно з GOLD II ($p < 0,05$), причому незалежно від медикаментозної терапії ($p > 0,05$).

У хворих на ХОЗЛ і ГХ з дуже виразною бронхообструкцією (GOLD IV) порушення добового профілю АТ зустрічалися у 47,5% випадків: у цієї когорти хворих структурно-функціональні зміни серця стосуються переважно змін діастолічної дисфункції обох шлуночків. У хворих без порушення добового профілю АТ структурно-функціональні зміни серця проявляються як систолічною, так і діастолічною дисфункцією обох шлуночків; причому виразність діастолічною дисфункції у них найбільш виразна ($p < 0,05$).

Крім того, саме у пацієнтів на ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ із нормальним добовим профілем АТ, порівняно з патологічним добовим профілем АТ, було зафіксовано найвищу поширеність ЛГ (у 95,2% проти 36,8% випадків відповідно, $p < 0,05$). Аналіз відношення шансів продемонстрував, що наявність ЛГ у хворих на тяжкий ХОЗЛ асоціювалася з 34-кратним підвищенням імовірності реєстрації нормальних показників АТ за ДМАТ (OR = 34,3; 95% ДІ 3,7–313,8; $p = 0,002$).

У хворих на ХОЗЛ (GOLD II–III) із клінічно стабільним перебігом ГХ, додавання БАДТ до терапії ХЛТД забезпечує достовірне покращення клінічного стану без негативного впливу на серцево-судинну систему. Протягом 3 місяців лікування відзначено зменшення виразності задишки за mMRC (на 0,5–0,6 бала), симптомів за ТОХ (на $5,0 \pm 0,9$ бала), покращення толерантності до фізичного навантаження за 6-хвилинним тестом ходьби та ЯЖ за SGRQ ($p < 0,05$). Спірометричні зрушення мали помірний характер і стосувалися приросту ОФВ₁ та швидкісних показників видиху, що підтверджує переважання клінічного ефекту над функціональними змінами у короткостроковій перспективі.

За даними офісного вимірювання АТ та ДМАТ середньодобові, денні та нічні значення САТ і ДАТ у більшості пацієнтів залишалися в межах цільових

значень ($p > 0,05$). Водночас у невеликої частини хворих (3 з 24 хворих) у перші дні терапії було зафіксовано різке підвищення АТ, що зумовило відміну препарату та обґрунтовує необхідність обов'язкового короткострокового гемодинамічного контролю на початковому етапі лікування. За відсутності ранніх гемодинамічних реакцій подальший перебіг терапії характеризувався стабільністю показників АТ, з незначним підвищенням індексу часу САТ, яке не виходило за межі референтних значень.

Оцінка кардіологічної безпечності за даними стандартної ЕКГ, холтерівського моніторування ЕКГ та доплерехокардіографії не виявила проаритмогенного впливу, негативної хронотропної дії чи прогресування структурно-функціональних змін серця. Систолічна функція обох шлуночків залишалася збереженою у 100% пацієнтів, не відзначено поглиблення діастолічної дисфункції або прогресування гіпертрофії лівого шлуночка; у ряді випадків зафіксовано покращення параметрів діастолічної функції правого шлуночка ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать, що комбінована бронходилатативна терапія у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) із медикаментозно компенсованою гіпертонічною хворобою є ефективною та в цілому кардіологічно безпечною за умови персоніфікованого підходу і ретельного контролю на початковому етапі лікування.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше показано, що у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ порушення добового профілю АТ реєструються навіть за клінічно стабільного, медикаментозно компенсованого перебігу гіпертензії, причому домінують зміни циркадних показників САТ і ДАТ у нічний період.

Встановлено, що частота та тип порушень добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ, які отримують ХЛТД, не залежать від ступеня бронхообструкції, а патологічні циркадні типи («non-dipper», «night-riser») формуються з однаковою частотою при тяжкості обструкції GOLD II та GOLD III.

Вперше доведено, що характер порушень добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ визначається типом інгаляційної терапії, з істотно вищою частотою циркадних порушень у пацієнтів, які отримують ІКС, порівняно з хворими, що застосовують лише бронходилататори тривалої дії.

Уточнено особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на ХОЗЛ і ГХ залежно від ступеня бронхообструкції, встановлено, що діастолічна дисфункція правого шлуночка значуще частіше формується при тяжкій бронхообструкції (GOLD III) незалежно від виду медикаментозної терапії ХОЗЛ.

Вперше показано, що у хворих із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) порушення добового профілю АТ поєднуються з переважанням діастолічної дисфункції обох шлуночків, тоді як за відсутності циркадних порушень домінують менш виражені структурно-функціональні зміни серця.

Отримано нові дані щодо високої кардіологічної безпечності додавання БАТД у хворих на ХОЗЛ і ГХ, з відсутністю проаритмогенного ефекту та негативного впливу на добовий профіль АТ, що обґрунтовує доцільність персоніфікованого підходу до інгаляційної терапії у цієї категорії пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику. За наявності у хворих на ХОЗЛ коморбідної ГХ рекомендується використовувати ДМАТ для оцінки контрольованості АТ, незалежно від ступеня бронхообструкції та типу інгаляційної терапії.

У хворих на ХОЗЛ у поєднанні ГХ, зокрема при дуже тяжкій бронхообструкції (GOLD IV), доцільним є розширений кардіологічний нагляд із комплексною оцінкою циркадного профілю АТ та показників серцевої гемодинаміки з метою своєчасного виявлення патологічних змін.

Доведено, що за необхідності посилення медикаментозної терапії хворим на ХОЗЛ (GOLD III) з коморбідною ГХ, слід надати перевагу

двокомпонентній комбінованій бронходилатативній терапії (ХЛТД та БАТД).

Нові положення дисертації були впроваджені в науково-педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету, кафедрі фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-франківського національного медичного університету та на кафедрі внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету Волинського національного університету імені Лесі Українки.

Нові практичні положення дисертації впроваджено у лікувальному процесі відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень у хворих на туберкульоз та відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень Державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», консультативно-діагностичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, відділення пульмонології Комунального підприємства «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради та поліклінічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Центр інфекційних хвороб» Іванофранківської обласної ради.

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, комор бідність, спірометрія, функція зовнішнього дихання, артеріальний тиск, добовий моніторинг артеріального тиску, структурно-функціональний стан серця, діастолічна дисфункція, легенева гіпертензія, антигіпертензивна терапія, інгаляційна терапія, інгаляційний кортикостероїд, холінолітик тривалої дії, β 2-агоніста тривалої дії.*

ABSTRACT

Babets A. A. Daily blood pressure profile and cardiovascular safety of inhalation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. – Qualifying scientific work, manuscript rights reserved.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 – Health Care). – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2026.

The dissertation is devoted to an actual scientific problem – the study of cardiovascular safety of inhalation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and arterial hypertension (AH) through the assessment of the 24-hour blood pressure (BP) profile and structural and functional cardiac state, as well as improvement of management principles for this category of patients.

The dissertation was carried out at the clinical base of the Department of Internal Medicine 1 of Dnipro State Medical University.

A total of 154 patients with COPD stages II, III and IV according to the GOLD classification, in a stable phase of the disease and with concomitant stage II AH, were examined (median age – 61 (55; 71) years; men – 127 (82.6%), women – 27 (17.4%)). Twenty-eight patients were excluded due to the presence of comorbid conditions that could affect the study results. Thus, the main group consisted of 126 patients who were divided into four subgroups depending on the severity of bronchial obstruction according to GOLD and inhalation therapy used in real-life clinical practice: subgroup 1 included 34 patients with COPD (GOLD II) receiving only a long-acting muscarinic antagonist (LAMA); subgroup 2 included 23 patients with COPD (GOLD III) receiving inhaled corticosteroids (ICS) and LAMA; subgroup 3 included 29 patients with COPD (GOLD III) receiving only LAMA; subgroup 4 included 40 patients with COPD (GOLD IV) receiving triple therapy – ICS, long-acting β 2-agonist (LABA) and LAMA.

According to clinical characteristics, the examined patients were comparable. The median dyspnea score on the mMRC scale was 2 (1; 2) points,

and the CAT questionnaire score ranged from 12 (10; 14) to 15 (11; 16) points, without statistically significant intergroup differences ($p > 0,05$). All patients (100%) had pronounced COPD symptoms. Complaints of weakness and increased fatigue were reported in 21.4% of patients, lower extremity edema in 9.5% of cases, with no significant differences between subgroups ($p > 0.05$).

The duration of COPD significantly increased with the severity of bronchial obstruction and ranged from 9 (5; 11) years in the GOLD II subgroup to 14 (11; 16) years in the GOLD IV subgroup ($p = 0.036$). The duration of AH was comparable in all subgroups (8–9 years, $p > 0,05$), with disease onset most commonly occurring at the age of 50–59 years. Significant intergroup differences in smoking status were identified ($p = 0,048$): the highest proportion of active smokers was observed in the GOLD II and III subgroups (62,1–78,3%), whereas former smokers predominated in the GOLD IV subgroup (52,5%). The pack-year index increased with COPD severity ($p = 0,025$). SpO₂ levels exceeded 95% in all patients, with no significant differences between subgroups. However, the longest distance in the 6-minute walk test was observed in subgroup 1, and the shortest in subgroup 4, indicating progressive limitation of physical capacity with increasing bronchial obstruction and possible involvement of the cardiovascular system.

Preserved resting oxygen saturation levels and reduced exercise tolerance highlight the limitations of routine clinical parameters for assessing cardiorespiratory status. Therefore, further analysis focused on office BP measurements and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

According to office BP measurements, target systolic and diastolic BP levels were achieved in all examined patients, without significant intergroup differences ($p > 0,05$). In contrast, ABPM revealed disturbances of the 24-hour BP profile in 79 (62,7%) of 126 patients. Among them, 15 (18,9%) patients had disturbances only during daytime, 48 (60,8%) only at night, and 16 (20,3%) both during daytime and nighttime. Daytime disturbances most often involved an increased systolic BP time index, while nighttime disturbances most commonly involved systolic and diastolic BP time indices and increased morning surge of BP.

The frequency and characteristics of 24-hour BP profile disturbances in patients with COPD and AH receiving LAMA did not depend on the severity of bronchial obstruction ($p > 0,05$). Circadian rhythm disturbances occurred with similar frequency in patients with GOLD II and GOLD III ($p > 0,05$), most often presenting as hypertensive types (“non-dipper”, “night-picker”).

The frequency of 24-hour BP profile disturbances in patients with COPD and AH depended on pharmacological therapy. In patients with GOLD III receiving ICS and LAMA, disturbances were observed in 91,3% of cases, whereas in patients with GOLD III receiving only LAMA – in 58,6% of cases ($p < 0,05$). Circadian rhythm disturbances were more common in patients receiving ICS ($p < 0,05$), indicating a negative impact of ICS on the 24-hour BP profile in patients with comorbid AH.

Structural and functional cardiac changes in patients with COPD (GOLD II, III) and AH were detected in 97,7% of cases. Left ventricular changes occurred with similar frequency in GOLD II and GOLD III ($p > 0,05$). Right ventricular diastolic dysfunction was more frequent in patients with GOLD III compared to GOLD II ($p < 0,05$), regardless of COPD pharmacotherapy.

In patients with very severe COPD (GOLD IV) and AH, 24-hour BP profile disturbances were observed in 47,5% of cases and were mainly associated with diastolic dysfunction of both ventricles. In patients without BP profile disturbances, structural and functional cardiac changes were more pronounced ($p < 0,05$).

In patients with COPD (GOLD IV) and AH with a normal 24-hour BP profile, the prevalence of pulmonary hypertension was significantly higher compared to those with an abnormal BP profile (95,2% vs 36,8%, $p < 0,05$). The presence of pulmonary hypertension was associated with a 34-fold increase in the probability of normal BP values on ABPM (OR = 34,3; 95% CI 3,7–313,8; $p = 0,002$).

In patients with COPD (GOLD II, III) and clinically stable AH, the addition of LABA to LAMA therapy led to significant clinical improvement without

negative cardiovascular effects. Office BP and ABPM parameters remained within target ranges in most patients. Cardiovascular safety assessment using ECG, Holter monitoring and Doppler echocardiography revealed no proarrhythmic effects or deterioration of cardiac function. Combined bronchodilator therapy in patients with COPD and AH is effective and generally cardiovascularly safe, provided careful monitoring at the initial stage of treatment.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, essential hypertension, comorbidity, spirometry, lung function, blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, structural and functional cardiac state, diastolic dysfunction, pulmonary hypertension, antihypertensive therapy, inhalation therapy, inhaled corticosteroid, long-acting muscarinic antagonist, long-acting β 2-agonist.*

Список публікацій здобувача:

1. Konopkina L.I, Dziublyk Ya.O., Babets A.A., Shchudro O.O., Circadian blood pressure profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension on baseline therapy. *Medicni perspektivi*. 2025;30(3):152-161 DOI: 10.26641/2307-0404.2025.3.340759 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
2. Конопкіна ЛІ, Бабець АА. Ефективність і кардіологічна безпечність застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2025;3:37–43. DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-3-37-43 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
3. Конопкіна ЛІ, Бабець АА. Кардіологічна безпечність застосування комбінованих бронходилаторів тривалої дії у хворих на ХОЗЛ та гіпертонічну хворобу: оцінка проаритмогенного впливу та функціонального стану шлуночків серця. *Астма та алергія*. 2025;24(4):16–20. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-4-16-20 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
4. Дроздова ІВ, Бабець АА, Степанова ЛГ, Омельницька ЛВ. Хвороби системи кровообігу в Україні як одна з характеристик суспільного здоров'я. *Український терапевтичний журнал*. 2017;(1):5–14. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2017_1_3 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*
5. Babets A. Evaluation of cardiovascular safety of patients with chronic obstructive lung disease using base therapy. *Resuscitation*. 2018;130(1): E72. AP103. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.07.145

6. Babets A, Konopkina L, Botvinikova L. Cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: 6th International Workshop on Lung Health: New approaches to respiratory diseases; 2019 Jan 17–19; Nice, France. Abstract Leaflet. p. 189.
7. Babets A, Konopkina L, Botvinikova L. Efficacy and safety of Bufomix in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: 6th International Workshop on Lung Health: New approaches to respiratory diseases; 2019 Jan 17–19; Nice, France. Abstract Leaflet. p. 187.
8. Babets A, Konopkina L, Botvinikova L. The assessment of the cardiovascular comorbidity status in patients with COPD. In: 6th International Workshop on Lung Health: New approaches to respiratory diseases; 2019 Jan 17–19; Nice, France. Abstract Leaflet. p. 188.
9. Shchudro O., Konopkina L., Babets A. COPD and Hypertension: Does Inhalation Therapy Influence Blood Pressure Control? *Eur Respir J.* 2025;66(69): PA1407. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA1407
10. Shchudro O., Huba Yu. Konopkina L., Babets A. The influence of mental status disorders on compliance in COPD patients *Eur Respir J.* 2025;66(69): PA2583. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA2583
11. Sanina N, Pertseva T, Konopkina L, Turlyun I, Babets A. Obesity and COPD: more than just a comorbidity. *European Respiratory Journal.* 2025;66(Suppl 69):PA1557. DOI:10.1183/13993003.congress-2025.PA1557
12. Babets AA, Konopkina LI, Dziublyk YaO, Shchudro OO. Impact of pulmonary hypertension on the formation of circadian blood pressure profile in patients with severe COPD. In: XVIII International Scientific and Practical Conference “Questions. Hypotheses. Answers: Science XXI Century”; 2026 Jan 7–8; Toronto, Canada. p. 24. doi:10.5281/zenodo.18201393

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ГЛОБАЛЬНІ МАСШТАБИ, ВИКЛИКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ (огляд літератури)	27
1.1. ХОЗЛ: сучасні уявлення про епідеміологію, етіопатогенез та діагностику.....	27
1.2. Коморбідність ХОЗЛ і ГХ: мультифакторний вплив на серцево- судинний ризик.....	30
1.3. Раціональна фармакотерапія ХОЗЛ.....	35
1.4. Безпека застосування інгаляційної терапії ХОЗЛ.....	39
1.5. Мультидисциплінарне ведення пацієнтів із ХОЗЛ та артеріальною гіпертензією: виклики клінічної практики.....	40
1.6. Узагальнення результатів.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	48
2.1. Дизайн дослідження	48
2.2. Розрахунок обсягу вибірки	49
2.3. Загальна характеристика хворих та груп обстежених	52
2.4. Методи досліджень	57
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ДАНІ ТА ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ І ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ.....	68
3.1 Клініко-анамнестичні дані у хворих на ХОЗЛ і ГХ.....	69
3.2. Добовий профіль АТ у хворих на ХОЗЛ і ГХ	73
3.3. Узагальнення результатів дослідження	84

РОЗДІЛ 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ	88
4.1. Структурно-функціональні зміни серця у пацієнтів на ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ.....	88
4.2. Структурно-функціональні зміни серця у пацієнтів із дуже тяжкою бронхообструкцією ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ	99
4.3. Узагальнення результатів досліджень	101
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА КАРДІОЛОГІЧНА БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ β 2-АГОНІСТА ТРИВАЛОЇ ДІЇ ХВОРИМИ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ.....	103
5.1. Ефективність застосування комбінованого бронходилататора тривалої дії хворими на ХОЗЛ І ГХ	103
5.2. Кардіологічна безпечність застосування комбінованого бронходилататора тривалої дії хворими на ХОЗЛ І ГХ	112
5.3. Узагальнення результатів досліджень	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	130
ВИСНОВКИ	140
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	143
ДОДАТКИ.....	167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія;
АТ	– артеріальний тиск;
БАТД	– β 2-агоніста тривалої дії;
БДТД	– бронходилататор тривалої дії;
ГХ	– гіпертонічна хвороба;
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск;
ДЕхо-КГ	– доплерехокардіографія;
ДМАТ	– добовий ;моніторинг артеріального тиску;
ЕКГ	– електрокардіограма;
ЖЄЛ	– життєва ємність легень;
ІКС	– інгаляційний кортикостероїд;
ІММ	– індекс маси міокарда;
ІМТ	– індекс маси тіла;
ІЧ	– індекс часу
КДО	– кінцевий діастолічний об'єм;
КДР	– кінцевий діастолічний розмір;
КСО	– кінцевий систолічний об'єм;
КСР	– кінцевий систолічний розмір;
ЛА	– легенева артерія;
ЛГ	– легенева гіпертензія;
ЛП	– ліве передсердя;
ЛШ	– лівий шлуночок;
ММ	– маса міокарда;
мм рт. ст.	– міліметр ртутного стовпчика;
МОШ ₂₅	– максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25 % ФЖЄЛ;
МОШ ₅₀	– максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50 % ФЖЄЛ;
МОШ ₇₅	– максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 75 % ФЖЄЛ;
МШП	– міжшлуночкова перетинка;

належн.	– належна величина;
НПВ	– нижня порожниста вена;
ОГП	– органи грудної порожнини;
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
ПЗР	– передньо-задній розмір;
ПП	– праве передсердя;
ПШ	– правий шлуночок;
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність;
ССЗ	– серцево-судинні захворювання;
СТЛА	– середній тиск легеневої артерії;
ТОХ	– Тест оцінки ХОЗЛ;
ТР	– трикуспідальна регургітації;
ФВ	– фракція викиду;
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень;
ХЛТД	– холінолітик тривалої дії;
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень;
ЧСС	– частота серцевих скорочень;
ЯЖ	– якість життя
6-ХТХ	– тест 6-хвилинної ходьби;
А	– максимальна швидкість потоку під час передсердної систоли;
DecT	– deceleration time (час сповільнення раннього діастолічного наповнення);
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;
Е	– час раннього діастолічного наповнення
IVRT	– isovolumetric relaxation time (час ізовольомічного розслаблення);
mMRC	– The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (модифікована шкала задишки Британської медичної дослідницької ради);

SGRQ – St. George Respiratory Questionnaire (Респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія);

SpO₂ – сатурація кисню.

ВСТУП

Актуальність тема. Сучасна клінічна медицина характеризується стрімким зростанням кількості пацієнтів із коморбідною патологією, серед якої поєднання хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та гіпертонічної хвороби (ГХ) посідає одне з провідних місць. Взаємне обтяження цих захворювань значно підвищує ризик серцево-судинних катастроф, погіршує якість життя (ЯЖ) пацієнтів та ускладнює підбір адекватної терапії [1–8].

Поєднання ХОЗЛ і ГХ може значно ускладнювати ведення пацієнтів внаслідок наявності взаємозалежних патофізіологічних механізмів розвитку й прогресування: хронічної системної запальної відповіді; оксидативного стресу; активації симпато-адреналової системи; дисфункції ендотелію; ремоделювання судин [9–14].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини у фармакотерапії ГХ, у значної частини хворих навіть за умов клінічно стабільного (медикаментозно компенсованого) перебігу захворювання зберігаються приховані порушення регуляції артеріального тиску (АТ), зокрема зміни його добового профілю [9–14].

Стосовно ХОЗЛ, згідно GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), подвійна бронходилатація з використанням холінолітика тривалої дії (ХЛТД) та β_2 -агоніста тривалої дії (БАТД), є ефективним методом контролю симптомів захворювання, покращення переносимості фізичних навантажень та підвищення ЯЖ хворих [15–21]. Втім, використання БАТД хворими на ХОЗЛ з коморбідною ГХ потребує врахування їхнього потенційного впливу на серцево-судинну систему з активацією симпатичної нервової системи [15, 16].

Застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) хворими на ХОЗЛ також може спричиняти негативний вплив на серцево-судинну систему. Втім,

лише обмежена кількість досліджень присвячена вивченню впливу ІКС на параметри добового АТ у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ [22–25].

Дані щодо кардіологічної безпечності інгаляційної терапії ХОЗЛ залишаються неоднозначними. Так, у деяких рандомізованих дослідженнях [26] не було показано зростання частоти великих серцево-судинних подій навіть у пацієнтів із серцевою коморбідністю; водночас у мета-аналізі М. Yang та співавт. [27] вказується на підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда та/або інсульту у хворих на ХОЗЛ і ГХ.

Таким чином, актуальність дисертаційної роботи полягає в необхідності глибшого розуміння механізмів добових порушень АТ та структурних змін серця у хворих на ХОЗЛ і ГХ під впливом різних схем лікування/ Це дозволить оптимізувати терапевтичну тактику, мінімізувати негативний вплив препаратів та знизити ризик інвалідизації пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету на теми: «Інфекційні та бронхообструктивні захворювання дихальної системи: оптимізація діагностики, диференціальної діагностики, лікування, профілактики та медичної реабілітації хворих» (державний реєстраційний № 0120U105652) та «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхолегеневої системи» (державний реєстраційний № 0114U005305)

Мета дослідження: вивчити кардіологічну безпечність інгаляційної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу шляхом оцінки добового профілю артеріального тиску й структурно-функціонального стану серця та удосконалити принципи ведення хворих.

Задачі дослідження:

1) Визначити частоту й характер порушень добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III, IV) із клінічно стабільним (медикаментозно компенсованим) перебігом ГХ за даними ДМАТ.

2) Встановити частоту й характер порушень добового профілю АТ у хворих з коморбідною патологією ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ залежно від ступеня бронхообструкції.

3) Визначити частоту й характер порушень добового профілю АТ у хворих з коморбідною патологією ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ залежно від медикаментозної терапії ХОЗЛ.

4) Оцінити структурно-функціональний стан серця у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ.

5) Визначити частоту й характер порушень добового профілю АТ, а також структурно-функціональний стан серця у хворих на ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ.

6) Вивчити ефективність та кардіологічну безпечність БАТД у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ, які раніше його не приймали.

Об'єкт дослідження: хворі на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, показники вентиляційної функції легень, офісного АТ, добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), електро- та ехокардіографічні дані, дані холтерівського моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ) залежно від тяжкості бронхообструкції та медикаментозної терапії ХОЗЛ.

Методи дослідження: клінічні та анамнестичні (збір скарг, аналіз анамнестичних даних щодо клінічного діагнозу ХОЗЛ та ГХ, оцінка статусу куріння, фізикальне обстеження); загальноклінічні лабораторні методи, бальна оцінка симптомів ХОЗЛ за модифікованою шкалою задишки Медичної дослідницької ради (*англ.* – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)), Тестом оцінки ХОЗЛ (ТОХ) та шкалами В.М. Савченка; оцінка ЯЖ за Респіраторним опитувальником госпіталю Святого Георгія

(англ. – St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)); 6-хвилинний тест з ходьбою (6-ХТХ); оцінка вентиляційної функції легень (спірометрія з пробою на сальбутамол); оцінка добового профілю АТ (офісне вимірювання АТ, ДМАТ); оцінка структурно-функціональних змін серця (доплер-ехокардіографія (ДЕхо-КГ)); оцінка порушень серцевого ритму при прийомі комбінованого бронходилататора тривалої дії (електрокардіографія (ЕКГ), холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ); статистичні (непараметричні методи).

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше показано, що у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ порушення добового профілю АТ реєструються навіть за клінічно стабільного, медикаментозно компенсованого перебігу гіпертензії, причому домінують зміни циркадних показників систолічного та діастолічного артеріального тиску у нічний період.

Встановлено, що частота та тип порушень добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ, які отримують ХЛТД, не залежать від ступеня бронхообструкції, а патологічні циркадні типи («non-dipper», «night-riser») формуються з однаковою частотою при тяжкості обструкції GOLD II та GOLD III.

Вперше доведено, що характер порушень добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ визначається типом інгаляційної терапії, з істотно вищою частотою циркадних порушень у пацієнтів, які отримують ІКС, порівняно з хворими, що застосовують лише бронходилататори тривалої дії.

Уточнено особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на ХОЗЛ і ГХ залежно від ступеня бронхообструкції, встановлено, що діастолічна дисфункція правого шлуночка значуще частіше формується при тяжкій бронхообструкції (GOLD III) незалежно від виду медикаментозної терапії ХОЗЛ.

Вперше показано, що у хворих із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) порушення добового профілю АТ поєднуються з переважанням діастолічної дисфункції обох шлуночків, тоді як за відсутності циркадних порушень домінують менш виражені структурно-функціональні зміни серця.

Отримано нові дані щодо високої кардіологічної безпечності додавання БАТД у хворих на ХОЗЛ і ГХ, з відсутністю проаритмогенного ефекту та негативного впливу на добовий профіль АТ, що обґрунтовує доцільність персоніфікованого підходу до інгаляційної терапії у цієї категорії пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику. За наявності у хворих на ХОЗЛ коморбідної ГХ рекомендується використовувати ДМАТ для оцінки контрольованості АТ, незалежно від ступеня бронхообструкції та типу інгаляційної терапії.

У хворих на ХОЗЛ у поєднанні ГХ, зокрема при дуже тяжкій бронхообструкції (GOLD IV), доцільним є розширений кардіологічний нагляд із комплексною оцінкою циркадного профілю АТ та показників серцевої гемодинаміки з метою своєчасного виявлення патологічних змін.

Доведено, що за необхідності посилення медикаментозної терапії хворим на ХОЗЛ (GOLD III) з коморбідною ГХ, слід надати перевагу двокомпонентній комбінованій бронходилататорній терапії (ХЛТД та БАТД).

Нові положення дисертації були впроваджені в науково-педагогічний процес на кафедрі внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету, кафедрі фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету та на кафедрі внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету Волинського національного університету імені Лесі Українки.

Нові практичні положення дисертації впроваджено у лікувальному процесі відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень

у хворих на туберкульоз та відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень Державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», консультативно-діагностичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, відділення пульмонології Комунального підприємства «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради та поліклінічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Центр інфекційних хвороб» Іванофранківської обласної ради.

Особистий внесок здобувача. Мета роботи та основні напрями її розкриття були сформульовані разом з науковими керівниками (доктором медичних наук, професором Л.І. Конопкіною та доктором медичних наук Я.О. Дзюбликом). Самостійно проведений літературний огляд сучасних вітчизняних та зарубіжних джерел, за результатами якого були обрані основні напрями роботи. Автором особисто проводились відбір та курація хворих, виконання запланованих функціональних досліджень, оцінка даних за шкалами. Самостійно проведений аналіз, статистична обробка отриманих результатів, опубліковані результати, що забезпечено їх впровадження у практику охорони здоров'я і навчальний процес медичних ЗВО, написані всі розділи дисертаційної роботи, разом з науковим керівником сформульовані висновки й практичні рекомендації.

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на міжнародній науково-практичній конференції «Resuscitation 2018. New technologies in resuscitation» (м. Болонья, 2018 р.), на міжнародному науково-практичному воркшопі «Lung Health. Asthma & COPD: New approaches to respiratory diseases» (м. Ніцца, 2019 р.), на науково-практичній конференції «Актуальні

питання професійних захворювань в Україні» (м. Дніпро, 2019 р.), на міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Терапевтичні орієнтири: традиції і розвиток» (м. Дніпро, 2024 р.), щорічному з'їзді Європейського Респіраторного Товариства (м. Амстердам, 2025 р.), на міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Терапевтичні орієнтири: традиції і розвиток» (м. Дніпро, 2025 р.), на міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Респіраторні читання – 2025» (м. Дніпро, 2025 р.), на XVIII міжнародній науково-практичній конференції «Questions. Hypotheses. Answers: Science XXI Century» (м. Торонто, 2026)

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 181 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, семи розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку літератури, що містить 186 посилань. Робота ілюстрована 21 таблицями та 11 рисунками.

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 12 наукових праць, серед яких 4 статті, у тому числі 3 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття – у фаховому виданні, індексованому у всесвітній базі даних SCOPUS; 8 тезів доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

РОЗДІЛ 1.
ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ:
ГЛОБАЛЬНІ МАСШТАБИ, ВИКЛИКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
(огляд літератури)

1.1. ХОЗЛ: сучасні уявлення про епідеміологію, етіопатогенез та діагностику

ХОЗЛ є однією з провідних причин захворюваності та смертності у світі, що супроводжується значним економічним і соціальним тягарем [1-4]. Так, за оцінками ВООЗ, близько 600 мільйонів людей на земній кулі страждають на цю недугу і за останні 15–20 років відзначено значне зростання захворюваності на ХОЗЛ у різних країнах світу [1]. Поширеність, рівень захворюваності та смертності від ХОЗЛ суттєво варіюють залежно від країни, що зумовлено різними екологічними, соціальними та поведінковими чинниками. Найчастіше поширеність ХОЗЛ прямо корелює з рівнем тютюнопаління, однак у багатьох регіонах світу важливими факторами ризику є також забруднення атмосферного повітря, шкідливі умови праці та побутове забруднення, зокрема внаслідок спалювання деревини та біомаси. При цьому приблизно понад 3 мільйони людей щорічно помирають від ХОЗЛ, що становить біля 6 % усіх смертей у світі [1-5].

ХОЗЛ входить до трійки провідних причин смертності у світі, причому близько 90 % летальних випадків припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу. В Європі впродовж року від ускладнень ХОЗЛ гине близько 300 000 людей, а глобальна світова статистика говорить про шість смертей щохвилини [6-9].

Очікується, що глобальний тягар ХОЗЛ у найближчі десятиліття зростатиме через поєднання постійного впливу чинників ризику та старіння населення [1, 2, 6].

ХОЗЛ спричиняє значний економічний тягар як для систем охорони здоров'я, так і для суспільства загалом. У країнах Європейського Союзу прямі витрати на лікування респіраторних захворювань становлять близько 6% річного бюджету охорони здоров'я, при цьому понад половину цієї суми (приблизно 38,6 млрд євро) припадає саме на ХОЗЛ. У Сполучених Штатах Америки очікується суттєве зростання витрат, пов'язаних із ХОЗЛ, які можуть сягнути понад 800 млрд доларів протягом наступних 20 років [2, 10-12].

Моделювання економічного впливу показує, що жінки несуть вищі прямі витрати на лікування ХОЗЛ порівняно з чоловіками та втрачають більше років життя з поправкою на якість. Найбільшу частку витрат становлять загострення ХОЗЛ, які потребують інтенсивного медичного втручання [12]. Існує чітка залежність між тяжкістю перебігу захворювання та витратами на лікування: зі збільшенням ступеня тяжкості різко зростають витрати на госпіталізацію та кисневу терапію. При цьому витрати на домашній догляд часто недооцінюються, оскільки не враховується внесок членів родини, які забезпечують догляд за хворими [2, 12, 13].

У країнах з низьким і середнім рівнем доходу як прямі, так і непрямі витрати на ХОЗЛ можуть бути надзвичайно високими. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, інгаляційні препарати для лікування ХОЗЛ у таких країнах часто є малодоступними та фінансово недосяжними для багатьох пацієнтів. Більшість ліків представлені брендовими препаратами, а доступних генеричних альтернатив майже немає. Схожа ситуація спостерігається і щодо доступу до діагностичної спірометрії. Через обмеженість системи довготривалого догляду, ХОЗЛ може призводити до втрати працездатності не лише самого пацієнта, а й члена родини, який змушений залишити роботу для догляду. В умовах, коли людський капітал є ключовим ресурсом для економіки, непрямі втрати від ХОЗЛ становлять серйозну загрозу для національного добробуту [1, 14].

Таким чином, ХОЗЛ є серйозною проблемою громадського здоров'я, яке, попри свою поширеність, залишається потенційно попереджуваною патологією та піддається лікуванню [4].

Етіологія ХОЗЛ пов'язана з комплексною взаємодією генетичних чинників та впливу навколишнього середовища протягом життя людини (концепція GETomics). Основними факторами ризику є тютюнопаління, а також вдихання токсичних частинок і газів, що містяться в забрудненому повітрі — як побутовому, так і атмосферному. Водночас, інші чинники, зокрема порушення розвитку легень та прискорене їх старіння, також можуть сприяти формуванню патології [15-18].

Найбільш значущим генетичним фактором ризику розвитку ХОЗЛ вважається мутація гена SERPINA1, що призводить до дефіциту α 1-антитрипсину. Однак існують й інші генетичні варіанти, які асоціюються зі зниженням функції легень, хоча їхній індивідуальний вплив є незначним [17].

Діагностика ХОЗЛ базується на виявленні незворотного обмеження повітряного потоку (співвідношення об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁)/ форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) < 0,7 після бронходилатації), що визначається за допомогою спірометрії. Окрему увагу слід приділяти пацієнтам із структурними змінами легень (наприклад, емфіземою) або фізіологічними порушеннями (зниженням ОФВ₁, гіперінфляцією, порушенням дифузійної здатності легень), які не супроводжуються обструкцією. Такі випадки класифікуються як пре-ХОЗЛ (збережене співвідношення, але порушена спірометрія), і потребують подальших досліджень щодо оптимальних підходів до лікування [1, 2, 4].

Клінічна картина ХОЗЛ включає задишку, хрипи, відчуття стискання в грудях, втому, обмеження фізичної активності, кашель з або без виділення мокротиння. Перебіг захворювання може ускладнюватися загостреннями, що суттєво впливають на стан здоров'я пацієнта та потребують специфічних профілактичних і терапевтичних заходів.

1.2. Коморбідність ХОЗЛ і ГХ: мультифакторний вплив на серцево-судинний ризик

ХОЗЛ часто супроводжується супутніми патологічними станами, які можуть суттєво впливати на перебіг цієї недуги та прогноз пацієнта [19-21]. Деякі з них виникають незалежно від ХОЗЛ, інші — мають спільні фактори ризику або формують взаємозв'язок, коли одне захворювання посилює прояви іншого. Зниження фізичної активності, продовження куріння та інші наслідки ХОЗЛ можуть підвищувати ризик розвитку супутніх хвороб [22-29]. Наявність коморбідних станів, як правило, не змінює стандартну терапію ХОЗЛ, однак їх своєчасне виявлення та лікування є критично важливими. Особливу увагу приділяють патологічним станам, симптоми яких можуть маскуватися під прояви ХОЗЛ, зокрема серцевій недостатності, раку легень (задишка), депресії та тривожним розладам (втома, зниження активності) [1, 2].

Коморбідні захворювання можуть виникати на будь-якій стадії ХОЗЛ, що ускладнює диференціальну діагностику. Наприклад, загострення ХОЗЛ може супроводжуватися погіршенням перебігу серцевої недостатності, і навпаки. Водночас ХОЗЛ є важливою супутньою патологією, яка негативно впливає на результати лікування інших хвороб, зокрема у пацієнтів із серцевою недостатністю або після кардіохірургічних втручань [30-32].

Серед багатьох коморбідних станів, що спостерігаються у людей з ХОЗЛ, серцево-судинні захворювання (ССЗ) зазвичай вважаються найбільш важливими [27, 28, 33]. Наявність кардіоваскулярної супутньої патології при ХОЗЛ давно визнана, і їхнє одночасне існування призводить до гірших результатів у порівнянні з кожним захворюванням окремо. Хоча точний механізм впливу цих двох захворювань не повністю зрозумілий, управління супутніми захворюваннями серцево-судинної системи передбачено у рекомендаціях GOLD. Тому показано детальне оцінювання ознак і симптомів обох захворювань. Доплерхокардіограма (ДЕХО-КГ) є одним із

запропонованих інструментів оцінки, який слід вважати корисним і розглядати у випадку одночасної наявності ХОЗЛ та ССЗ. Інформація про функцію та структуру серця може сприяти кращому розумінню механізму і, в подальшому, полегшити вдосконалення управління захворюванням та терапевтичного підходу [3, 34, 35].

ССЗ не тільки входять до числа найпоширеніших супутніх захворювань при ХОЗЛ, але й пов'язані з підвищеним ризиком смерті [22, 36]. Дійсно, типовий пацієнт з ХОЗЛ має однакову ймовірність померти як від серцево-судинної причини, так і від респіраторної недостатності [37]. У дослідженні Nilsson U et al. було показано, що підвищення концентрації високочутливого кардіального тропоніну І у поєднанні з міокардіальною ішемією на електрокардіограмі пов'язані з більш ніж чотирикратним підвищенням ризику смерті в популяційній когорті ХОЗЛ, незалежно від тяжкості захворювання [28].

Результати досліджень, накопичені за останні десятиліття, значно розширили наше розуміння зв'язків між ХОЗЛ та ССЗ [38-41]. Хоча куріння залишається важливим спільним фактором ризику обох захворювань, стає все більш поширеним твердження, що реакція на куріння не є єдиною причиною зв'язку між ХОЗЛ та ССЗ. Підвищення обізнаності про роль інших факторів ризику ХОЗЛ, зокрема тих, які впливають на його природний перебіг, призвело до усвідомлення того, що ХОЗЛ і ССЗ більш тісно взаємопов'язані механістично, ніж вважалося раніше. У той же час змінилося наше сприйняття ХОЗЛ як захворювання. ХОЗЛ більше не є «просто захворюванням легенів», а нещодавно був описаний як легеневий компонент систематичного ендотеліального захворювання, при якому цілий ряд «запальних» процесів одночасно вражають кілька органів, викликаючи мультиморбідність стану, без будь-якої чіткої вказівки на те, яке захворювання з'явилося першим [41-43].

Однак з точки зору клінічної практики було досягнуто меншого прогресу. Залишається незадовільною потреба в цілеспрямованому лікуванні

ССЗ у популяції хворих на ХОЗЛ з метою покращення тягаря симптомів та ЯЖ, а також для зменшення кількості передчасних смертей у цього контингенту хворих [35].

У пацієнтів із ХОЗЛ спостерігається низка патофізіологічних механізмів, що сприяють розвитку серцево-судинної патології. До таких механізмів належать легенева гіперінфляція, гіпоксемія, підвищений тиск у легеневому колі кровообігу, окислювальний стрес, а також системне запалення, яке відіграє ключову роль у формуванні кардіо-пульмональних ускладнень. Значний внесок у патогенез мають біомаркери запалення та серцево-судинного ризику, зокрема фібриноген, інтерлейкіни 6 та 8, С-реактивний білок, мозковий натрійдіуретичний пептид, його N-кінцевий фрагмент, васкулярний ендотеліальний фактор росту та поверхнево-активний протеїн D [34-40].

Оцінка кардіо-респіраторного ризику у пацієнтів із ХОЗЛ є надзвичайно важливою для розуміння масштабів та характеру респіраторних і серцево-судинних подій, що супроводжують перебіг захворювання. Такий підхід дозволяє своєчасно ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком ускладнень та оптимізувати стратегії лікування з метою покращення клінічних результатів [44].

ССЗ можуть сприяти загостренню ХОЗЛ, яке здатне провокувати розвиток або погіршення перебігу серцево-судинних подій навіть у пацієнтів без відповідного анамнезу [45-55].

У зв'язку з цим, визначення кардіо-респіраторного ризику — тобто ймовірності виникнення тяжких респіраторних та/або серцево-судинних подій у пацієнтів із ХОЗЛ — є ключовим елементом сучасного клінічного менеджменту. До таких подій належать загострення ХОЗЛ, інфаркт міокарда, інсульт, декомпенсація серцевої недостатності, порушення ритму серця та летальні наслідки, пов'язані з цими станами [2].

Найбільш поширеним захворюванням серцево-судинної системи у світі є артеріальна гіпертензія (АГ) [56-57]. За даними Всесвітньої організації

охорони здоров'я, її діагностують у понад 1,28 мільярда дорослих осіб віком від 30 до 79 років, причому близько двох третин із них проживають у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Станом на 2019 рік середньозважений за віком рівень поширеності АГ серед дорослого населення становив 34 % серед чоловіків та 32 % серед жінок [56].

У країнах Європи спостерігається подібна епідеміологічна картина, хоча між окремими державами існують певні відмінності: у західноєвропейських країнах рівень поширеності ГХ, як правило, нижчий за середньосвітовий, тоді як у східноєвропейських — навпаки, вищий. У віковій групі до 50 років АГ частіше виявляється у чоловіків. Водночас у жінок після 30 років спостерігається більш виражене підвищення систолічного артеріального тиску (САТ), що стає особливо помітним після настання менопаузи. Як наслідок, у старших вікових групах (понад 65 років) рівень поширеності гіпертензії серед жінок перевищує аналогічні показники у чоловіків. З віком САТ має тенденцію до поступового підвищення, тоді як діастолічний тиск зростає лише до 50–60 років, після чого стабілізується або дещо знижується. Це зумовлює вікове збільшення пульсового тиску — різниці між систолічним і діастолічним показниками — що має важливе клінічне значення у прогнозуванні серцево-судинних ризиків [56-58].

АГ є важливим модифікованим фактором ризику ССЗ, включаючи ішемічну хворобу серця, інсульт та серцеву недостатність [59, 60]. АГ є причиною 54 % інсультів та 47 % ішемічної хвороби серця [61]. Антигіпертензивне лікування допомагає знизити смертність від ССЗ, завдяки чому ефективний контроль АТ знижує ризик ішемічної хвороби серця на 25 %, інсульту на 35 % та серцевої недостатності на 50 % [62].

Окрім того, АГ є найчастішою супутньою патологією при ХОЗЛ і може імітувати симптоми загострення. Обидва захворювання, незалежно одне від одного, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. У пацієнтів із ХОЗЛ спостерігається хронічне системне запалення, яке відіграє ключову роль у формуванні патофізіологічних змін,

що лежать в основі супутніх захворювань, зокрема АГ. Поєднання ХОЗЛ з АГ сприяє прогресуванню глобального ураження органів-мішеней, включаючи ендотеліальну дисфункцію, атеросклеротичні зміни та кардіоренальний синдром. Ендотеліальна дисфункція відіграє ключову роль у патогенезі ГХ, що зумовлено зниженням біосинтезу оксиду азоту — основного вазодилататора — та підвищенням продукції ендотеліну-1, який має вазоконстрикторні властивості. Водночас у пацієнтів із ХОЗЛ виявляється порушення ендотеліальної функції порівняно з особами, які не мають ХОЗЛ. Це свідчить про наявність спільних патофізіологічних механізмів, що можуть сприяти розвитку серцево-судинної патології при ХОЗЛ [63-65].

Лікування АГ та ХОЗЛ повинно здійснюватися згідно з чинними клінічними протоколами без необхідності їх модифікації через наявність супутньої патології [1, 2, 33]. Спільні фактори ризику, такі як тютюнопаління, що є провідною причиною розвитку ХОЗЛ, також сприяють підвищенню АГ та загальному серцево-судинному ризику у пацієнтів з гіпертензією. У процесі лікування АГ в осіб із ХОЗЛ необхідно враховувати потенційний вплив антигіпертензивних засобів на функцію зовнішнього дихання, ризик загострень легеневої патології, а також можливі серцево-судинні наслідки та вплив на загальну смертність [34-36, 65].

У рамках ведення пацієнтів із мультиморбідністю важливо забезпечити простоту лікування та уникати надмірного медикаментозного навантаження. Подальші дослідження мають на меті уточнення ролі низки патофізіологічних чинників формування серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХОЗЛ. У цьому контексті особливої актуальності набуває розробка ефективних терапевтичних стратегій, зокрема спрямованих на корекцію ендотеліальної дисфункції у хворих із поєднаним перебігом АГ та ХОЗЛ. Такий підхід може сприяти покращенню клінічних результатів, зниженню ризику ускладнень та оптимізації ведення пацієнтів із мультиморбідністю [63-65].

1.3. Раціональна фармакотерапія ХОЗЛ

Метою ведення пацієнтів із ХОЗЛ є зменшення симптомів та зниження ризику майбутніх загострень. Для ефективного лікування необхідно комплексно оцінити ступінь обструкції дихальних шляхів, вираженість симптомів, анамнез загострень, наявність факторів ризику та супутніх захворювань. Лікувальна стратегія повинна включати як фармакологічні, так і немедикаментозні втручання з подальшим переглядом терапії відповідно до змін клінічного стану [66, 67].

Фармакотерапія ХОЗЛ наразі орієнтована переважно на контроль симптомів та профілактику загострень. Зниження показника ОФВ₁ розглядається як маркер природного прогресування захворювання. Хоча окремі клінічні дослідження не дали переконливих доказів впливу медикаментозного лікування на темпи зниження ОФВ₁, систематичний огляд дев'яти досліджень показав, що активне лікування може уповільнити цей процес на 5 мл/рік порівняно з плацебо. Зокрема, бронходилататори тривалої дії знижували темп втрати функції легень на 4,9 мл/рік, а інгаляційні кортикостероїди — на 7,3 мл/рік [68-71].

Вибір препаратів залежить від їх доступності, вартості, клінічної ефективності та профілю побічних ефектів. Лікування має бути індивідуалізованим, оскільки тяжкість симптомів, ступінь обструкції та частота загострень можуть суттєво відрізнятись між пацієнтами. Всесвітня організація охорони здоров'я визначила базовий набір втручань для ведення стабільного ХОЗЛ на рівні первинної медичної допомоги [72-75].

Основна частина лікарських засобів, що застосовуються для лікування ХОЗЛ, вводиться шляхом інгаляції. Тому правильне використання інгаляційних пристроїв є критично важливим для досягнення оптимального співвідношення ефективності та безпеки терапії. Для цього необхідно обрати відповідний пристрій, провести навчання пацієнта, регулярно контролювати

техніку інгаляції та за потреби коригувати як освітній підхід, так і сам пристрій [1, 2].

На сьогодні доступно щонайменше 33 варіанти інгаляційних препаратів, що містять різні бронходилататори (короткої і тривалої дії) та інгаляційні кортикостероїди — як окремо, так і в комбінаціях. Крім того, існує понад 22 типи інгаляційних пристроїв, серед яких: небулайзери, дозовані інгалятори з або без спейсерів, інгалятори з активацією вдихом, інгалятори м'якого туману та порошкові інгалятори [76-79].

Бронходилататори — основна група препаратів, що застосовуються при ХОЗЛ. Вони покращують показники спірометрії, зменшують гіперінфляцію легень у стані спокою та під час фізичного навантаження, а також сприяють підвищенню толерантності до навантажень. Ефективність бронходилататорів не завжди корелює з покращенням ОФВ₁ у спокої, особливо у пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ. Збільшення дози β_2 -агоністів або антихолінергічних засобів може давати суб'єктивне полегшення під час гострих епізодів, але не є доцільним при стабільному перебігу захворювання. Регулярне застосування короткодійних бронходилататорів не рекомендоване через обмежену ефективність і ризик токсичності, яка прямо залежить від дози [80-85].

Фармакологічне лікування ХОЗЛ базується на застосуванні інгаляційних бронходилататорів, які покращують функцію легень, зменшують симптоми та частоту загострень. Основними класами препаратів є β_2 -агоністи, антихолінергічні засоби, та комбіновані бронходилататорні засоби [86, 87].

β_2 -агоністи діють шляхом стимуляції β_2 -адренорецепторів, що спричиняє розслаблення гладкої мускулатури бронхів. Вони поділяються на короткодійні (β_2 -агоністи короткої дії) та довготривалі (БАТД). β_2 -агоністи короткої дії мають ефект до 4–6 годин і покращують ОФВ₁ та симптоми при регулярному або епізодичному застосуванні. БАТД забезпечують тривалу бронходилатацію (12 годин і більше) та включають формотерол, сальметерол, індакатерол, оладатерол і вілантерол. Вони покращують

вентиляційні показники, зменшують задишку та частоту госпіталізацій, хоча не впливають на смертність або темпи зниження функції легень [88-91].

Антихолінергічні препарати блокують дію ацетилхоліну на М3-мускаринові рецептори, запобігаючи бронхоконстрикції. Короткодійні засоби, такі як іпратропій, мають обмежену ефективність, тоді як довготривалі (ХЛТД) — тіотропій, аклідиній, глікопіроній, умеклідиній, ревефенацин — демонструють виражене покращення симптомів та зменшення загострень [92-95]. Крім того, ХЛТД позитивно впливають на ефективність програм легеневої реабілітації, підвищуючи толерантність до фізичного навантаження та ЯЖ. Важливим клінічним аспектом є здатність цих препаратів знижувати частоту загострень ХОЗЛ та пов'язаних із ними госпіталізацій, що підтверджено результатами багатоцентрових рандомізованих досліджень [97, 98].

Особливо слід відзначити тіотропію бромід — представник класу ХЛТД, який продемонстрував вищу ефективність у зниженні частоти загострень порівняно з БАТД. Такий терапевтичний профіль робить ХЛТД доцільним вибором у пацієнтів із частими загостреннями та високим ризиком ускладнень [99-103].

Комбінована бронходилататорна терапія — поєднання препаратів з різними механізмами дії — дозволяє досягти більш вираженого бронходилататорного ефекту з меншим ризиком побічних реакцій. Комбінації β_2 -агоніст короткої дії + холінолітик короткої дії або БАТД+ХЛТД перевершують монотерапію за ефективністю, покращують функцію легень, ЯЖ та прихильність до лікування. Особливо ефективними є комбінації БАТД+ХЛТД у пацієнтів із вираженими симптомами та низьким ризиком загострень, які не отримують інгаляційні кортикостероїди [104, 105].

Комбінація БАТД+ХЛТД демонструє кращі клінічні результати порівняно з монотерапією, незалежно від початкового рівня ЯЖ пацієнтів. Хоча більшість досліджень базуються на середньогрупових показниках, клінічний ефект БАТД+ХЛТД слід оцінювати індивідуально. Зокрема,

застосування низьких доз двічі на добу покращує симптоми та загальний стан пацієнтів із ХОЗЛ, що підтверджено серед представників різних етнічних груп [106, 107].

У пацієнтів із низькою частотою загострень БАТД+ХЛТД показали ефективність у зменшенні симптомів. У пацієнтів із частими загостреннями комбінація БАТД+ХЛТД виявилася ефективнішою за монотерапію, хоча в окремих дослідженнях її ефективність була нижчою, ніж очіувалося. У порівнянні з комбінацією БАТД+ІКС, БАТД+ХЛТД краще знижувала частоту загострень, однак при високому рівні еозинофілів у крові БАТД+ІКС демонструвала перевагу. Водночас, лікування БАТД+ІКС асоціюється з підвищеним ризиком розвитку пневмонії [108, 109].

Основним критерієм ефективності протизапальних препаратів при ХОЗЛ є частота загострень, включно з часом до першого загострення та кількістю пацієнтів, які його перенесли [2].

ІКС мають обмежену ефективність щодо ХОЗЛ-асоційованого запалення. Деякі препарати, зокрема β_2 -агоністи, теофілін та макроліди, можуть частково підвищувати чутливість до кортикостероїдів, хоча клінічне значення цього ефекту ще не визначено. Довготривала безпечність та дозозалежна ефективність ІКС потребують подальших досліджень [110-114].

Існують докази, що як активні, так і колишні курці з ХОЗЛ отримують користь від застосування ІКС, хоча ефект є менш вираженим у пацієнтів із високим рівнем тютюнового навантаження. Більшість досліджень показали, що монотерапія ІКС не впливає на темпи зниження ОФВ₁ або смертність. У дослідженні TORCH спостерігалася тенденція до підвищення смертності при застосуванні флутиказону пропіонату як монотерапії, тоді як у дослідженні SUMMIT флутиказон фуроат не асоціювався з підвищеним ризиком смерті. У пацієнтів із помірним перебігом ХОЗЛ флутиказон фуроат, як самостійно, так і в комбінації з вілантеролом, уповільнював зниження ОФВ₁ на 9 мл/рік. Дослідження щодо зв'язку між застосуванням ІКС та ризиком розвитку раку легень дали суперечливі результати [115-120].

1.4. Безпека застосування інгаляційної терапії ХОЗЛ

Інгаляційна терапія є ключовим компонентом лікування ХОЗЛ, однак її застосування супроводжується ризиком розвитку побічних ефектів, які можуть мати клінічне значення, особливо у пацієнтів із супутньою патологією. Оцінка безпеки препаратів є важливою складовою персоналізованого підходу до лікування.

При застосуванні β_2 -агоністів можливий розвиток побічних ефектів, що включають тахікардію, аритмії, тремор, гіпокаліємію, незначне зниження PaO_2 , а також можливе підвищення споживання кисню у пацієнтів із серцевою недостатністю. Проте ці ефекти, як правило, зменшуються з часом [121-124].

Побічні ефекти антихолінергічних лікарських засобів здебільшого обмежуються сухістю в роті; рідше — гіркий присмак, урогенітальні симптоми або ризик глаукоми при використанні розчинів через маску [122-128].

Застосування інгаляційних кортикостероїдів при ХОЗЛ супроводжується низкою потенційних побічних ефектів, підтверджених даними рандомізованих контрольованих досліджень. Зокрема, ІКС здатні змінювати мікробіом дихальних шляхів та асоціюються з підвищеним ризиком розвитку кандидозу порожнини рота, охриплості голосу, підшкірних гематом і пневмонії. Цей ризик зберігається навіть при застосуванні низьких доз флутиказону фуuratoу [129, 130].

До групи пацієнтів із підвищеним ризиком пневмонії належать особи віком понад 55 років, активні курці, пацієнти з низьким індексом маси тіла ($< 25 \text{ кг/м}^2$), тяжкою задишкою за шкалою mMRC, вираженою бронхообструкцією або в анамнезі — загостреннями ХОЗЛ чи перенесеною пневмонією. Незалежно від застосування ІКС, зниження рівня еозинофілів у крові ($< 2 \%$) також асоціюється з підвищеним ризиком розвитку пневмонії. Водночас, у пацієнтів із помірним перебігом ХОЗЛ ІКС як у монотерапії, так

і в комбінації з БАТД — не демонстрували підвищення ризику пневмонії [131, 132].

Дані щодо впливу ІКС на щільність кісткової тканини та ризик переломів залишаються суперечливими, що може бути пов'язано з різними дизайнами досліджень або відмінностями між препаратами. Спостережні дослідження також вказують на можливий зв'язок між застосуванням ІКС та підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету або погіршенням його контролю, катаракти, мікобактеріальної інфекції та туберкульозу. Однак, через відсутність достатньої кількості рандомізованих досліджень з цих питань, остаточні висновки наразі зробити неможливо [130-134].

Хоча інгаляційна терапія при ХОЗЛ є ефективною та широко застосовуваною, її побічні ефекти потребують ретельного моніторингу, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями та факторами ризику. Вибір препарату має базуватися на індивідуальному профілі пацієнта, з урахуванням потенційних ускладнень та переваг кожного класу лікарських засобів. Подальші дослідження, зокрема рандомізовані контрольовані випробування, є необхідними для уточнення довгострокової безпеки інгаляційної фармакотерапії та оптимізації лікувальних підходів.

1.5. Мультидисциплінарне ведення пацієнтів із ХОЗЛ та артеріальною гіпертензією: виклики клінічної практики

Комбінований перебіг ХОЗЛ та АГ створює значні виклики для фармакотерапії, зумовлені потенційними лікарськими взаємодіями, ризиком побічних ефектів та необхідністю індивідуалізованого підходу до лікування.

Особливу увагу слід приділяти фармакологічній взаємодії між антигіпертензивними препаратами та засобами, що застосовуються для лікування ХОЗЛ, зокрема бронходилататорами та ІКС, які можуть чинити вазопресорну або тахікардіальну дію. У зв'язку з цим сучасні рекомендації

щодо медикаментозного лікування АГ поширюються і на пацієнтів із ХОЗЛ [33, 35].

Одним із ключових питань є застосування β -адреноблокаторів у пацієнтів із ХОЗЛ. Традиційно вважалося, що ці препарати можуть спричинити бронхоконстрикцію, особливо неселективні β -блокатори. Проте сучасні дослідження демонструють безпечність кардіоселективних β_1 -блокаторів (наприклад, небівололу, бісопрололу) у пацієнтів із стабільним перебігом ХОЗЛ, що дозволяє ефективно контролювати АТ та знижувати ризик серцево-судинних ускладнень. Згідно з результатами систематичного огляду та мета-аналізу 49 досліджень за участі понад 670 000 пацієнтів, застосування як селективних β_1 -адреноблокаторів, так і неселективних β -блокаторів у пацієнтів із ХОЗЛ та супутніми ССЗ достовірно знижує частоту серцевих скорочень (у середньому на 8 уд/хв) та зменшує загальну смертність порівняно з пацієнтами, які не отримували таку терапію. Крім того, селективні β_1 -блокатори, на відміну від неселективних, асоціюються зі зниженням частоти загострень ХОЗЛ [135].

Таким чином, у пацієнтів із ХОЗЛ доцільним є призначення β_1 -селективних адреноблокаторів за умови їх доброї переносимості, що дозволяє не лише знизити ризик серцево-судинних ускладнень і смертності, а й зменшити частоту легневих загострень.

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів із ХОЗЛ повинна враховувати не лише ефективність контролю тиску, а й вплив на респіраторну функцію. Наприклад, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту можуть спричинити сухий кашель, що у пацієнтів із ХОЗЛ може погіршувати ЯЖ. У таких випадках доцільним є перехід на блокатори рецепторів ангіотензину II, які мають кращий профіль переносимості [33].

Також у низці досліджень було виявлено суперечливі дані щодо впливу інгаляційних лікарських засобів — зокрема ІКС, БАТД та ХЛТД — на ризик розвитку ССЗ [136, 137].

ІКС, які широко застосовуються в лікуванні ХОЗЛ, можуть спричинити системні ефекти, зокрема затримку натрію та рідини, що потенційно здатне підвищувати АГ. Тому при призначенні ІКС пацієнтам із супутньою АГ необхідно ретельно оцінювати співвідношення користі та ризику, особливо при тривалому застосуванні [1].

Також важливо враховувати потенційні взаємодії між бронходилататорами (ХЛТД, БАТД) та антигіпертензивними засобами. Наприклад, системне застосування β 2-агоністів може спричинити тахікардію та АГ, що потребує корекції антигіпертензивної терапії [1, 2].

З метою уточнення цього взаємозв'язку було проведено ретроспективне дослідження, спрямоване на оцінку частоти виникнення ССЗ серед пацієнтів, які застосовували зазначені групи препаратів [138].

У дослідження було включено 94 834 пацієнти віком від 18 років і старше, які мали діагноз бронхіальної астми, ХОЗЛ або поєднання цих патологій. Усі учасники протягом 2017-2019 років придбали щонайменше один інгалятор, що містив ІКС, БАТД або ХЛТД — як окремо, так і в комбінації. Для оцінки ризику розвитку ССЗ було розраховано співвідношення шансів (OR) для пацієнтів, які здійснили покупку інгалятора протягом 12 місяців до встановлення діагнозу, порівняно з тими, хто не використовував відповідну групу препаратів. Додатково було проведено стратифікацію ризиків серед пацієнтів з астмою та ХОЗЛ [134].

Серед учасників дослідження 74 974 мали астму, 46 907 — ХОЗЛ, а 27 047 — поєднаний фенотип астма-ХОЗЛ. Середній вік становив ($57,9 \pm 19,7$) років, чоловіки склали 44% вибірки. Найбільш виражений захисний ефект було виявлено при застосуванні ІКС: зниження ризику міокардиту (OR 0,35; 95% CI 0,14–0,90), ішемічної хвороби серця (OR 0,45; 95% CI 0,41–0,49), клапанної патології (OR 0,47; 95% CI 0,39–0,55) та АГ (OR 0,47; 95% CI 0,42–0,52) [138].

БАТД-інгалятори асоціювалися зі зниженням ризику порушень провідності та аритмій (OR 0,71; 95% CI 0,55–0,92), АГ

(OR 0,76; 95% CI 0,63–0,92) та цереброваскулярних захворювань (OR 0,83; 95% CI 0,74–0,94). У пацієнтів із ХОЗЛ також було зафіксовано зниження ризику серцевої недостатності (OR 0,62; 95% CI 0,48–0,80) [134].

Застосування ХЛТД-інгаляторів супроводжувалося зменшенням ризику АГ (OR 0,66; 95% CI 0,57–0,76), периферичних судинних захворювань (OR 0,75; 95% CI 0,61–0,92), ішемічної хвороби серця (OR 0,80; 95% CI 0,72–0,89) та цереброваскулярних порушень (OR 0,85; 95% CI 0,78–0,92) [134].

Результати дослідження свідчать про наявність статистично значущого зниження частоти ССЗ серед пацієнтів, які застосовували ІКС, а також менш виражений, але достовірний захисний ефект при використанні БАТД та ХЛТД.

Таким чином, на думку Taher S et al. наявні в літературі відомості підкреслюють обмеженість та непослідовність наявних даних щодо управління коморбідними ХОЗЛ та АГ, що підтверджує необхідність подальших досліджень у цій галузі. Незважаючи на часті клінічні зустрічі з пацієнтами, які мають обидва захворювання, лікарі не мають єдиної стратегії лікування. Майбутні дослідження мають зосередитися на розробці комплексних підходів до лікування, які враховують взаємодію між ХОЗЛ та АГ, з метою покращення здоров'я пацієнтів та забезпечення ефективної медичної допомоги [139].

Крім того, фармакологічне ведення пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ та АГ вимагає мультидисциплінарного підходу, ретельного моніторингу та індивідуалізації терапії з урахуванням особливостей перебігу обох захворювань [140].

1.6. Узагальнення результатів.

ХОЗЛ і ГХ є одними з найпоширеніших неінфекційних захворювань у світі, що мають значний вплив на ЯЖ, функціональний стан і тривалість

життя пацієнтів. Їхнє поєднання формує складний клінічний фенотип, який супроводжується високим ризиком серцево-судинних ускладнень, частими загостреннями, зростанням витрат на лікування та потребою в мультидисциплінарному підході до ведення пацієнтів.

Огляд сучасних наукових джерел підтверджує тісний патофізіологічний та клінічний зв'язок між ХОЗЛ і ГХ. Виявлені механізми, зокрема системне запалення, ендотеліальна дисфункція та гіпоксемія, формують спільну основу для розвитку серцево-судинних ускладнень. Це обґрунтовує необхідність інтегрованого підходу до діагностики та лікування пацієнтів із поєднаною патологією.

Згідно з аналізом епідеміологічних даних, ХОЗЛ і ГХ мають високу поширеність у популяції, особливо серед осіб старшого віку. Їхнє поєднання значно підвищує ризик серцево-судинних подій, що вимагає раннього виявлення, стратифікації ризику та персоналізованого підходу до лікування.

Виявлені патогенетичні механізми — гіперінфляція легень, оксидативний стрес, порушення ендотеліальної функції — підтверджують системний характер ХОЗЛ та його вплив на серцево-судинну систему. Це вимагає розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих не лише на контроль симптомів, а й на модифікацію патофізіологічних процесів, що лежать в основі коморбідності.

Враховання коморбідності при виборі терапії є критично важливим для досягнення стабільного контролю захворювання, зниження ризику ускладнень та покращення ЯЖ пацієнтів.

Аналіз літератури свідчить про важливість раціонального вибору медикаментозної терапії у пацієнтів із ХОЗЛ та АГ. Зокрема, застосування інгаляційних бронходилататорів та кортикостероїдів потребує врахування кардіо-респіраторного ризику, що дозволяє знизити частоту загострень і покращити прогноз. Подальші дослідження мають уточнити довгострокову безпеку комбінованої терапії.

Огляд літератури підтверджує необхідність персоналізованого підходу до фармакотерапії ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою АГ. Фармакотерапія ХОЗЛ у пацієнтів із АГ має враховувати спільні патофізіологічні механізми, зокрема системне запалення, ендотеліальну дисфункцію, гіпоксемію та оксидативний стрес. Інгаляційні препарати, що впливають на ці механізми, можуть мати не лише бронходилататорний, а й кардіопротекторний ефект. Зокрема, БАТД та ХЛТД асоціюються зі зниженням ризику серцево-судинних подій, а ІКС — із модифікацією запального профілю. Водночас, необхідна обережність при призначенні препаратів, що можуть впливати на судинний тонус або метаболічні процеси.

Вибір препаратів у пацієнтів з ХОЗЛ та ГХ має базуватися не лише на ступені бронхообструкції, а й на оцінці кардіо-респіраторного ризику, наявності системного запалення, рівні еозинофілів та супутніх захворюваннях. При виборі фармакотерапії завжди потрібно враховувати безпеку застосування та потенційну взаємодію між бронходилататорами та антигіпертензивними засобами, особливо β -блокаторами. До прикладу, інгаляційні бронходилататори, зокрема β_2 -агоністи та антагоністи мускаринових рецепторів, демонструють високу ефективність у контролі симптомів ХОЗЛ, однак можуть впливати на серцево-судинну систему, спричиняючи тахікардію, аритмії та зміни АТ. ІКС, хоча й мають протизапальну дію, асоціюються з ризиком розвитку пневмонії, кандидозу та метаболічних порушень.

Незважаючи на наявність значної кількості клінічних та епідеміологічних даних, фармакотерапія ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою АГ залишається сферою, що потребує подальших досліджень. Особливо актуальним є вивчення довгострокової безпеки комбінованої терапії, впливу на серцево-судинні ризики, а також розробка алгоритмів ведення пацієнтів із високим кардіо-респіраторним ризиком. Впровадження персоналізованих схем лікування, заснованих на біомаркерах та фенотипах захворювання, є перспективним напрямом сучасної медицини.

Актуальність досліджень у цьому напрямку зумовлена кількома ключовими чинниками:

- висока поширеність коморбідності ХОЗЛ і АГ, особливо серед осіб старшого віку, що потребує адаптації стандартів лікування до умов мультиморбідності;
- недостатня кількість клінічних рекомендацій, які враховують взаємодію між бронходилататорами, інгаляційними кортикостероїдами та антигіпертензивними препаратами;
- потреба в персоналізованій фармакотерапії, яка враховує не лише респіраторний статус, а й кардіо-респіраторний ризик, біомаркери запалення, ендотеліальну функцію та інші патофізіологічні параметри;
- обмежена доступність комбінованих інгаляційних препаратів у країнах із низьким і середнім рівнем доходу, що ускладнює реалізацію ефективних схем лікування;

Перспективи досліджень у цьому напрямку охоплюють:

- розробку нових терапевтичних стратегій, які поєднують контроль симптомів ХОЗЛ із модифікацією серцево-судинного ризику;
- вивчення довгострокової безпеки комбінованої інгаляційної терапії у пацієнтів із супутньою гіпертензією, зокрема впливу на АТ, частоту аритмій та ендотеліальну функцію;
- створення алгоритмів стратифікації ризику для вибору оптимальної фармакотерапії з урахуванням фенотипу пацієнта, супутніх захворювань та соціально-економічних чинників.

Таким чином, дослідження у сфері фармакотерапії ХОЗЛ у поєднанні з АГ мають не лише наукову, а й практичну значущість, сприяючи покращенню клінічних результатів, зниженню частоти ускладнень та підвищенню ефективності медичної допомоги.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

Дроздова ІВ, Бабець АА, Степанова ЛГ, Омельницька ЛВ. Хвороби системи кровообігу в Україні як одна з характеристик суспільного здоров'я. Український терапевтичний журнал. 2017;(1):5–14. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2017_1_3

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження було виконане упродовж 2017–2021 рр. і проходило в три етапи (рис. 2.1).

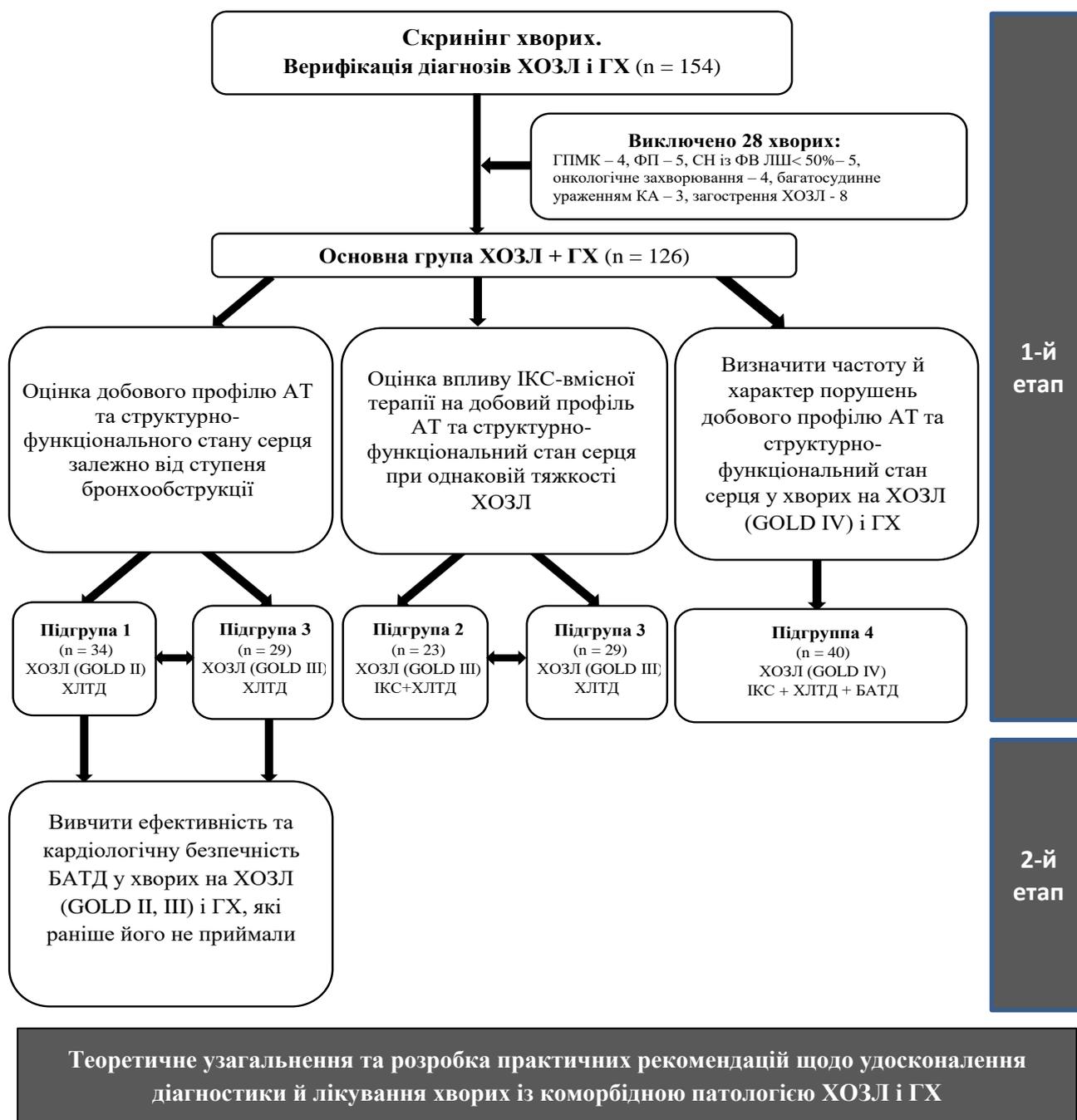


Рис. 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження

Згідно з представленим дизайном дисертаційне дослідження проходило у двох напрямках:

1) діагностичний напрям: а) визначення частоти й характеру порушень добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ із клінічно стабільним (медикаментозно компенсованим) перебігом ГХ за даними ДМАТ залежно від ступеня бронхообструкції та медикаментозної терапії ХОЗЛ; б) визначення структурно-функціонального стану серця у коморбідних хворих (ХОЗЛ і ГХ) залежно від ступеня бронхообструкції.

2) лікувальний напрям: а) оцінка пульмонологічної ефективності призначення БАТД у хворих на ХОЗЛ і ГХ, які раніше його не приймали; б) оцінка кардіологічної безпечності призначення БАТД у хворих на ХОЗЛ і ГХ, які раніше його не приймали.

Обстеження та спостереження хворих проводилися на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету, яка розташована на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 6» Дніпровської міської ради, м. Дніпро.

2.2. Розрахунок обсягу вибірки

Репрезентативність вибіркової сукупності забезпечувалася типологічними властивостями вибірки – хворі на ХОЗЛ і ГХ, а також розрахунком потрібного обсягу спостережень за формулою R.L. Schaeffer [141]:

$$n = deff \times \frac{N \times p \times q}{\frac{d^2}{Z_{\alpha}^2} (N-1) + p \times q}, \quad (2.1)$$

де n – необхідний обсяг вибіркового дослідження;

$deff$ – ефект дизайну, у нашому випадку 1, оскільки у дослідженні вивчається проста випадкова вибірка;

N – розмір генеральної сукупності;

p – відносний показник, що вивчається (оцінена пропорція у вигляді десяткового дробу або відсотка);

q – величина, зворотна до p (у дробах: $1 - p$; у відсотках: $100 - p$);

d – максимальна помилка спостереження;

Z_{α} – значення довірчого коефіцієнту t , необхідне для розрахунку довірчого інтервалу $1-\alpha$ ($Z_{05}=1,96$; $Z_{09}=2,58$).

За даними регіональної статистики Департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської облдержадміністрації поширеність ХОЗЛ у Дніпропетровському регіоні у 2018 році склала 114,9 на 10 тисяч населення [142].

За даними Держкомстату, чисельність населення Дніпропетровської області старше 18 років на 1.01.2018 р. склала 3 231 140 мешканців [143]. Отже, із розрахунку 114,9 на 10 тисяч осіб, кількість населення Дніпропетровщини із підтвердженим діагнозом ХОЗЛ склала 12 994 особи.

Найбільш частим супутнім захворюванням при ХОЗЛ є ГХ [144]. За літературними даними частота вище зазначеної коморбідної патології у німецькій популяції сягає 71% [145], у польській популяції [146] – 61,5%, у корейській [147] – 35,2 %, в американській [148] – 50%. За даними українських дослідників частота коморбідності ХОЗЛ і ГХ складає 35% [149] та коливається від 6,8% до 72,3%.

Враховуючи національні дані (поєднання ХОЗЛ і ГХ зустрічається у 35 випадках зі 100), отримуємо, що генеральна сукупність для нашого дослідження складає $N=12\ 994$ особи.

Використовуючи отримані значення змінних ($N=12\ 994$, $p=35\%$; $q=100\% - 36\% = 65\%$), $Z_{05}=1,96$, $d=8\%$, було проведено розрахунок необхідного мінімального розміру вибірки:

$$n = 1 \times \frac{12994 \times 35 \times 65}{\frac{8^2}{1,96^2} (12994 - 1) + 35 \times 65} = 135 \text{ (особи)} \quad (2.2)$$

Розрахована необхідна кількість спостережень складає 135 осіб, а розмір залученої до дослідження кількості хворих 154 осіб. Отже, загальний обсяг вибірки нашого дослідження із 154 пацієнтів є достатньою кількістю спостережень для отримання статистично значущих результатів. При цьому розрахункова потужність дослідження буде складати 86,2% при мінімально рекомендованій для медичних досліджень 80% [150].

Визначення репрезентативного обсягу вибірки для підгруп порівняння проводився з використанням формули R. Lehr для відносних величин [151]:

$$n_{\text{п}} = 16 \times \frac{\bar{p} \times (100 - \bar{p})}{(p_1 - p_2)^2}, \quad (2.3)$$

де $n_{\text{п}}$ – обсяг підгрупи порівняння, потрібний для отримання достовірних висновків;

p_1 – очікуване значення змінної інтересу для однієї з підгруп порівняння у %;

p_2 – очікуване значення змінної інтересу для іншої підгрупи порівняння у %;

\bar{p} – середнє значення змінної інтересу у %.

Враховуючи те, що частота супутньої ГХ при ХОЗЛ може коливається від 6,8 % до 72,3 % [149], приймаємо $p_1=6,8$ %, а $p_2=72,3$ %, отже середнє значення необхідне для розрахунку – 39,5%. Використовуючи значення змінних p_1 та p_2 , проводимо розрахунок розміру підгрупи порівняння:

$$n_k = 16 \times \frac{39,55 \times (100 - 39,5)}{(72,3 - 6,8)^2} = 8,82 \approx 9 \text{ (осіб)} \quad (2.4)$$

Згідно проведених розрахунків, мінімальна кількість осіб для підгруп порівняння, яка необхідна для отримання достовірних висновків, склала 9 осіб.

2.3. Загальна характеристика хворих та груп обстежених

Нами було обстежено 154 хворих на ХОЗЛ з II, III та IV ступенем вентиляційних порушень за класифікацію GOLD у стабільну фазу патологічного процесу та наявністю ГХ II стадії (середній вік – 61 (55; 71) років, чоловіків – 127 (82,6%), жінок – 27 (17,4%)).

Проведення клінічного дослідження було схвалене комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 4 від 25.10.2017 р.) та виконано згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» (у редакції від 10.2013 р., прийнятою на 64-й Генеральній асамблеї, Форталеза, Бразилія).

Формулювання клінічного діагнозу ХОЗЛ проводили на підставі клінічного обстеження хворих та визначення ступеня вентиляційних порушень згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року [11] та міжнародними рекомендаціями [152].

Формулювання клінічного діагнозу ГХ проводили згідно чинного національного протоколу [153].

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- 1) вік понад 40 років;
- 2) верифікований діагноз ХОЗЛ;
- 3) наявність II або III ступеня вентиляційних порушень на момент обстеження;
- 4) верифікований діагноз ГХ II стадії;
- 5) плановий прийом антигіпертензивних препаратів для стабілізації АТ протягом останніх щонайменше 6 місяців;
- 6) підписана інформована згода на участь у дослідженні та обробку персональних даних.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були:

- 1) декомпенсація будь-якої супутньої патології;
- 2) інфекційне загострення ХОЗЛ на момент обстеження та протягом останніх 6 місяців;
- 3) наявність тяжкої супутньої патології серцево-судинної системи, котра могла б маскувати або спотворювати симптоматику ХОЗЛ;
- 4) хронічна серцева недостатність із помірно зниженою або зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ ЛШ < 50%);
- 5) наявність гіпертонічних кризів протягом останніх 6 місяців;
- 6) прийом β -блокаторів;
- 7) тромбоемболія легеневої артерії на момент обстеження або в анамнезі;
- 8) наявність інших хронічних захворювань дихальної системи в анамнезі (бронхіальна астма, ідіопатичний легеневий фіброз, муковісцидоз тощо);
- 9) онкологічне захворювання, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет.

З урахування вище зазначених критеріїв із подальшого дослідження було виключено 28 осіб: 8 хворих – із загостренням ХОЗЛ, 4 хворих – із перенесеним гострим порушенням мозкового кровообігу, 5 хворих – із фібриляцією передсердь, 5 хворих – із СН із помірно зниженою систолічною функцією ЛШ, 4 хворих – із онкологічним захворюванням та 2 хворих – із багато судинним ураженням коронарних артерій.

Таким чином, до подальшого дослідження було відібрано 102 хворих на ХОЗЛ і ГХ, середній вік становив 61 (55; 73) рік, чоловіків – 104 (82,5%), жінок – 22 (17,5%).

Усі хворі основної групи були розподілені на чотири підгрупи залежно та виразності бронхообструкції за класифікацією GOLD та інгаляційної терапії, яку пацієнти приймали в реальному житті:

- до підгрупи 1 увійшло 34 хворих на ХОЗЛ із помірною бронхобструкцією (GOLD II), які отримували лише ХЛТД (тіотропію броміду 18 мкг/добу);

- до підгрупи 2 увійшло 23 хворих на ХОЗЛ із тяжкою бронхобструкцією (GOLD III), які отримували ІКС (бекламетазон 500 мкг/добу у два прийоми) у поєднанні з ХЛТД (тіотропію броміду 18 мкг/добу);

- до підгрупи 3 увійшло 29 хворих на ХОЗЛ із тяжкою бронхобструкцією (GOLD III), які отримували лише ХЛТД (тіотропію броміду 18 мкг/добу);

- до підгрупи 4 увійшло 40 хворих на ХОЗЛ із дуже тяжкою бронхобструкцією (GOLD IV), які отримували потрійну терапію — ІКС, БАТД та ХЛТД (будесонід 720 мкг/добу у два прийоми, формотерол 9 мкг/добу у два прийоми та тіотропію броміду 18 мкг/добу відповідно).

Характеристика підгруп, включно із спірометричними показниками на момент обстеження хворих на ХОЗЛ, представлена у таблиці 2.1. Підгрупи обстежених були співставні за віком та статтю ($p < 0,05$).

Таблиця 2.1

Характеристика підгруп обстежених хворих

№ з/п	Показники	Підгрупи				p
		1 (n = 34)	2 (n = 23)	3 (n = 29)	3 (n = 40)	
1.	Вік, роки, Me (25%; 75%)	57 (53; 61)	60 (54; 65)	64 (55; 67)	65 (59; 73)	0,841
2.	Стать, абс. (%): - чоловіки; - жінки	29 (85,3) 5 (14,7)	16 (69,6) 7 (30,4)	22 (75,9) 7 (24,1)	31 (77,5) 9 (22,5)	0,725
3.	Рівень ОФВ ₁ , % належн. Me (25%; 75%): - до проби - після проби	57 (54; 64) 60 (55; 67)	49 (48; 53) 54 (51; 59)	40 (32; 45) 44 (32; 47)	29 (27; 33) 33 (30; 35)	<0,001 <0,001

Продовж. табл. 2.1

4.	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ після проби, Ме (25%; 75%)	0,45 (0,41; 0,49)	0,44 (0,39; 0,48)	0,40 (0,33; 0,44)	0,34 (0,30; 0,40)	0,006
----	---	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------

Усі пацієнти основної групи постійно приймали комбіновану антигіпертензивну терапію (периндоприл/індапамід (у 45 (35,7%) осіб), лозартан/гідрохлортіазид (у 50 (39,7%) осіб) або валсартан/гідрохлортіазид (у 31 (24,6%) особа)), яка залишалася незмінною щонайменше три місяці. На тлі цієї терапії пацієнти залишалися клінічно стабільними та за результатами домашнього моніторингу АТ досягали цільових рівнів АТ (< 135/85 мм рт.ст. [153])

Згідно з метою та завданнями дисертаційного дослідження були сформовані підгрупи хворих на ХОЗЛ і ГХ для проведення відповідних досліджень (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика груп та підгруп обстежених

№ з/п	Характеристика групи/підгрупи	Кількість хворих	Мета формування групи	Ознаки й показники, що аналізувались
1.	Хворі на ХОЗЛ (GOLD II, III, IV) із клінічно стабільним (медикаментозно компенсованим) перебігом ГХ	126	Вивчення клініко-анамнестичних особливостей хворих на ХОЗЛ і ГХ. Оцінка частоти та характеру добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ і ГХ.	Анамнестичні дані. Дані клінічного обстеження, оцінка 6-ХТХ, офісного АТ, ДМАТ.

Продовж. табл. 2.2

2.	Хворі з коморбідною патологією ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ	86	Оцінка частоти та характеру порушень добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ та ГХ, залежно від тяжкості бронхообструкції. Оцінка частоти та характеру порушень добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ та ГХ, залежно від медикаментозної терапії ХОЗЛ. Вивчення структурно-функціональних змін серця у хворих на ХОЗЛ та ГХ.	Дані офісного АТ, ДМАТ, ДЕхо-КГ
3.	Хворі з дуже тяжкою обструкцією ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ	40	Оцінка частоти та характеру добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ дуже тяжкою обструкцією (GOLD IV) і ГХ. Вивчення структурно-функціональних змін серця у хворих на ХОЗЛ дуже тяжкою обструкцією (GOLD IV) і ГХ	Дані офісного АТ, ДМАТ, ДЕхо-КГ
4.	Хворі на ХОЗЛ (GOLD II, III) і клінічно стабільну ГХ (за даними ДМАТ), яким проводилося лікування БАДТ та ХЛТД	24	Оцінка пульмонологічної ефективності призначення БАДТ протягом трьох місяців у хворих на ХОЗЛ і ГХ. Оцінка кардіологічної безпечності призначення БАДТ протягом трьох місяців у хворих на ХОЗЛ і ГХ.	Дані клінічного обстеження, включно із оцінкою симптомів за шкалами mMRC, ТОХ, шкалами В.М. Савченка. Оцінка толерантності до фізичного навантаження за 6-ХТХ. Оцінка ЯЖ за SGRQ. Оцінка параметрів спірометрії, ЕКГ, офісного АТ, ДМАТ, ДЕхо-КГ, ХМ ЕКГ

2.4. Методи досліджень

Загальноклінічні методи досліджень. Усім хворим проводилася оцінка скарг, у тому числі за допомогою опитувальників: оцінка виразності задишки – за mMRC [152, 154] (табл. 2.3) та TOX [152] (табл. 2.4); оцінка виразності кашлю та кількості мокротиння – за В. М. Савченком [155].

Таблиця 2.3

Шкала задишки mMRC (цит. за [152])

Бали	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні
1	Задишка виникає при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж ходять люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в звичайному темпі по рівній місцевості
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні і роздяганні

Таблиця 2.4

Анкета TOX (цит. за [152])

Твердження	Бали						Твердження
1	2						3
Я взагалі не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я кашляю постійно
У мене в грудях зовсім немає харкотиння (слизу)	0	1	2	3	4	5	Мої груди повністю заповнені харкотинням (слизом)

Продовж. табл. 2.5

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

Оцінка виразності кашлю за В. М. Савченком [155]:

0 – кашель відсутній;

1 – кашель виникає рідко, не привертає уваги;

2 – кашель виникає часто, не знижує активності;

3 – кашель виникає часто, знижує активність;

4 – кашель привертає увагу більшу частину часу.

Оцінка кількості мокротиння за В. М. Савченком [155]:

0 – мокротиння відсутнє;

1 – незначна кількість мокротиння;

2 – помірна кількість мокротиння;

3 – значна кількість мокротиння;

4 – дуже велика кількість мокротиння.

Фізикальне обстеження пацієнтів включало оцінку стану органів дихання та серцево-судинної системи шляхом проведення аускультативної і перкусії легень та серця. Крім того, визначали антропометричні показники з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле [156]:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла}/(\text{зріст})^2, \text{ кг/м}^2, \text{ де}$$

ІМТ - індекс маси тіла.

Інтерпретацію отриманих значень індексу маси тіла здійснювали відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я [157, 158], згідно з якими показники в межах 18,5–24,9 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла, 25,0–29,9 кг/м² — як надлишкову масу тіла, 30,0–34,9 кг/м² — як ожиріння I ступеня, 35,0–39,9 кг/м² — як ожиріння II ступеня, а значення 40,0 кг/м² і більше — як ожиріння III ступеня.

Визначення толерантності до фізичного навантаження.

Толерантність до фізичного навантаження визначалася за тестом 6-ХТХ, який дозволяє об'єктивно оцінити рівень щоденної активності хворих, оскільки передбачає використання навантаження під час ходьби на субмаксимальному рівні з оцінкою навантаження тієї сили, яку зазвичай дозволяє собі хворий у повсякденному житті. При проведенні тесту хворі повинні були пройти максимально можливу дистанцію за 6 хвилин, після чого реєструвалася пройдена відстань. 6-ХТХ проводився у ранкові години. Використовувався коридор довжиною 25 м з непомітними для пацієнта розмітками через кожні 3 м дистанції [159].

Визначення рівня ЯЖ. Для оцінки ЯЖ у пацієнтів із ХОЗЛ застосовували SGRQ [160-163], який є валідованим інструментом, спеціально розробленим для цієї категорії хворих. Опитувальник дозволяє кількісно оцінити суб'єктивне сприйняття пацієнтом проявів захворювання та їх вплив на різні аспекти повсякденного життя, зокрема респіраторні симптоми, рівень фізичної активності, психоемоційний стан, соціальну адаптацію,

професійну працездатність, потребу в лікуванні та очікування щодо перебігу хвороби.

SGRQ складається із 76 запитань, відповіді на які згруповані у три основні домени: «симптоми», «активність» та «вплив». На основі результатів за окремими доменами додатково розраховується інтегральний (сумарний) показник, що відображає загальний рівень порушення ЯЖ. Кількість запитань у відповідних шкалах становить: 8 – у домені «симптоми», 16 – у домені «активність» та 26 – у домені «вплив».

Шкала «симптоми» відображає суб'єктивну оцінку клінічних проявів ХОЗЛ, зокрема частоти кашлю, обсягу продукції мокротиння, вираженості та тривалості задишки, а також наявності епізодів свистячого дихання. Шкала «активність» характеризує ступінь обмеження фізичної активності, зумовленої респіраторними порушеннями. Шкала «вплив» оцінює психосоціальні наслідки захворювання, включаючи вплив стану здоров'я на повсякденну та професійну діяльність, емоційне ставлення до хвороби, міжособистісні відносини, необхідність тривалої терапії та суб'єктивне сприйняття прогнозу.

Оцінювання за кожною шкалою та сумарним показником проводиться у балах від 0 до 100, де нижчі значення відповідають мінімальному негативному впливу захворювання, а вищі — більш вираженому порушенню ЯЖ. Таким чином, SGRQ забезпечує комплексну характеристику як загального рівня дистресу, так і окремих компонентів ЯЖ у хворих на ХОЗЛ.

Інструментальні методи досліджень.

Насичення артеріальної крові киснем (сатурацію кисню, SpO₂) у спокої оцінювали методом пульсоксиметрії з використанням пульсоксиметра Little Doctor (модель MD300C23, Республіка Сінгапур).

Параметри вентиляційної функції легень визначали на комп'ютерному спіроаналізаторі «MasterBody/Diff» («Erich Jaeger», Німеччина). Дослідження проводили натще в ранкові години та після 30-хвилинного відпочинку пацієнта. Проводили візуальну оцінку кривої «потік-об'єм». Вимірювали

життєву ємність легень (ЖЄЛ), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, максимальну об'ємну швидкість видиху на рівні 25, 50 та 75 % ФЖЄЛ (МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅ відповідно). Усі показники обчислювалися в абсолютних величинах та відсотках до належних величин, котрі розраховувались за Knudson (1983). Оцінювання зворотність бронхіальної обструкції проводили за допомогою фармакологічної проби (інгалювання 400 мкг сальбутамолу) через 15 хвилин [164, 165].

Аналіз результатів спірометрії проводили згідно з вимогами міжнародних [165] та національних [164, 166] стандартів.

Офісне вимірювання АТ проводили за стандартизованою методикою [167] з використанням механічного тонометра «BP AG 1-20» («Microlife», Швейцарія) із плечовою манжетою відповідного розміру. Обстеження здійснювали у спокійних умовах після щонайменше 5-хвилинного відпочинку пацієнта у положенні сидячи, зі спинкою, що підтримує тулуб, та розслабленими м'язами. Рука, на якій проводили вимірювання, розташовувалася на рівні серця, манжету накладали на плече безпосередньо на шкіру, з дотриманням рекомендованої відстані від ліктьового згину.

САТ та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) визначали аускультативним методом за появою та зникненням тонів Короткова відповідно. Вимірювання проводили не менше двох разів із інтервалом 1–2 хвилини; у разі розбіжності показників більш ніж на 5 мм рт. ст. здійснювали додаткове вимірювання з подальшим розрахунком середнього значення. Отримані показники використовували для оцінки рівня АТ та подальшого аналізу в межах дослідження.

ДМАТ проводили з використанням осцилометричного методу на апараті «ABPpro» («ТОВ «ІМЕСК»», Україна); тривалість моніторингу становила 24–27 годин. Для вимірювання АТ використовували стандартну манжету для дорослих зі швидкістю зниження тиску 5 мм рт. ст./сек. Інтервал між вимірюваннями становив 15 хвилин в активний період доби (з

07:00 до 23:00 години) та 30 хвилин – у період нічного відпочинку (з 23:00 до 07:00 години) [153, 167].

Основними параметрами, що вивчалися за ДМАТ, були:

- середні величини САТ і ДАТ у денний і нічний періоди, що дозволяє оцінити базовий рівень гемодинаміки та ступінь контролю АТ;
- варіабельність САТ і ДАТ, що є важливим показником стабільності АТ протягом доби та асоціюється з ризиком ускладнень;
- індекси часу (ІЧ), що характеризують сумарну кількість епізодів перевищення референтних значень АТ у денний і нічний періоди;
- швидкість та величина ранкового підйому САТ і ДАТ, а також добовий індекс за допомогою яких можна було оцінити порушення циркадного ритму.

Протягом періоду моніторингу пацієнтам рекомендували вести щоденник самоспостереження, у якому фіксували основні суб'єктивні відчуття (головний біль, запаморочення, серцебиття, задишку, епізоди слабкості), рівень фізичної активності, періоди сну та неспанья, а також час прийому медикаментів. Дані щоденника використовували для кореляції змін АТ з клінічними симптомами та поведінковими факторами під час добового моніторингу [153, 167].

Електрокардіографічне дослідження проводили за стандартною методикою [167] у 12 відведеннях з використанням електрокардіографа «Неасо 300G» (Китай). Запис ЕКГ здійснювали при швидкості розгортки 50 мм/с, що забезпечувало коректне визначення часових параметрів електричної активності серця.

Під час аналізу електрокардіограм оцінювали характер і регулярність серцевого ритму, визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС), а також вимірювали тривалість інтервалів PQ і QT (у мілісекундах). З метою стандартизації оцінки інтервалу QT з урахуванням частоти серцевих скорочень виконували його корекцію (QTc).

Корекцію інтервалу QT за формулою Базетта застосовували у пацієнтів із нормальною або помірно зміненою частотою серцевих скорочень (ЧСС у межах 60–90 уд/хв):

$$QT_{c\text{ Bazett}} = \frac{QT}{\sqrt{RR}},$$

де QT — тривалість інтервалу QT (с), RR — тривалість інтервалу між двома послідовними зубцями R (с).

У випадках тахікардії або брадикардії, коли формула Базетта може призводити до переоцінки або недооцінки тривалості QT_c, для підвищення точності розрахунків застосовували формулу Фредеріка (Fridericia):

$$QT_{c\text{ Fridericia}} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}.$$

Застосування обох формул дозволяло мінімізувати вплив частоти серцевих скорочень на результати та забезпечити більш коректну інтерпретацію тривалості інтервалу QT у пацієнтів із різними варіантами серцевого ритму.

Крім того, проводили аналіз порушень внутрішньосерцевої провідності, включаючи атріовентрикулярні та внутрішньошлуночкові блокади, а також оцінювали зміни процесів реполяризації міокарда за характеристиками сегмента ST і зубця T. Сукупна оцінка ЕКГ-показників використовувалась для комплексної характеристики електрофізіологічного стану міокарда та виявлення супутніх серцево-судинних змін.

Для оцінки впливу бронходилататорної терапії на серцевий ритм і внутрішньосерцеву провідність проводили холтерівське моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ) у стандартному 3-канальному режимі тривалістю 24 години з використанням апарата «ВІ6600-3» («Неасо», Велика Британія). Дослідження виконували до початку лікування та через 3 місяці терапії. У ході аналізу оцінювали середньодобову, середньоденну та

середньонічну ЧСС, частоту шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол (ЕС), а також наявність епізодів пароксизмальної тахікардії та порушень атріовентрикулярної провідності [167—170].

Моніторування здійснювали у модифікованих біполярних відведеннях CM_1 , CM_5 та Y . У відведенні CM_1 позитивний електрод розміщували в проєкції грудного відведення V_1 , негативний — у лівій підключичній ділянці, що дозволяло якісно візуалізувати передсердну електричну активність. У відведенні CM_5 позитивний електрод розміщували в позиції грудного відведення V_5 стандартної ЕКГ, негативний — у підключичній ділянці справа, що забезпечувало оптимальну реєстрацію зубця R та аналіз порушень ритму. У відведенні Y позитивний електрод фіксували у другому міжребер'ї зліва по парастернальній лінії, негативний — у ділянці мечоподібного відростка. Перед накладанням електродів проводили підготовку шкіри (видалення волосяного покриву та обробку 70 % розчином етилового спирту) з метою зменшення шкірного опору та підвищення якості сигналу. Для реєстрації ЕКГ застосовували одноразові електроди Skintact F-55 (Skintact) [167, 168, 170].

Для оцінки структурно-функціональних параметрів лівих і правих відділів серця проводили ДЕхо-КГ на апараті «LOGIQ 9» («General Electric», США) за загальноприйнятою методикою [171]. У двомірному В-режимі з парастернального доступу визначали передньо-задній (ПЗР) ЛП, кінцево-систолічний розмір (КСР) та кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, товщину задньої стінки (ТЗС), ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП); з апікального чотирикамерного доступу оцінювали КДР ПШ та площу правого передсердя (ПП).

Масу міокарда (ММ) ЛШ розраховували за формулою Devereux [168].:

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 \times \{1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗС ЛШ} + \text{ТМШП})^3 - (\text{КДР})^3]\} + 0,6.$$

Індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) визначали шляхом нормалізації ММ ЛШ до площі поверхні тіла:

$$\text{ІММ ЛШ} = \frac{\text{ММ ЛШ}}{\text{площа поверхні тіла}}.$$

Гіпертрофію міокарда ЛШ діагностували при значенні ІММ ЛШ більше 115 г/м^2 у чоловіків та 95 г/м^2 – у жінок [152].

Оцінку систолічної функції ЛШ проводили за визначенням фракції викиду ЛШ (ФВ ЛШ) за методикою Сімпсона [171]. Для цього визначали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ та розраховували за формулою:

$$\text{ФВ ЛШ} = \frac{\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}}{\text{КДО ЛШ}} \times 100\%.$$

Оцінку систолічної функції ПШ проводили за визначенням TAPSE в одновимірному режимі з верхівкової чотирикамерної проєкції у місці з'єднання вільної стінки ПШ з передньою стулкою трикуспідального клапана.

Дослідження діастолічної функції обох шлуночків проводили за вимірюванням трансмітрального або транстрикуспідального потоку з використанням режиму імпульсно-хвильового доплера. Оцінювали співвідношення максимальної швидкості кровотоку під час раннього діастолічного наповнення (E) до максимальної швидкості потоку під час передсердної систоли (A) для обох шлуночків, визначали час сповільнення раннього діастолічного наповнення (*англ.* – Deceleration Time (DecT)) та час ізовольюмічного розслаблення (*англ.* – Isovolumetric Relaxation Time (IVRT)) ЛШ [171].

Оцінку наявності легеневої гіпертензії (ЛГ) проводили відповідно до чинних національних та міжнародних рекомендацій [172–174]. Ключовим ехокардіографічним критерієм слугувала максимальна пікова швидкість трикуспідальної регургітації (TR), яку визначали методом безперервної доплерографії з верхівкової позиції. У випадках, коли значення цього показника перевищувало $3,4 \text{ м/с}$, імовірність легеневої гіпертензії розцінювали як високу незалежно від наявності інших ехокардіографічних ознак. При реєстрації швидкості TR в діапазоні $2,9\text{--}3,4 \text{ м/с}$ вірогідність ЛГ

тракували як високу за умови наявності додаткових ехокардіографічних маркерів або як проміжну — за їх відсутності. У разі, коли максимальна швидкість ТР була меншою за 2,8 м/с або не визначалася, подальшу оцінку проводили з урахуванням альтернативних ехокардіографічних параметрів; за умови їх відповідності референтним значенням імовірність ЛГ вважали низькою.

На наступному етапі аналізували додаткові ехокардіографічні показники, що можуть вказувати на підвищений тиск у легеневій артерії (ЛА). До них відносили збільшення співвідношення розмірів ПШ та ЛШ понад 1, підвищення індексу ексцентричності МШП більше 1, розширення стовбура ЛА понад 2,5 см, дилатацію нижньої порожнистої вени (НПВ) більше 2,1 см зі зниженням її інспіраторного колапсу, а також наявність перикардіального випоту. Останній діагностували за наявності чіткого діастолічного розходження листків перикарда позаду серця у парастернальних позиціях по довгій та короткій осях.

Систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) розраховували за формулою:

$$\text{СТЛА} = -2,8 * (\text{АТ/ЕТ}) + 2,4, \text{ мм рт. ст., де}$$

АТ – час прискорення кровотоку від початку вигнання з вихідного тракту ПШ до його вершини (мс);

ЕТ – тривалість вигнання кровотоку з ПШ (с).

Лікування хворих на ХОЗЛ. З метою реалізації однієї із задач нашого дослідження хворим на ХОЗЛ (GOLD II та III), які на момент включення у дослідження отримували монотерапію ХЛТД, було додатково призначено БАТД – олодатерол. Пацієнти були переведені на комбінований бронходилатативний інгаляційний препарат (тіотропію бромід моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлорид (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респімат® у вигляді двох інгаляційних доз 1 раз на добу.

Перед початком терапії всім пацієнтам проводили індивідуальний інструктаж щодо правильної техніки використання інгалятора Респімат®, а також контролювали дотримання режиму інгаляційної терапії протягом періоду спостереження. Ефективність та кардіологічну безпечність терапії оцінювали через один та три місяць лікування.

Статистична обробка результатів досліджень. Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний №AJAR909E415822FA), «MedCalc Version 16.4.3» (пробна версія) та «GraphPad Prism 10.6.0» (пробна версія).

Визначення репрезентативного обсягу групи контролю проводили за формулою F. Lopez-Jimenez та співавт. [175].

Перевірка нормального розподілу кількісних показників проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка, гіпотези про рівність дисперсій – за тестом Левена. Основні статистичні характеристики включали: кількість спостережень (n), медіану (Me), верхні та нижні квартилі (25%; 75%), стандартне відхилення (SD). Для порівняння кількісних ознак у пов'язаних вибірках з ненормальним розподілом використовувався критерій Вілкоксона (W), у непов'язаних вибірках – критерій Манна-Уїтні (U) або Краскела-Уолліса (при виявленні достовірної різниці за цим критерієм застосовували апостеріорний тест Дана, щоб визначити, між якими саме медіанами була достовірною різниця). Для непов'язаних вибірок з якісними ознаками використовували критерій відповідності χ^2 (Хі-квадрат) Пірсона, включаючи й поправку Йейтса при значеннях показника, близьких до 0 або 100, і критерій Мак-Немара для повторних вимірів.

Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$, тенденцію змін вказували в діапазоні $0,050 < p < 0,100$ [176, 177].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ДАНІ ТА ДОБОВИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ І ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

На сьогодні вже доведено, що коморбідний перебіг ХОЗЛ і ГХ супроводжується складними порушеннями нейрогуморальної регуляції серцево-судинної та дихальної систем, що зумовлює особливості формування добового профілю АТ та підвищує ризик серцево-судинних ускладнень [22 – 25, 135, 178, 179]. Механізмом порушення контролю АТ у хворих з тривалим перебігом ХОЗЛ може бути хронічна гіпоксемія, гіперкапнія, а також активація симпатoadреналової системи можуть призводити до порушень контролю АТ, які не завжди виявляються під час стандартного офісного вимірювання [22 – 25].

Тому у цієї категорії хворих ДМАТ набуває особливої діагностичної цінності, оскільки при його застосуванні можна визначити не лише середні рівні САТ і ДАТ, але й варіабельність цих показників, ІЧ гіпертензії, зокрема ступінь зниження АТ вночі та ступінь підвищення АТ вранці. Цінність врахування цих параметрів полягає ще й в тому, що вони визнані незалежними предикторами серцево-судинного ризику, особливо у пацієнтів із коморбідною патологією [22 – 25].

З іншого боку, вибір інгаляційна терапія ХОЗЛ, зокрема застосування інгаляційних кортикостероїдів та/або ХЛТД, може викликати системні ефекти, що відображається на показниках кардіогемодинаміки та добового профілю АТ. Однак, дані щодо характеру цих змін залежно від ступеня бронхообструкції та виду базисної терапії, залишаються суперечливими та недостатньо вивченими.

У зв'язку з вище зазначеним нами був проведений комплексний аналіз офісного та добового АТ у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ залежно від

тяжкості бронхообструкції та інгаляційної терапії, яку використовували пацієнти.

3.1 Клініко-анамнестичні дані у хворих на ХОЗЛ і ГХ.

Важливою складовою клінічної оцінки хворих на ХОЗЛ із коморбідною гіпертонічною хворобою є аналіз клініко-анамнестичних даних, що дозволяє уточнити характер симптомів і їх можливий зв'язок із порушеннями кардіореспіраторної взаємодії та регуляції АТ.

Виразність задишки за шкалою mMRC в цілому по групі коливалася від 1 до 3 балів і становила в середньому 2 (1; 2) бала, різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Клінічна оцінка скарг хворих на ХОЗЛ і ГХ

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених				p
		1 (n = 34)	2 (n = 23)	3 (n = 29)	4 (n = 40)	
1.	Виразність задишки за mMRC (бали), Me (25%; 75%)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (2; 3)	0,181
2.	Виразність симптомів за ТОХ (бали), Me (25%; 75%)	12 (10; 14)	13 (11; 15)	14 (11; 16)	15 (11; 16)	0,314
3.	Виразність кашлю за В.М.Савченком, бали, Me (25%; 75%)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (2; 3)	0,796

Продовж. табл. 3.1

4.	Кількість мокротиння за В.М.Савченком, бали, Ме (25%; 75%)	1 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 3)	0,095
5.	Кількість хворих із слабкістю та підвищеною втомлюваністю, абс. (%)	7 (20,6)	4 (17,4)	5 (17,2)	11 (27,0)	0,723
6.	Кількість хворих із набряками нижніх кінцівок, абс. (%)	1 (2,9)	2 (8,7)	3 (10,3)	6 (15,0)	0,370

За опитувальником ТОХ усі (100%) пацієнтів мали виразну симптоматику (більше 10 балів), різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$) (див. табл. 3.1). Кашель помірного ступеня виразності (2 (1; 2) бали) турбував 100% пацієнтів; він був переважно з виділенням невеликої або помірної кількості мокротиння (2 (1; 2) бали) без достовірної різниці між підгрупами ($p > 0,05$) (див. табл. 3.1).

Майже кожен четвертий-п'ятий хворий (27 (21,4%) із 126) основної групи скаржився на слабкість та підвищену втомлюваність), різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$). Скарги на набряки нижніх кінцівок реєструвалися відносно рідко (у 12 (9,5%) із 126) та без статистично значущих відмінностей між підгрупами ($p > 0,05$), що узгоджується зі стабільним перебігом ГХ у обстежених хворих (див. табл. 3.1).

Щодо аналізу анамнестичних даних, найменша тривалість ХОЗЛ була зафіксована у підгрупі 1, а найбільша – у підгрупі 4 ($p < 0,05$), що відображає прогресуючий характер перебігу ХОЗЛ зі зростанням ступеня бронхообструкції та тяжкості захворювання (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Анамнестичні дані хворих на ХОЗЛ і ГХ

№ з/п	Показники	Підгрупи обстежених				р
		1 (n = 34)	2 (n = 23)	3 (n = 29)	4 (n = 40)	
1.	Тривалість ХОЗЛ (роки), Ме (25%; 75%)	9 (5; 11)	11 (10; 14)	12 (10; 14)	14 (11; 16)	0,036
2.	Тривалість ГХ (роки), Ме (25%; 75%)	8 (4; 11)	8 (5; 13)	9 (5; 13)	8 (6; 14)	0,369
3.	Вік встановлення ГХ абс. (%): - до 40 років - 40–49 років - 50–59 років - 60 і більше років	0 2 (5,9) 31 (91,2) 1 (2,9)	0 3 (13,0) 19 (82,6) 0	1 (3,4) 1 (3,4) 25 (86,2) 2 (6,9)	0 4 (10,0) 34 (85,0) 2 (5,0)	0,730
4.	Відношення до куріння, абс. (%): - активний курець - экс-курець	24 (70,6) 10 (21,7)	18 (78,3) 5 (21,7)	18 (62,1) 11 (37,9)	19 (47,5) 21 (52,5)	0,048
5.	Індекс «пачка/рік» серед активних та экс-курців, Ме (25%; 75%)	15 (13; 19)	25 (18; 38)	29 (17; 39)	30 (18; 42)	0,025

Продовж. табл. 3.2

6.	ІМТ, кг/м ² , Me (25%; 75%)	26,8 (24,0; 31,2)	26,0 (25,6; 31,9)	27,5 (24,5; 32,0)	27,9 (23,5; 29,4)	0,870
7.	ЧСС, уд/хв, Me (25%; 75%)	70 (60; 79)	74 (58; 78)	72 (59; 80)	69 (57; 77)	0,240
8.	Рівень SpO ₂ , %, Me (25%; 75%)	98 (97; 99)	98 (96; 99)	97 (96; 99)	97 (96; 98)	0,459
9.	Пройдена відстань за 6-ХТХ, м, Me (25%; 75%)	385 (350; 445)	345 (335; 440)	353 (330; 430)	330 (300; 390)	0,038

Тривалість ГХ коливалася в межах 8-9 років і суттєво не відрізнялася між підгрупами ($p > 0,05$), при цьому у всіх обстежених хворих вона була меншою порівняно з тривалістю ХОЗЛ (див. табл. 3.2). Додатково був проведений аналіз віку первинного встановлення діагнозу ГХ, нами було встановлено, що ГХ була діагностована у віці 50–59 років у переважній більшості пацієнтів у всіх підгрупах. Частка хворих з раннім дебютом ГХ (до 40 років) була мінімальною або відсутньою, тоді як встановлення діагнозу у віці 60 років і старше траплялося рідко і не мало статистично значущих міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$) (див. табл. 3.2).

Отримані дані свідчать про те, що у більшості пацієнтів ГХ формувалася на тлі тривало існуючої бронхообструкції, що має принципове значення для подальшої інтерпретації порушень добового профілю АТ та особливостей кардіореспіраторної взаємодії у цієї категорії хворих.

Щодо відношення до куріння, нами було встановлено достовірні міжгрупові відмінності ($p < 0,05$): найбільша частка активних курців спостерігалася у підгрупах 1, 2 та 3, тоді як у підгрупі 4 частка активних курців була найменшою, даний факт може відображати у останніх вимушену відмову від куріння у зв'язку з тяжчим перебігом ХОЗЛ (див. табл. 3. 2).

При аналізі антропометричних показників нами було встановлено, що більшість обережних хворих (75 (59,5%) із 126) мали надлишкову масу тіла при розрахунку ІМТ, кожен четвертий-п'ятий мав або ожиріння І ст., або нормальну масу тіла (у 28 (22,2%) та 23 (18,3%) осіб відповідно). Достовірної різниці між підгрупами виявлено не було ($p < 0,05$) (див. табл. 3.2).

Медіани значень ЧСС у стані спокою не мали статистично значущих відмінностей між підгрупами ($p > 0,05$) і перебували в межах фізіологічних значень у всіх обстежених (див. табл. 3.2)

Стосовно виразності гіпоксії, рівень SpO_2 у всіх обстежених хворих був вище 95% без достовірної різниці між підгрупами, що може свідчити про достатні компенсаторні можливості респіраторної системи, не дивлячись на тривалу бронхообструкції. Втім, найбільша пройдена відстань за 6-ХТХ відімчалася у хворих підгрупи 1, а найменша – у підгрупі 4, що може свідчить про прогресуюче обмеження фізичної працездатності у міру наростання бронхообструкції, а також можливе залучення серцево-судинної системи (див. табл. 3.2).

Збережені рівні сатурації у стані спокою та зниження толерантності до фізичного навантаження підкреслюють обмеженість рутинних клінічних показників для оцінки кардіореспіраторного статусу. У зв'язку з цим подальший аналіз був спрямований на оцінку показників офісного та добового моніторингу АТ як одних із ключових можливих гемодинамічних порушень у хворих на ХОЗЛ і ГХ.

3.2. Добовий профіль АТ у хворих на ХОЗЛ і ГХ

При аналізі рівнів офісного АТ було встановлено, що у всіх обстежених нами хворих були досягнуті цільові рівні САТ (для офісного вимірювання цільовий рівень становить < 140 мм рт. ст. [153]): у підгрупі 1 медіана становила 125 (116; 130) мм рт.ст., у підгрупі 2 – 127 (121; 129) мм рт.ст., у

підгрупі 3 – 123 (116; 127) мм рт.ст., у підгрупі 4 – 123 (117; 127) мм рт.ст., достовірної різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$) (рис. 3.1).

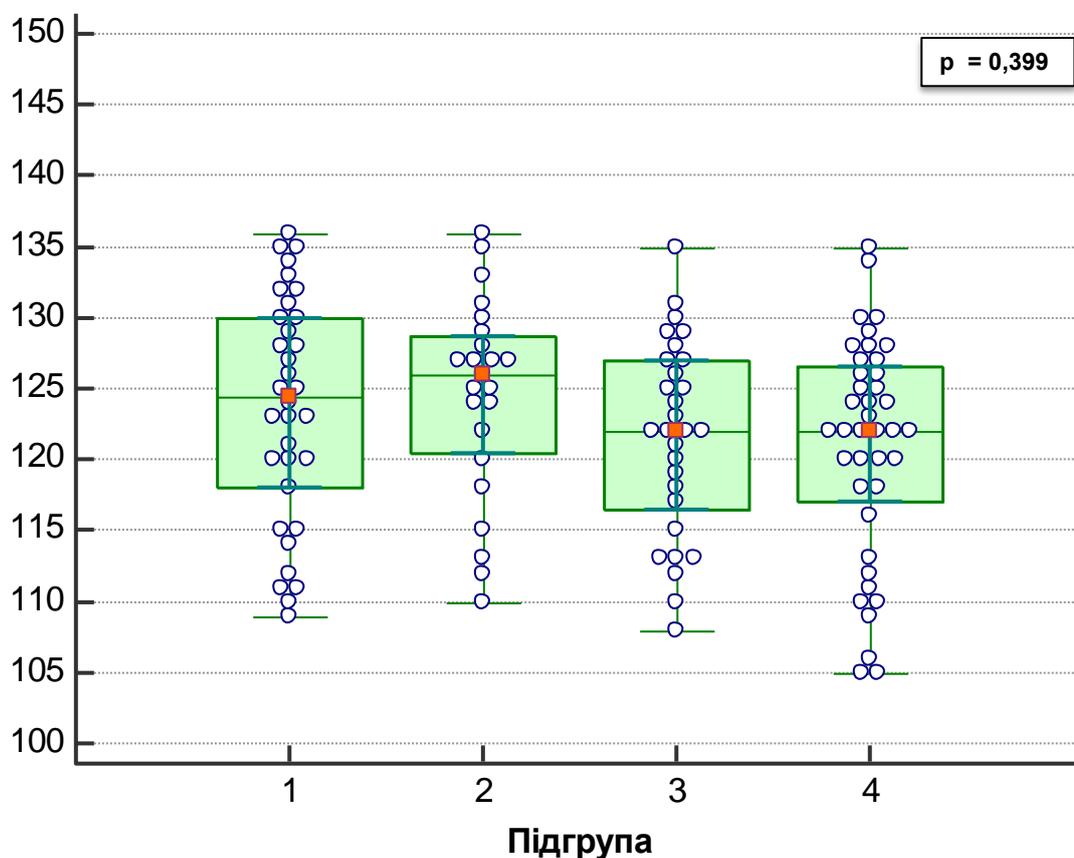


Рис. 3.1. Рівні САТ за даними офісного вимірювання у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ.

П р и м і т к а . p – між підгрупами за критерієм Крускала-Уолеса.

Рівні ДАТ при офісному вимірюванні також досягали цільових значень (< 90 мм рт. ст. [153]): у підгрупі 1 медіана становила 76 (72; 80) мм рт.ст., у підгрупі 2 – 76 (70; 78) мм рт.ст., у підгрупі 3 – 76 (74; 81) мм рт.ст., у підгрупі 4 – 76 (74; 81) мм рт.ст., достовірної різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$) (рис. 3.2).

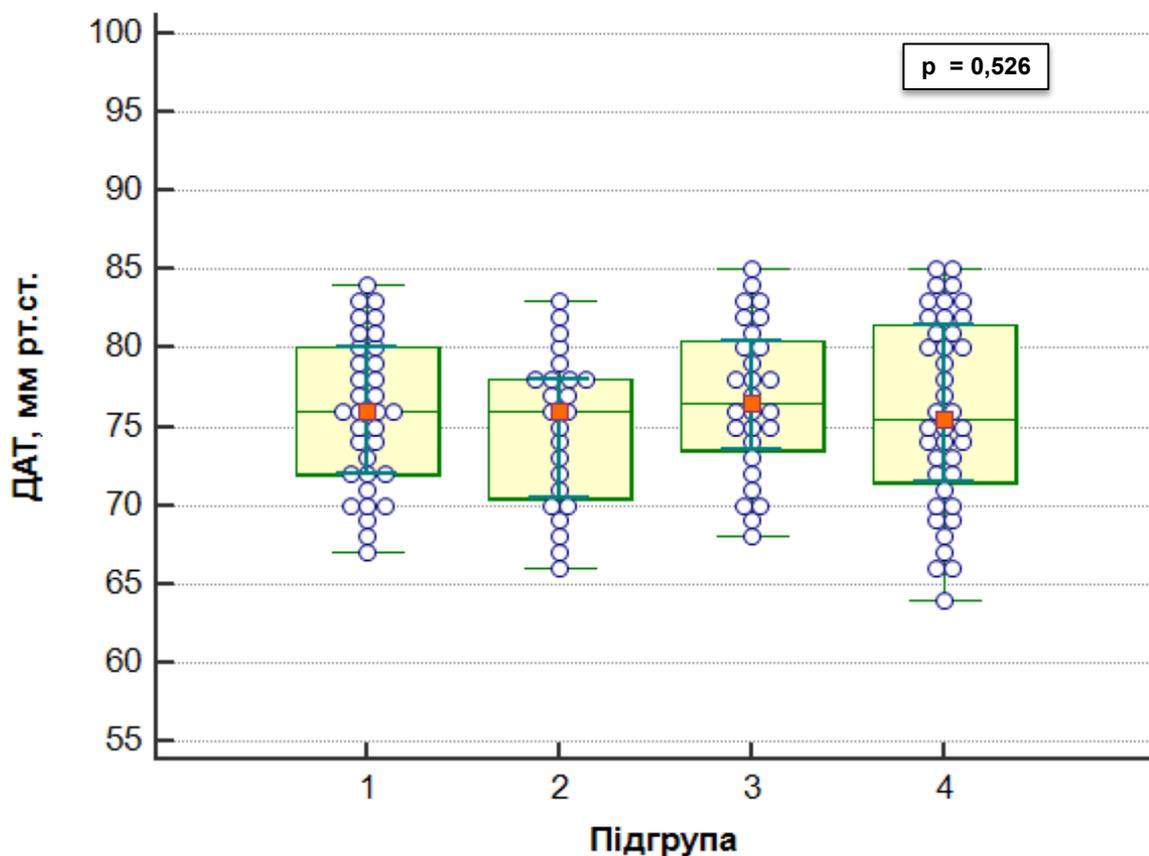


Рис. 3.2. Рівні ДТАТ за даними офісного вимірювання у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ.

П р и м і т к а. p – між підгрупами за критерієм Крускала-Уолеса.

Натомість при аналізі даних ДМАТ виявилось, що у переважної більшості хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ (у 79 осіб із 126 (62,7%)) не вдалося досягти цільових рівнів АТ (для ДМАТ – < 130/80 мм рт. ст. [153]). Із них у 15 (18,9%) хворих реєструвалися зміни лише вдень, у 48 (60,8%) хворих – лише вночі, у 16 (20,3%) хворих – і вдень, і вночі. Денні порушення найчастіше стосувалися підвищення ІЧ САТ (у 10 (32,3%) із 31 осіб), рідше – змін ІЧ ДАТ (у 7 (22,6%) із 31 осіб). Нічні порушення найчастіше стосувалися ІЧ САТ (у 32 (50,0%) із 64 осіб), ІЧ ДАТ (у 23 (35,9%) із 64 осіб), а також швидкості ранкового підйому як САТ, так і ДАТ (у 12 (18,8%) та 9 (14,1%) осіб відповідно).

При аналізі по підгрупах нами було виявлено, що часта порушень добового профілю АТ була різною (рис 3.3). Враховуючи можливий потенційний впливом як тяжкості бронхообструкції, так і складу інгаляційної терапії на механізми регуляції АТ, було проведено додатковий підгруповий аналіз. Він включав окрему оцінку показників ДМАТ залежно від ступеня бронхообструкції (підгрупи 1 та 3), а також від застосування ІКС-вмісних та не-ІКС інгаляційних схем лікування (підгрупи 2 та 3), що дозволило більш детально охарактеризувати патерни порушень добового профілю АТ. Окрему увагу в подальшому аналізі було приділено пацієнтам з дуже тяжкою бронхообструкцією (підгрупа 4), які отримували потрійну інгаляційну терапію (ІКС, БАДТ та ХЛТД), оскільки поєднання максимальної виразності бронхообструкції та інтенсивного медикаментозного впливу могло формувати специфічний варіант добових гемодинамічних порушень.

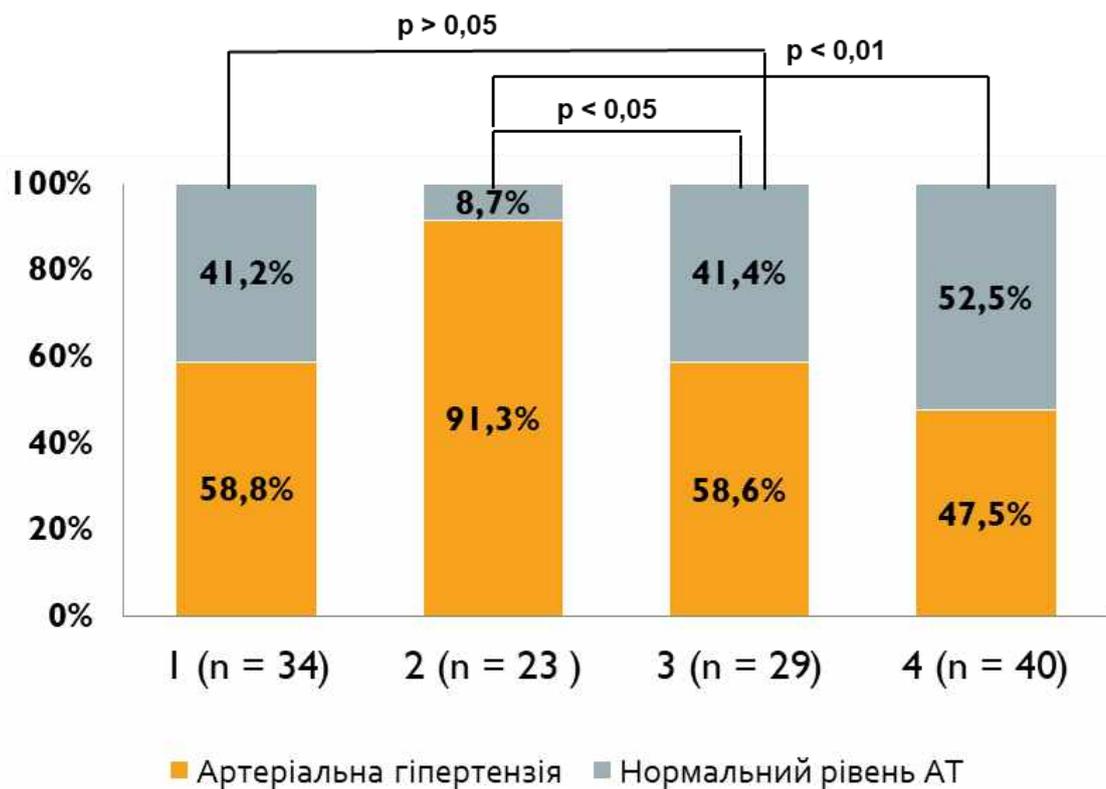


Рис. 3.3. Частота виявлення підвищеного рівня АТ за даними ДМАТ у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ.

П р и м і т к а. р – між підгрупами за Хі-квадратом.

У підгрупах 1 та 3 частота порушень показників добового профілю АТ була практично однаковою ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність визначального впливу лише ступеня бронхообструкції на формування добових порушень АТ за умов монотерапії ХЛТД (див. рис. 3.3).

Натомість, при порівнянні підгруп 2 та 3 частота порушень добового профілю АТ була достовірно вищою у пацієнтів, які отримували ІКС-вмісні схеми лікування ($p < 0,05$). Це вказує, що застосування ІКС може асоціюватися з додатковими змінами механізмів добової регуляції АТ, які негативно впливають на добову регуляцію АТ у коморбідних хворих (ХОЗЛ і ГХ) (див. рис. 3.3).

У підгрупі 4 були більшість пацієнтів мали нормальний добовий профіль, хоча бронхообструкція та найбільш інтенсивне медикаментозне лікування ХОЗЛ, що дозволило нам припустити про можливі інші механізми кардіогемодинамічної адаптації (подальший аналіз наведено у розділі 4).

Для подальшого аналізу характеристик добового профілю АТ були відібрані результати ДМАТ лише хворих з підвищеними рівнями АТ – усього 79 осіб: 20 (25,3%) осіб – із підгрупи 1, 21 (26,5%) особа – із підгрупи 2, 19 (24,1%) осіб – із підгрупи 3 та 19 (24,1%) осіб – із підгрупи 4.

У підгрупах 1 та 3 середні показники як САТ, так і ДАТ в активний період доби (вдень) та їх варіабельності були співставними ($p > 0,05$). Аналогічна тенденція відімчалася за цими показниками і в нічний час: рівні САТ, ДАТ та їх варіабельності не відрізнялися у підгрупах ($p > 0,05$). Кількість епізодів підвищеного АТ, що було оцінено за показниками ІЧ САТ та ІЧ ДАТ, в активний період доби (вдень) у підгрупах не виходила за межі референтних значень, тоді як у нічний час в підгрупі 1 ці показники були достовірно нижчими, аніж у підгрупах 3 ($p < 0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Рівні середніх значень, варіабельності та ІЧ САТ та ДАТ за даними
ДМАТ у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ,
Ме (25%; 75%)**

№ з/п	Показники	Референтні значення	Підгрупи				p
			1 (n = 20)	2 (n = 21)	3 (n = 19)	4 (n = 19)	
1.	Середня величина САТ (день), мм рт. ст.	≤ 135	126 (119; 145)	132 (123; 139)	128 (124; 143)	134 (122; 139)	0,745
2.	Варіабельність САТ (день), мм рт. ст.	< 15	10 (8; 12)	11 (8; 12)	9 (8; 13)	12 (7; 14)	0,569
3.	Середня величина САТ (ніч), мм рт. ст.	≤ 120	110 (105; 123)	114 (104; 125)	109 (106; 122)	115 (109; 131)	0,645
4.	Варіабельність САТ (ніч), мм рт. ст.	< 15	10 (7; 12)	10 (7; 11)	14 (13; 17)*□	16 (12; 18)	0,042
5.	Середня величина ДАТ (день), мм рт. ст.	≤ 85	70 (65; 73)	75 (63; 89)	67 (62; 76)	74 (64; 93)	0,095
6.	Варіабельність ДАТ (день), мм рт. ст.	< 14	9 (6; 11)	10 (8; 12)	10 (7; 12)	9 (8; 13)	0,745
7.	Середня величина ДАТ (ніч), мм рт. ст.	≤ 70	60 (51; 69)	67 (57; 79)	63 (53; 71)	68 (59; 76)	0,048

Продовж. табл. 3.3

8.	Варіабельність ДАТ (ніч), мм рт. ст.	< 12	8 (5; 10)	9 (8; 11)	13 (10; 15)* \square	13 (10; 16)	0,039
9.	ІЧ САТ (день), %	< 25	15,4 (9,2; 29,4)	22,6 (15,7; 37,5)	23,7 (11,8; 33,3)	21,5 (8,5; 37,6)	0,101
10.	ІЧ САТ (ніч), %	< 25	27,4 (13,7; 36,6)	46,7 (22,1; 61,2)	34,9* (16,8; 49,8)	44,5 (19,5; 55,9)	0,021
11.	ІЧ ДАТ (день), %	< 15	7,4 (5,9; 10,3)	10,9 (5,7; 13,6)	11,9 (7,2; 17,4)	10,1 (8,8; 16,9)	0,084
12.	ІЧ ДАТ (ніч), %	< 15	23,5 (10,1; 37,9)	44,1 (22,1; 59,8)	33,8* (17,7; 47,4)	45,1 (26,4; 69,9)	0,022

П р и м і т к и:

1. p – між підгрупами за критерієм Крускала-Уолеса;
2. \square – $p_{1-3} < 0,05$ між підгрупами за апостеріорним тестом Дана;
3. * – $p_{2-3} < 0,05$ між підгрупами за апостеріорним тестом Дана.

При порівнянні показників ДМАТ у підгрупах 2 та 3 середні показники як САТ, так і ДАТ в активний період доби (вдень) у підгрупах хворих були співставними ($p > 0,05$), натомість у нічний час доби середня величина ДАТ у підгрупі 2 була статистично достовірно вищою, аніж у підгрупі 3 ($p < 0,05$) (див. табл. 3.3).

ІЧ САТ та ІЧ ДАТ в активний період доби (вдень) у підгрупах 2 та 3 була аналогічною і не виходила за межі референтних значень, тоді як у нічний час в підгрупі 3 ці показники були достовірно вищими, аніж у підгрупі 2 ($p < 0,05$) (див. табл. 3.3).

У підгрупі 4 порушення добового профілю стосувалися переважно підвищеної варіабельності ДАТ, ІЧ САТ та ІЧ ДАТ у нічний час (див. табл. 3.3).

Аналіз ранкового підйому САТ і ДАТ у пацієнтів із ХОЗЛ дозволяє не лише виявити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, але й оцінити ефективність лікування, включаючи антигіпертензивну та інгаляційну

терапію. У всіх підгрупах було зафіксовано підвищену швидкість ранкового підйому як САТ, так і ДАТ, що вказує на порушення добового ритму регуляції АТ. У підгрупах 1 та 3 вище зазначені показники були співставними, тоді як у підгрупі 2 швидкість ранкового підйому САТ була достовірно вище, аніж в підгрупі 3 ($p < 0,05$), що може свідчити про додаткове гіпертонічне навантаження ІКС при лікуванні цієї когорти хворих. У підгрупі 4 було зафіксовано підвищення швидкості ранкового підйому як САТ, так і ДАТ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Величина та швидкість ранкового підйому САТ і ДАТ за даними ДМАТ
у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ,
Me (25%; 75%)**

№ з/п	Показники	Референтні значення	Підгрупи				p
			1 (n = 20)	2 (n = 21)	3 (n = 19)	4 (n = 19)	
1.	Величина ранкового підйому САТ, мм рт.ст.	< 56	24 (13; 32)	28 (15; 35)	25 (14; 42)	30 (15; 48)	0,745
2.	Величина ранкового підйому ДАТ, мм рт.ст.	< 36	15 (9; 24)	14 (10; 27)	17 (10; 25)	16 (8; 28)	0,569

Продовж. табл. 3.4

3.	Швидкість ранкового підйому САТ, мм рт. ст./год	≤ 10	15 (5; 19)	17 (10; 26)	14 (8; 23)*	20 (12; 29)	0,645
4.	Швидкість ранкового підйому ДАТ, мм рт. ст./год	≤ 6	6 (4; 10)	8 (7; 16)	8 (6; 20)	11 (10; 18)	0,042

П р и м і т к и:

1. p – між підгрупами за критерієм Крускала-Уолеса;
2. * – $p_{2-3} < 0,05$ між підгрупами за апостеріорним тестом Дана.

Водночас величина ранкового підйому САТ та ДАТ не перевищувала референтних значень, незалежно від тяжкості вентиляційних порушень чи типу інгаляційної терапії ($p > 0,05$), що може бути ознакою часткового компенсаторного механізму регуляції симпатичної та парасимпатичної нервової системи (див. табл. 3.4).

Таким чином, якщо за даними офісного АТ у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ на тлі медикаментозної терапії останньої відмічалася стабілізація рівня АТ з досягненням цільових його значень, то за даними ДМАТ майже у 70% пацієнтів спостерігалися гемодинамічні порушення. При цьому якщо в активний період доби (вдень) гемодинамічний профіль у хворих був стабільним незалежно від ступеня бронхообструкції та виду медикаментозної терапії ХОЗЛ (ІКС та/або холінолітик тривалої дії), то в нічний час у хворих з тяжкою бронхообструкцією (III ступінь виразності за GOLD) суттєво посилювалася варіабельність АТ. Останнє може бути пов'язане з наростаючою гіперкапнією та гіпоксемією саме в нічні години, що, в свою чергу, впливає на активність симпатоадреналової системи. У хворих з нетяжкою бронхообструкцією (II ступінь виразності за GOLD)

варіабельність АТ не виходила за межі референтних значень, втім, у тих із них, що приймали ІКС (підгрупа 2), частіше реєструвалося посилене гіпертонічне навантаження, що може бути пов'язане із частковим системним ефектом ІКС.

При аналізі добового профілю АТ за ступенем нічного зниження САТ і ДАТ нами було встановлено, що нормальний циркадний тип АТ «dipper» спостерігався в цілому в 37,9% випадків – у 30 із 79 осіб. Патологічний циркадний тип як за САТ, так і ДАТ мала більшість обстежених нами хворих (49 із 79 осіб (62,1%)): домінуючими були гіпертензивні типи добового профілю АТ – «non-dipper» або «night-peaker» (за САТ – у 47 (95,9%) осіб; за ДАТ – у 44 (89,8%) осіб), тоді як надмірне зниження нічного АТ (тип «over-dipper») зустрічалося рідше (за САТ – у 2 (4,1%) осіб, за ДАТ – у 5 (10,2%) осіб) ($p < 0,05$).

У підгрупах 1 та 3 було встановлено практично рівномірний розподіл між фізіологічним («dipper») та патологічними циркадними типами як за САТ, так і за ДАТ. Близько половини пацієнтів у кожній із підгруп зберігали нормальний циркадний тип, тоді як в іншій половині реєструвалися різні варіанти його порушень («non-dipper», «night-peaker», рідше – «over-dipper») ($p > 0,05$) (рис. 3.4).

При порівнянні циркадних типів АТ у підгрупах 2 та 3 були виявлені суттєві відмінності: у підгрупі 2 достовірно переважали циркадні типи АТ «non-dipper» та «night-peaker» як за зниженням САТ, так і за зниженням ДАТ ($p < 0,05$) (див. рис. 3.4).

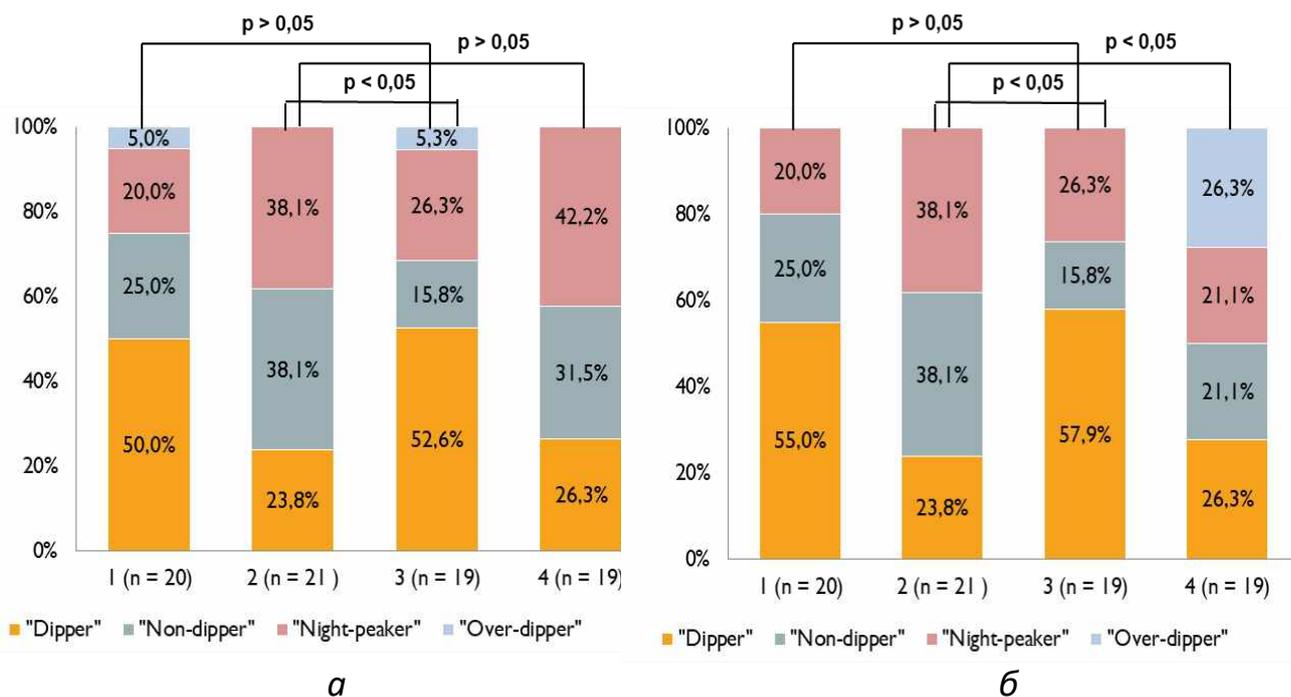


Рис. 3.4. Циркадні типи добового профілю АТ за даними ДМАТ у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ.

П р и м і т к и:

1. p – між підгрупами за Хі-квадратом;
2. а – циркадні типи добового профілю за зниженням САТ;
3. б – циркадні типи добового профілю за зниженням ДАТ.

У підгрупі 4, порівняно із підгрупою 2, циркадний тип за САТ мав майже аналогічну структуру – переважали гіпертензивні циркадні типи («non-dipper» або «night-peaker»). Проте, циркадний тип за ДАТ у дуже тяжких пацієнтів на ХОЗЛ із коморбідною ГХ мав певні відмінності: формування у кожного п'ятого хворого (26,3%) патологічного типу надмірного нічного зниження ДАТ («over-dipper»), що не було характерним для інших підгруп (див. рис. 3.4).

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ в структурі добового профілю АТ зустрічалися різні типи циркадного ритму. У пацієнтів, що приймали ІКС в якості планової терапії ХОЗЛ, частіше зустрічалися порушення добового профілю АТ («non-dipper» або «night-peaker»), що може

свідчити про системний вплив цих лікарських засобів і потребувати моніторингу рівня АТ не лише і не стільки в денний період часу, як уночі.

Отримані нами результати вказують на те, що порушення циркадної регуляції АТ є самостійним клінічно значущим чинником погіршення ЯЖ у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ. Це підкреслює доцільність рутинного застосування ДМАТ у цієї когорти хворих для своєчасного виявлення патологічних добових патернів, які мають не лише прогностичне, але й безпосереднє клінічне значення для оцінки перебігу ХОЗЛ та ефективності лікування.

3.3. Узагальнення результатів дослідження

Отримані нами дані свідчать про те, що у більшості хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ, незважаючи на досягнення цільових значень офісного АТ при прийомі планової медикаментозної терапії ГХ, за даними ДМАТ спостерігається недостатня контрольованість АТ, особливо в нічний період часу. Розбіжність між даними офісного та добового АТ вказує на необхідність рутинного проведення ДМАТ у даної категорії хворих, оскільки саме нічна гіпертензія й атипові циркадні патерни АТ асоціюються з підвищеним серцево-судинним ризиком.

Найвиразніші порушення добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ, зокрема підвищення нічних показників та посилення гіпертонічного навантаження, реєструється у пацієнтів, що отримують ІКС-вмісну терапію. Це узгоджується з літературними даними про можливий системний вплив ІКС, що сприяє підвищенню судинного тону, погіршенню метаболічних змін, а також порушенню регуляції добових ритмів [16 – 25].

Проведене нами клінічне дослідження розширює уявлення про потенційні кардіогемодинамічні наслідки інгаляційної медикаментозної терапії ХОЗЛ, зокрема за умов використання ІКС та/або холінолітиків тривалої дії.

У хворих із тяжкою бронхообструкцією (III ступінь за GOLG) спостерігається підвищення варіабельності АТ та індексів часу в нічний період доби. Ймовірно, це зумовлено посиленням гіпоксії та гіперкапнії у цієї когорти хворих, особливо вночі, що впливає на активність симпатoadреналової системи та призводить до порушення судинної реактивності.

Водночас, у хворих на ХОЗЛ з II ступенем бронхообструкції за GOLD, які отримують холінолітик тривалої дії, частіше реєструється фізіологічний тип циркадного профілю АТ – «dipper». Останнє, найбільш імовірно, обумовлено як кращою вентиляційною функцією легень, менш вираженим гіпоксичним впливом, так і більш збалансованою нейрогуморальною регуляцією.

Окремо слід відзначити пацієнтів із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV), які отримували потрібну інгаляційну терапію. Незважаючи на максимальну виразність бронхообструкції та інтенсивний медикаментозний вплив, у цієї когорти хворих частіше реєструється нормальний добовий профіль АТ за даними ДМАТ. Водночас детальний аналіз циркадного типу АТ виявив принципову особливість цієї підгрупи — дисоціацію регуляції систолічного та діастолічного АТ із формуванням патологічного типу надмірного нічного зниження ДАТ («over-dipper»), що не було характерним для інших підгруп. Такий феномен, ймовірно, відображає не компенсаторну нормалізацію гемодинаміки, а псевдонормалізацію добового профілю АТ, зумовлену глибокими порушеннями кардіореспіраторної взаємодії, виснаженням автономної регуляції та структурно-функціональними змінами серця і судин у хворих із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ. Отримані дані обґрунтовують необхідність окремого підходу до інтерпретації результатів ДМАТ у пацієнтів із дуже тяжкою обструкцією (GOLD IV) та стали підставою для подальшого аналізу структурно-функціональних змін серця у цій когорті хворих.

Таким чином, поєднання ХОЗЛ і ГХ потребує не лише персоніфікованого підходу до призначення інгаляційної терапії ХОЗЛ згідно зі ступенем бронхообструкції, а й урахування потенційного впливу цієї терапії на добовий профіль АТ. Відтак, проведення ДМАТ у цієї категорії хворих забезпечує своєчасну діагностику латентної неконтрольованості АТ, атипових циркадних патернів, а також дозволяє виокремити пацієнтів із високим ризиком розвитку серцево-судинних подій та вчасно відкоригувати медикаментозну терапію як ХОЗЛ, так і ГХ.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Konopkina L.I, Dziublyk Ya.O., Babets A.A., Shchudro O.O., Circadian blood pressure profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension on baseline therapy. *Medicni perspektivi*. 2025;30(3):152-161 DOI: 10.26641/2307-0404.2025.3.340759
2. Babets A. Evaluation of cardiovascular safety of patients with chronic obstructive lung disease using base therapy. *Resuscitation*. 2018;130(1): E72. AP103. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.07.145
3. Babets A, Konopkina L, Botvinikova L. Cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: 6th International Workshop on Lung Health: New approaches to respiratory diseases; 2019 Jan 17–19; Nice, France. Abstract Leaflet. p. 189.
4. Babets A, Konopkina L, Botvinikova L. The assessment of the cardiovascular comorbidity status in patients with COPD. In: 6th International Workshop on Lung Health: New approaches to respiratory diseases; 2019 Jan 17–19; Nice, France. Abstract Leaflet. p. 188.
5. Shchudro O., Konopkina L., Babets A. COPD and Hypertension: Does Inhalation Therapy Influence Blood Pressure Control? *Eur Respir J*. 2025;66(69): PA1407. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA1407

6. Shchudro O., Huba Yu. Konopkina L., Babets A. The influence of mental status disorders on compliance in COPD patients *Eur Respir J.* 2025;66(69):PA2583. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA2583

7. Sanina N, Pertseva T, Konopkina L, Turlyun I, Babets A. Obesity and COPD: more than just a comorbidity. *European Respiratory Journal.* 2025;66(Suppl 69):PA1557. DOI:10.1183/13993003.congress-2025.PA1557

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Поєднання ХОЗЛ і ГХ формує складний варіант кардіореспіраторної коморбідності, у межах якої клінічні та інструментальні прояви серцево-судинної патології можуть мати нетиповий характер. Особливо це стосується пацієнтів із тяжким та дуже тяжким перебігом ХОЗЛ, у яких на тлі прогресуючої бронхообструкції, хронічної гіпоксії та інтенсивної інгаляційної терапії відбувається багаторівнева перебудова системної та легеневої гемодинаміки [3 – 5].

У попередніх розділах було показано, що показники ДМАТ у хворих на ХОЗЛ і ГХ не завжди відображають реальний стан серцево-судинної регуляції, особливо у пацієнтів із дуже тяжким перебігом захворювання. Виявлення формально фізіологічного добового профілю АТ у частини таких хворих суперечить очікуваним патофізіологічним механізмам і потребує додаткового пояснення.

У зв'язку з цим виникла необхідність комплексної оцінки структурно-функціонального стану серця за даними ДЕхо-КГ з метою з'ясування ролі ремоделювання міокарда, порушень систолічної та діастолічної функції, а також залучення правих відділів серця у формуванні ДМАТ.

4.1. Структурно-функціональні зміни серця у пацієнтів на ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ

Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ХОЗЛ із клінічно стабільним (медикаментозно компенсованим) перебігом ГХ були виявлені у 84 (97,7%) із 86 обстежених. При цьому ізольовані зміни лівого шлуночка реєструвалися у 48 (55,8%) випадків, ізольовані зміни правого шлуночка — у

30 (34,9%) пацієнтів, тоді як поєднане ураження лівого та правого шлуночків спостерігалось у 6 (6,9%) випадків, що свідчить про системний характер кардіореспіраторного ремоделювання у цієї категорії хворих.

При подальшому аналізі структурних показників серця у всіх підгрупах переважали зміни, характерні для гіпертензивного типу ремоделювання, зокрема збільшення ТЗС ЛШ, ММ та ІММ ЛШ. При порівнянні підгруп 1 та 3, що різнилися ступенем бронхообструкції, а також підгруп 2 та 3, які відрізнялися складом інгаляційної терапії, значущих відмінностей за основними ехокардіографічними параметрами серця виявлено не було ($p > 0,05$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Структурно-функціональні показники серця за даними ДЕхо-КГ
у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) та ГХ**

Показники	Референтні значення	Підгрупи			p
		1 (n = 24)	2 (n = 23)	3 (n = 29)	
ПЗР ЛП, см	2,1–3,9	3,0 (2,5; 3,4)	3,5 (2,7; 3,5)	3,1 (2,7; 3,4)	0,342
Площа ЛП, см ²	8,8–23,4	16,9 (14,0; 19,4)	16,9 (15,2; 21,4)	17,0 (15,5; 20,3)	0,678
КСР ЛШ, см	3,1–3,7	3,6 (3,3; 3,7)	3,5 (3,2; 3,6)	3,7 (3,4; 3,8)	0,778
КДР ЛШ, см	4,8–5,5	5,2 (4,9; 5,2)	5,3 (5,0; 5,5)	5,3 (5,0; 5,4)	0,789
Площа ПП, см/м ²	≤ 1,8	1,5 (1,3; 1,7)	1,5 (1,3; 1,7)	1,5 (1,4; 1,6)	0,899

Продовж. табл. 4.1

КДР ЛШ, см	0,95–2,05	1,7 (1,5; 1,9)	1,8 (1,7; 1,9)	1,8 (1,6; 2,0)	0,823
КСО ЛШ, мл	20–50	47 (42; 48)	49 (42; 52)	47 (43; 49)	0,756
КДО ЛШ, мл	80–140	108 (99; 125)	109 (100; 133)	110 (101; 120)	0,123
ТЗС ЛШ, см	0,6–0,9	1,1 (0,9; 1,4)	1,2 (0,9; 1,4)	1,2 (1,0; 1,3)	0,429
ММ ЛШ, г	88–224	266 (220; 263)	270 (220; 283)	260 (232; 269)	0,098
ІММ ЛШ, г/м ²	≤115	138 (128; 140)	139 (120; 158)	133 (122; 142)	0,108
ФВ ЛШ, %	50–75	62 (58; 64)	62 (58; 65)	59 (55; 61)	0,084
Е/А ЛШ	1,0–1,6	0,8 (0,7; 1,0)	0,8 (0,6; 1,0)	0,7 (0,5; 0,8)	0,369
IVRT ЛШ, мс	60–90	96 (92; 99)	96 (90; 97)	94 (90; 110)	0,129
DecT ЛШ, мс	160–240	219 (210; 241)	235 (220; 250)	245 (229; 260)	0,088
TAPSE, см	> 1,7	2,1 (1,9; 2,2)	2,0 (1,9; 2,3)	1,9 (1,8; 2,1)	0,093
Е/А ПШ	0,8 – 2,1	0,8 (0,6; 1,2)	0,9 (0,7; 1,1)	0,8 (0,6; 0,9)	0,059

П р и м і т к а. р – між підгрупами за критерієм Крускала-Уолеса;

Отримані результати дозволяють припустити, що структурні зміни серця у хворих на ХОЗЛ (GOLD II та III) із клінічно стабільним (медикаментозно компенсованим) перебігом ГХ мають переважно гіпертензивний характер і формуються на тлі тривалого впливу підвищеного АТ, тоді як відмінності у тяжкості бронхообструкції та складу інгаляційної терапії не зумовлюють принципово різного структурного фенотипу ремоделювання серця у цієї когорти хворих.

При аналізі функціонального стану серця за даними ДЕхо-КГ встановлено, що функціональні порушення міокарда були виявлені практично у всіх хворих (у 84 (97,7%) із 86 осіб) на ХОЗЛ (GOLD II та III). У загальній структурі функціональних змін провідне місце посідала діастолічна дисфункція ЛШ, яка була зареєстрована майже у кожного другого хворого (у 48 (55,8 %) осіб); поєднана діастолічна дисфункція ЛШ та ПШ спостерігалася у кожного третього хворого (у 30 (34,9%) осіб); рідше зустрічалася ізольована діастолічна дисфункція правого шлуночка реєструвалася — у 6 осіб (6,9%), що підтверджує переважно вторинний характер ураження ПШ у структурі функціональних змін серця у хворих на ХОЗЛ (GOLD II та III) із супутньою ГХ. Систолічної дисфункції ПШ у жодного хворого виявлено не було.

Таким чином, загальна структура функціональних порушень серця характеризувалася домінуванням діастолічної дисфункції ЛШ з формуванням бівентрикулярних порушень у понад третини обстежених, що створює патофізіологічне підґрунтя для подальшого підгрупового аналізу залежно від тяжкості бронхообструкції та складу інгаляційної терапії.

При аналізі функціонального стану серця у підгрупах 1 та 3 нами було встановлено, що у підгрупі 1 переважала ізольована діастолічна дисфункція ЛШ, за переважно за рахунок подовження IVRT та зменшення співвідношенням Е/А (див. табл 4.1). Натомість у підгрупі 3 домінували порушення діастолічної функції ПШ (за рахунок зменшення співвідношення

Е/А ПШ (див. табл 4.1)), що відображає вплив прогресування бронхообструкції на функціональний стан правих відділів серця (рис. 4.1).

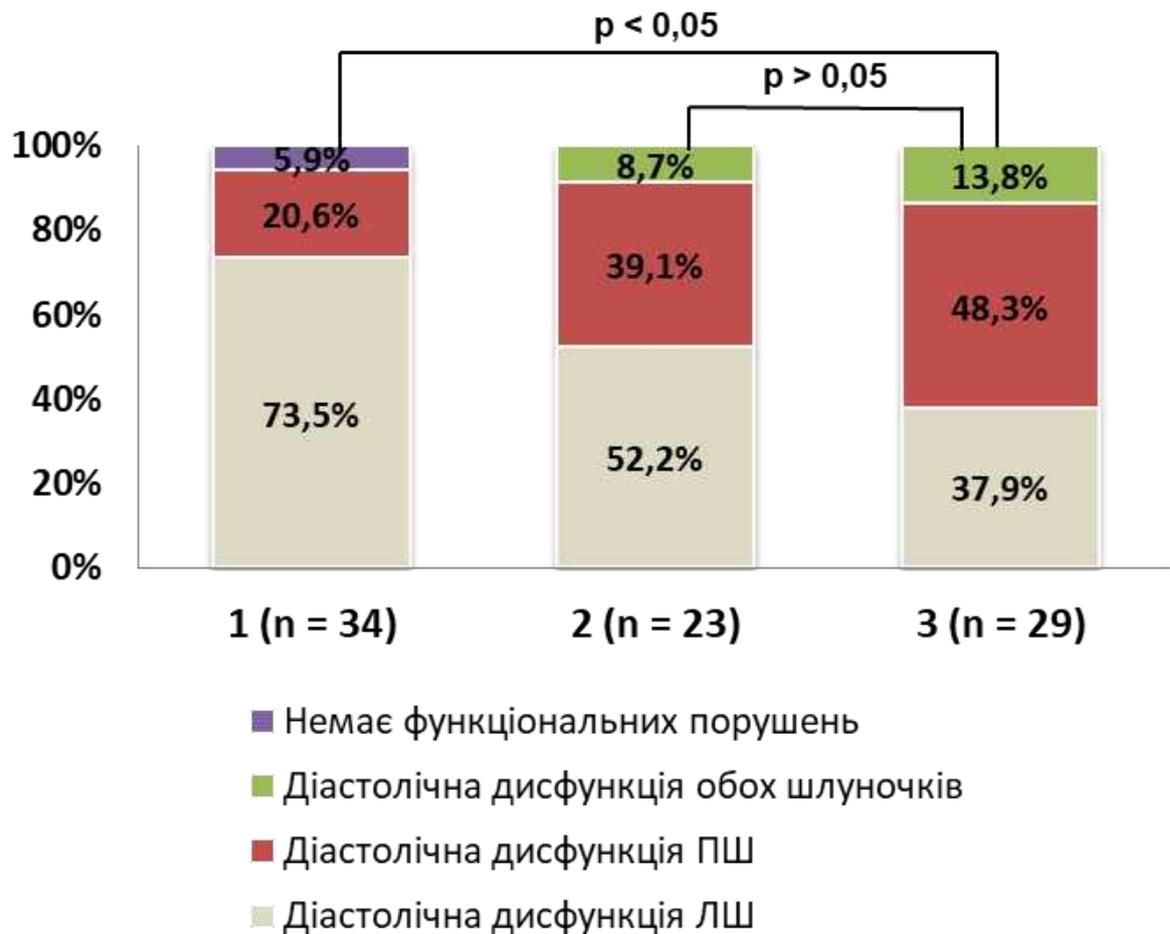


Рис. 4.1. Частота функціональних порушень серця за даними ДЕхо-КГ у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ.

П р и м і т к а. p – між підгрупами за Хі-квадратом.

У підгрупах 2 та 3 порушення діастолічної функції серця мали подібну структуру та частоту, без статистично значущих міжпідгрупових відмінностей ($p > 0,05$) (див. рис. 4.1).

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) із клінічно стабільним (медикаментозно компенсованим) перебігом ГХ функціональні порушення серця за даними ДЕхо-КГ були поширеними та реєструвалися у більшості обстежених пацієнтів. У загальній структурі порушень домінувала

діастолічна дисфункція ЛШ, водночас із прогресуванням бронхообструкції зростала частота діастолічної дисфункції ПШ та поєднаних бівентрикулярних порушень, тоді як склад інгаляційної терапії не мав достовірного впливу на ці показники.

4.2. Структурно-функціональні зміни серця у пацієнтів із дуже тяжкою бронхообструкцією ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ

Окрему увагу заслуговують пацієнти з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) та супутньою ГХ, з огляду на поєднання максимальної виразності бронхообструкції, високого кардіореспіраторного навантаження та застосування інтенсивної, потрійної інгаляційної терапії. Саме у цієї категорії хворих очікувані механізми формування порушень добового профілю АТ можуть відрізнятися від пацієнтів з менш тяжким виразністю бронхообструкції та потребують окремого аналізу структурно-функціонального стану серця.

Слід зазначити, що у розділі 3 нами було показано, що у пацієнтів на ХОЗЛ (GOLD III), які отримували ІКС-вмісну інгаляційну терапію, порушення добового профілю АТ були очікуваними з огляду на збережену нейрогуморальну активацію та можливий системний вплив ІКС. Виходячи з цього, у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, які отримували більш інтенсивну інгаляційну терапію, можна було б очікувати ще більшої частоти порушень ДМАТ.

Однак, отримані результати свідчать про протилежну тенденцію, що дозволило нам висунути гіпотезу про наявність у пацієнтів підгрупи 4 інших механізмів кардіогемодинамічної адаптації. Зокрема, більш сприятливі показники ДМАТ у цієї категорії хворих можуть бути зумовлені особливостями структурно-функціонального стану серця та реалізацією компенсаторних гемодинамічних механізмів, які потребують подальшого аналізу з використанням ехокардіографічних методів дослідження.

З метою подальшого з'ясування причин виявлених відмінностей у показниках ДМАТ нами було проведено додатковий внутрішньогруповий аналіз. Зокрема, підгрупу 4 було розподілено на дві підгрупи залежно від характеру добового профілю АТ: у підгрупу 4_н увійшли пацієнти із нормальними цифрами АТ (n = 21); у підгрупу 4_п – пацієнти із патологічними цифрами АТ (n = 19). Крім того, для порівняльного аналізу було включено пацієнтів із підгрупи 2 (n = 21), у яких за даними ДМАТ також реєструвалися порушення добового профілю АТ. Двоє пацієнтів із підгрупи 2, у яких показники ДМАТ відповідали нормальному типу, були виключені з подальшого аналізу з метою формування більш однорідної за гемодинамічними характеристиками групи порівняння (підгрупа 2_п).

За даними ДЕхо-КГ розміри лівого передсердя (ПЗР ЛП та площа ЛП) не мали відхилень від референтних значень, крім того, достовірної різниці між медіанами показників у підгрупах виявлено не було (p > 0,05) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Структурно-функціональні показники серця за даними ДЕхо-КГ
у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, IV) та ГХ**

№ з/п	Показники	Референтні значення	Підгрупи			p
			2 _п (n = 21)	4 _н (n = 21)	4 _п (n = 19)	
1.	ПЗР ЛП, см	2,1–3,9	3,4 (2,7; 3,5)	3,8 (2,9; 3,9)	3,7 (2,6; 3,9)	p ₁₋₂ = 0,098 p ₁₋₃ = 0,246 p ₂₋₃ = 0,899
2.	Площа ЛП, см ²	8,8–23,4	16,8 (15,1; 21,4)	17,6 (15,7; 22,9)	17,5 (15,5; 23,0)	p ₁₋₂ = 0,109 p ₁₋₃ = 0,100 p ₂₋₃ = 0,911

Продовж. табл. 4.2

3.	КСР ЛШ, см	3,1–3,7	3,5 (3,0; 3,6)	4,2 (3,6; 4,4)	3,7 (3,4; 4,0)	$p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} = 0,041$ $p_{2-3} = 0,094$
4.	КДР ЛШ, см	4,8–5,5	5,2 (4,9; 5,5)	5,9 (5,5; 6,2)	5,4 (5,2; 5,8)	$p_{1-2} = 0,019$ $p_{1-3} = 0,040$ $p_{2-3} = 0,101$
5.	Площа ПП, см/м ²	≤ 1,8	1,5 (1,3; 1,7)	1,8 (1,6; 1,9)	1,7 (1,5; 1,9)	$p_{1-2} = 0,019$ $p_{1-3} = 0,040$ $p_{2-3} = 0,101$
6.	КДР ПШ, см	0,95–2,05	1,8 (1,7; 1,9)	2,0 (1,9; 2,2)	1,9 (1,8; 2,0)	$p_{1-2} = 0,033$ $p_{1-3} = 0,083$ $p_{2-3} = 0,093$
7.	КСО ЛШ, мл	20–50	48 (42; 50)	67 (59; 79)	54 (49; 66)	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,026$ $p_{2-3} = 0,039$
8.	КДО ЛШ, мл	80–140	107 (100; 129)	147 (135; 159)	122 (119; 140)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,008$
9.	ТЗС ЛШ, см	0,6–0,9	1,2 (0,9; 1,4)	1,2 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,3)	$p_{1-2} = 0,486$ $p_{1-3} = 0,499$ $p_{2-3} = 0,978$
10.	ММ ЛШ, г	88–224	266 (220; 279)	276 (229; 295)	277 (231; 284)	$p_{1-2} = 0,020$ $p_{1-3} = 0,018$ $p_{2-3} = 0,556$
11.	ІММ ЛШ, г/м ²	≤ 115	135 (120; 148)	146 (130; 173)	148 (126; 165)	$p_{1-2} = 0,022$ $p_{1-3} = 0,020$ $p_{2-3} = 0,496$
12.	ФВ ЛШ, %	50–75	63 (58; 66)	52 (50; 55)	59 (55; 62)	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,031$ $p_{2-3} = 0,042$

Продовж. табл. 4.2

13.	Е/А ЛШ	1,0–1,6	0,8 (0,6; 1,0)	0,7 (0,7; 0,9)	0,8 (0,6; 1,1)	$p_{1-2} = 0,256$ $p_{1-3} = 0,987$ $p_{2-3} = 0,846$
14.	IVRT ЛШ, мс	60–90	95 (90; 97)	103 (98; 110)	98 (96; 104)	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,042$ $p_{2-3} = 0,049$
15.	DecT ЛШ, мс	160–240	230 (220; 247)	255 (236; 270)	237 (221; 255)	$p_{1-2} = 0,010$ $p_{1-3} = 0,098$ $p_{2-3} = 0,029$
16.	TAPSE, см	> 1,7	2,0 (1,9; 2,3)	1,8 (1,6; 1,9)	2,0 (1,8; 2,1)	$p_{1-2} = 0,038$ $p_{1-3} = 0,847$ $p_{2-3} = 0,044$
17	Е/А ПШ	0,8 – 2,1	1,2 (0,9; 1,5)	0,7 (0,6; 0,9)	0,8 (0,6; 1,0)	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{1-3} = 0,034$ $p_{2-3} = 0,447$

Медіани розмірів ЛШ (КСР та КДР) у підгрупах 2_п та 4_п залишалися в межах референтних показників. Натомість у підгрупі 4_п було зафіксовано достовірне збільшення як КСР, так і КДР ЛШ, причому ці показники статистично значуще перевищували відповідні значення у підгрупах 2_п та 4_п ($p < 0,05$), що вказує на наявність дилатаційних змін ЛШ у цієї категорії хворих (див. табл. 4.2).

Медіани ТЗС ЛШ перевищували нормативні значення у всіх підгрупах, достовірної різниці між підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$) (див. табл. 4.2). Аналогічну закономірність було зареєстровано щодо медіан ММ та ІММ ЛШ, втім у підгрупі 2_п ці показники були достовірно нижчим, аніж у підгрупах 4_п та 4_п ($p < 0,05$) (див. табл. 4.2). Таким чином, у всіх підгрупах спостерігалися ознаки гіпертензивного ремоделювання ЛШ, однак

більш виразні ознаки цього процесу були характерними для пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ незалежно від типу ДМАТ.

Щодо оцінки структурних показників правих відділів серця, то нами було зареєстровано, що найменшу площу ПП та КДР ПШ мали хворі підгрупи 2_п, порівняно з підгрупами 4_н та 4_п ($p < 0,05$) (див. табл. 4.1).

Систолічна функція ЛШ була збережена у всіх (100%) обстежених, втім у підгрупі 2_п були зареєстровані найвищі рівні ФВ ЛШ, а найнижчі – у підгрупі 4_н, за рахунок збільшення як КСО, так і КДО ЛШ ($p < 0,05$) (див. табл. 4.1).

Функціональні порушення серця мали усі (100%) пацієнтів підгрупи 4, втім у підгрупі 4_н, порівняно з підгрупою 4_п, переважали комбіновані форми порушень ($p < 0,001$): найчастіше поєднання діастолічної дисфункції обох шлуночків (у 13 (61,9%) осіб), рідше – поєднання діастолічної дисфункції обох шлуночків і систолічної дисфункції ПШ (у 5 (23,8%) осіб), за рахунок за рахунок подовження IVRT і DecT ЛШ, а також зменшення E/A ПШ та TAPSE (див. табл. 4.1).

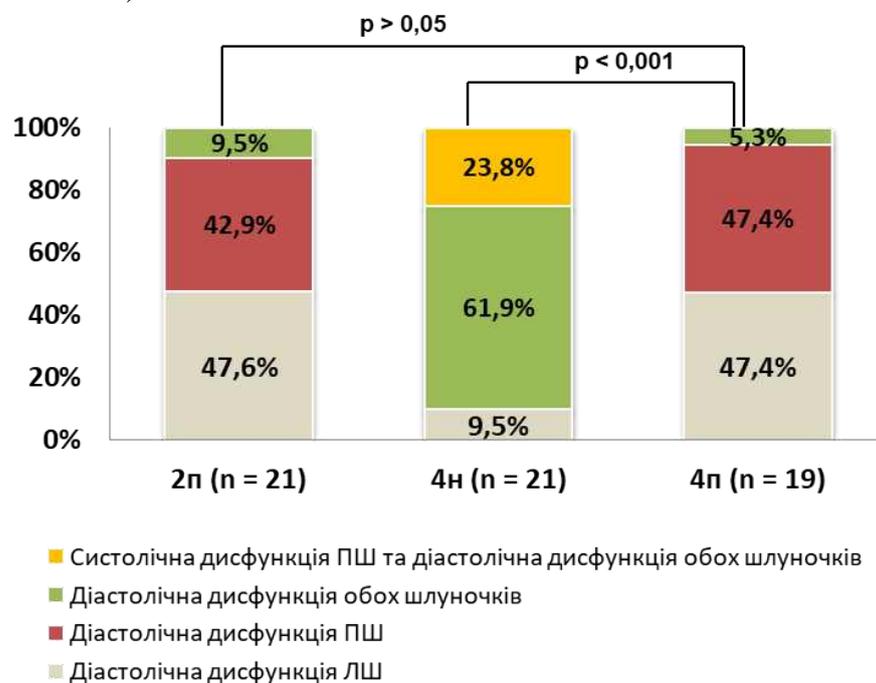


Рис. 4.2. Частота функціональних порушень серця за даними ДЕхо-КТ у хворих на ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ.

Примітка. p – між підгрупами за Хі-квадратом.

При порівнянні підгрупи 2_п та 4_п були виявлені майже аналогічні структура функціональних порушень серця: ізольована діастолічна дисфункція або ЛШ, або ПШ ($p > 0,05$) (див. рис. 4.2.)

Таким чином, отримані результати свідчать, що у пацієнтів з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) та супутньою ГХ характер структурно-функціональних змін серця істотно впливає на добовий профіль АТ: нормальний добовий профіль за ДМАТ може бути наслідком не компенсаторних механізмів, а обмеження гемодинамічних резервів на тлі дилатаційного ремоделювання та вираженої діастолічної дисфункції серця. З огляду на це, наступним етапом дослідження стала оцінка показників ЛГ як одного з ключових чинників, що може визначати зазначені гемодинамічні особливості.

Згідно з міжнародними [161] та національними [159, 160] рекомендаціями щодо діагностики ознак ЛГ за даними ДЕхо-КГ першочергово була оцінена максимальна швидкість ТР, у підгрупі 4_п він був найбільше підвищений, а у підгрупі 2_п – найменше ($p < 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Ехокардіографічні параметри ознак ЛГ у хворих
на ХОЗЛ (GOLD II, IV) та ГХ**

№ з/п	Показники	Референ- тні значення	Підгрупи обстежених			p
			2 _п (n = 21)	4 _п (n = 21)	4 _п (n = 19)	
1.	Максимальна швидкість ТР, м/с, Ме (25%;75%)	< 2,8	2,5 (2,1; 2,6)	3,1 (2,8; 3,6)	2,8 (2,4; 3,2)	$p_{1-2} = 0,012$ $p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-3} = 0,036$
2.	Товщина МШП, см, Ме (25%;75%)	0,6–1,2	0,9 (0,8; 1,0)	1,1 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,3)	$p_{1-2} = 0,039$ $p_{1-3} = 0,047$ $p_{2-3} = 0,913$

Продовж. табл. 4.3

3.	Індекс ексцентричності МШП, Ме (25%;75%)	< 1,1	0,7 (0,5; 1,0)	1,1 (0,9; 1,3)	0,8 (0,6; 1,1)	$p_{1-2} = 0,022$ $p_{1-3} = 0,648$ $p_{2-3} = 0,039$
4.	Діаметр стовбура ЛА, см, Ме (25%; 75%)	< 2,5	1,7 (1,5; 2,0)	2,2 (1,9; 2,8)	2,0 (1,6; 2,4)	$p_{1-2} = 0,028$ $p_{1-3} = 0,096$ $p_{2-3} = 0,075$
5.	СТЛА, мм рт.ст., Ме (25%; 75%)	< 30	25,0 (22,0;27,0)	35,0 (30,0;48,0)	30,0 (25,0;35,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,022$
6.	Розмір НПВ, см, Ме (25%; 75%)	< 2,1	1,7 (1,5; 1,8)	2,0 (1,8; 2,1)	1,7 (1,6; 1,9)	$p_{1-2} = 0,039$ $p_{1-3} = 0,899$ $p_{2-3} = 0,041$
7.	Колапс НПВ, абс. (%)	< 50% при глибо- кому вдиху	21 (100)	17 (80,9)	19 (100)	0,014
8.	Перикардіальний випіт, абс. (%)	немає	0	3 (14,3)	0	0,057

У трьох пацієнтів (14,3%) із підгрупи 4_н було зареєстровано перевищення цього показника більше 3,4 м/с, що свідчило про високу ймовірність ЛГ, рівні СТЛА становили 48, 52 та 54 мм рт. ст. У решти пацієнтів максимальна швидкість ТР не перевищувала 3,4 м/с, тому були оцінені також параметри ДЕхо-КГ, що вказують на підвищений тиск у ЛА: індекс ексцентричності МШП, діаметр стовбуру ЛА, розмір НПВ та її колапс, наявність перикардіального випоту. Отримані результати показали, що у всіх пацієнтів підгрупи Н вище зазначені показники були в межах референтних значень (див. табл. 4.3).

У підгрупі 4_н були зафіксовані зміни всіх додаткових ДЕхо-КГ показників ЛГ. Підвищення товщини МШП більше 1,2 см спостерігалось у 2 (9,5%) пацієнтів, індексу ексцентричності МШП понад 1,1 спостерігалось у 14 (66,7%) пацієнтів, збільшення діаметру ЛА – у 13 (61,9%), колапс НПВ – у 4 (19,0%) пацієнта, перикардіальний випіт – у 3 (14,3%) осіб (див. табл. 4.2).

У підгрупі 4_п розмір НПВ та її колапс знаходилися в межах нормальних величин у всіх пацієнтів, а також не було відмічено у жодного хворого перикардіального випоту, втім підвищення товщини МШП спостерігалось у 8 (42,1%) пацієнтів, а її ексцентричність – у 3 (15,8%) пацієнтів, збільшення діаметру ЛА – у 4 (21,1%) пацієнтів (див. табл. 4.3).

Найвищий рівень СТЛА спостерігався у підгрупі 4_н, а найнижчий – у підгрупі 2_п ($p < 0,05$). Проте слід зауважити, що тільки у підгрупі 4_н два (9,5%) пацієнта мали помірний ступінь виразності ЛГ, а решта хворих як із підгрупи 4_н, так і підгрупи 4_п мали легкий ступінь виразності ЛГ (див. табл. 4.3).

При аналізі показників ЛГ у підгрупі 2_п не було зафіксовано жодного випадку, в підгрупі 4_н ознаки ЛГ були виявлені майже у всіх пацієнтів (у 20 (95,2%) осіб), а в підгрупі 4_п – у кожного третього хворого (у 7 із 19 (36,8%)) ($p < 0,05$ між підгрупами). Додатково нами був проведений аналіз відношення шансів (англ. *odds ratio* (OR)) та було доведено, що у хворих із тяжким ХОЗЛ та наявними ознаками ЛГ за даними ДЕхо-КГ у 34 рази (OR = 34,3) зростають шанси отримати нормальні показники АТ при проведенні ДМАТ (довірчий інтервал не включав одиниці (3,7; 313,8), а похибка була меншою за 0,01 ($p = 0,002$)).

Таким чином, у хворих з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) та супутньою ГХ формування ЛГ призводить до виснаження кардіогемодинамічних резервів, що клінічно проявляється згладжуванням добових коливань АТ та появою формально фізіологічного профілю за даними ДМАТ. За цих умов нормальні показники за ДМАТ слід розцінювати не як прояв адекватного контролю АТ, а як феномен псевдонормалізації,

зумовленого поєднанням як структурно-функціональних змін серця, так і легеневого судинного русла.

4.3. Узагальнення результатів дослідження

У хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) та супутньою ГХ структурні зміни серця мають переважно гіпертензивний характер, а функціональні порушення здебільшого були представлені діастолічною дисфункцією ЛШ з поступовим залученням правих відділів серця зі зростанням ступеня бронхообструкції.

У хворих із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) та супутньою ГХ вивчення структурно-функціонального стану дозволило пояснити формування у частини пацієнтів нормального добового профілю АТ за ДМАТ. У хворих на ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ, у яких реєструється нормальний тип добового профілю АТ за ДМАТ, частіше виявляються дилатаційні зміни ЛШ, більш виражені порушення його діастолічної функції, а також залучення правих відділів серця і формуванням ЛГ. Сукупність зазначених структурно-функціональних змін супроводжується зменшенням кардіогемодинамічних резервів та обмеженням адаптаційних можливостей серцево-судинної системи, що зумовлює зниження добової варіабельності АТ і клінічно реалізується феноменом псевдонормалізації показників АТ за ДМАТ.

Водночас, у хворих на ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ, у яких реєструється патологічний тип добового профілю АТ за ДМАТ, ехокардіографічні показники були більш наближеними до хворих на ХОЗЛ (GOLD III) і ГХ, у яких спостерігаються збережені насосні можливості серця. За таких умов порушення добового профілю АТ, ймовірно, реалізуються переважно через механізми нейрогуморальної активації та змін судинної жорсткості, а не внаслідок обмеження серцевого викиду.

Таким чином, у хворих з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) та супутньою ГХ інтерпретація показників ДМАТ має завжди здійснюватися

включно з комплексною оцінкою структурно-функціонального стану серця. Лише такий інтегрований підхід дозволяє коректно відрізнити істинний контроль АТ від його псевдонормалізації та оптимізувати подальшу клінічну тактику ведення пацієнтів.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Konopkina L.I, Dziublyk Ya.O., Babets A.A., Shchudro O.O., Circadian blood pressure profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension on baseline therapy. *Medicni perspektivi*. 2025;30(3):152-161 DOI: 10.26641/2307-0404.2025.3.340759
2. Babets A. Evaluation of cardiovascular safety of patients with chronic obstructive lung disease using base therapy *Resuscitation*. 2018;130(1): E72. AP103. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.07.145
3. Shchudro O., Konopkina L., Babets A. COPD and Hypertension: Does Inhalation Therapy Influence Blood Pressure Control? *Eur Respir J*. 2025;66(69): PA1407. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA1407
4. Babets A, Konopkina L, Botvinikova L. Efficacy and safety of Bufomix in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: 6th International Workshop on Lung Health: New approaches to respiratory diseases; 2019 Jan 17–19; Nice, France. Abstract Leaflet. p. 187.
5. Babets AA, Konopkina LI, Dziublyk YaO, Shchudro OO. Impact of pulmonary hypertension on the formation of circadian blood pressure profile in patients with severe COPD. In: XVIII International Scientific and Practical Conference “Questions. Hypotheses. Answers: Science XXI Century”; 2026 Jan 7–8; Toronto, Canada. p. 24. doi:10.5281/zenodo.18201393

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА КАРДІОЛОГІЧНА БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ β 2-АГОНІСТА ТРИВАЛОЇ ДІЇ ХВОРИМИ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

З огляду на сучасні підходи до ведення пацієнтів із ХОЗЛ, оптимізація бронходилатаційної терапії має ключове значення для контролю симптомів, профілактики загострень та покращення ЯЖ. У клінічній практиці нерідко трапляються ситуації, коли хворі залишаються на недостатньому рівні базисного лікування, незважаючи на наявність об'єктивних показань до його ескалації. Саме така ситуація була виявлена й у частини наших пацієнтів, що потребувало формування окремої когорти для подальшого етапу дослідження.

5.1. Ефективність застосування комбінованого бронходилататора тривалої дії хворими на ХОЗЛ І ГХ

Усі пацієнти основної групи до моменту включення в дослідження отримували лише монотерапію ХЛТД, попри те, що відповідно до актуальних рекомендацій GOLD вони потребували ескалації лікування до подвійної бронходилатаційної терапії, а саме додавання до ХЛТД, також БАТД. З огляду на це для подальшого етапу дослідження була сформована когорта хворих, які відповідали критеріям призначення комбінованого бронходилататора.

Пацієнтам було призначено комбінований бронходилатаційний інгаляційний препарат (тіотропію бромід моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлорид (2,5 мкг)) у доставкому пристрої Респімат® у вигляді двох інгаляційних доз 1 раз на добу. Оскільки застосування комбінації ХЛТД та БАТД може супроводжуватися певними кардіологічними ризиками, до

дослідження були включені лише ті хворі на ХОЗЛ та ГХ, у яких за результатами ДМАТ не виявлялися підвищені рівні АТ ані в денні, ані в нічні години, що дозволило мінімізувати можливий вплив кардіоваскулярних факторів на оцінку ефективності та безпечності терапії.

Отже, до подальшого ж етапу дослідження була залучено 24 хворих на ХОЗЛ з II та III ступенем бронхообструктивних порушень за класифікацію GOLD та коморбідну ГХ II стадії (чоловіків – 18 (75,0%), жінок – 6 (25,0%), середній вік – 60 (56; 62) роки); ці хворі згідно з результатами ДМАТ не мали підвищених рівнів АТ ані в денні, ані в нічні години. Саме вони й склали лікувальну групу спостереження.

Розподіл лікувальної групи хворих на підгрупи проводили згідно зі ступенем бронхообструктивних порушень:

- до підгрупи 1_н увійшло 14 хворих (чоловіків – 11 (78,6%), жінок – 3 (21,4%), середній вік – 58 (55; 61) років) з II ступенем бронхообструкції за GOLD;
- до підгрупи 3_н увійшло 10 хворих (чоловіків – 7 (70,0%), жінок – 3 (30,0%), середній вік – 61 (56; 65) років) з III ступенем бронхообструкції за GOLD.

Підгрупи обстежених хворих були співставними за віком і статтю ($p > 0,05$).

Пацієнти приймали препарат протягом усього періоду спостереження (3 місяці), ефективність інгаляційної комбінованої терапії оцінювали через 1 та 3 місяці лікування.

Моніторинг скарг хворих протягом першого тижня після додавання до терапії БАТД показав, що у трьох осіб вже після інгалювання 2–3 інгаляційних доз препарату спостерігалось різке погіршення клінічного стану: з'явився виражений головний біль в потиличній ділянці, серцебиття, підвищився САТ (понад 180 мм рт. ст.), що призвело до відміни препарату з подальшим переведенням хворих на попередньо призначену терапію – монотерапію ХЛТД. Після відміни БАТД вже через 1 добу стан усіх трьох

хворих повністю стабілізувався. Ці пацієнти з подальшого дослідження були виключені.

Таким чином, до остаточно сформованих підгруп спостереження увійшло 11 хворих з підгрупи 1 та 10 хворих з підгрупи 2.

Дослідження, направлені на оцінку ефективності комбінованої бронходилататорної терапії (ХЛТД + БАТД) порівняно з монотерапією ХЛТД, показали, що через 1 місяць усі хворі підгрупи 1 почували себе клінічно стабільно. При цьому як виразність задишки за опитувальником mMRC, так і виразність симптоматики за ТОХ у них статистично достовірно зменшилася (на $0,5 \pm 0,3$ та $2,2 \pm 0,7$ балу відповідно, $p < 0,05$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Динаміка клінічних показників у хворих на ХОЗЛ через 1 та 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором у підгрупі 1_n,
Me (25%; 75%)**

№ з/п	Показники	Підгрупа 1 _n (n = 11)			p
		до призначення БАТД	через 1 міс. лікування комбінованим бронходилататором	через 3 міс. лікування комбінованим бронходилататором	
1.	Виразність задишки за mMRC, бали	2 (2; 3)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	$p_{1-2} = 0,035$ $p_{1-3} = 0,032$ $p_{2-3} = 0,713$
2.	Виразність симптомів за ТОХ, бали	15 (13; 17)	13 (12; 14)	9 (7; 9)	$p_{1-2} = 0,046$ $p_{1-3} = 0,021$ $p_{2-3} = 0,039$
3.	Виразність кашлю за В.М.Савченком, бали	2 (2; 3)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	$p_{1-2} = 0,040$ $p_{1-3} = 0,040$ $p_{2-3} = 1,000$

Продовж. табл. 5.1

4.	Кількість мокротиння за В.М.Савченком, бали	2 (2; 3)	1 (0; 2)	1 (0; 1)	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,011$ $p_{2-3} = 0,099$
5.	Пройдена відстань за 6-ХТХ, м	400 (385; 435)	410 (390; 460)	445 (405; 485)	$p_{1-2} = 0,853$ $p_{1-3} = 0,043$ $p_{2-3} = 0,049$
6.	ЯЖ за SGRQ, домен «симптоми», бали	45 (38; 53)	36 (32; 40)	28 (24; 35)	$p_{1-2} = 0,037$ $p_{1-3} = 0,018$ $p_{2-3} = 0,020$
7.	ЯЖ за SGRQ, домен «активність», бали	31 (25; 35)	29 (25; 33)	23 (20; 26)	$p_{1-2} = 0,238$ $p_{1-3} = 0,012$ $p_{2-3} = 0,047$
8.	ЯЖ за SGRQ, домен «вплив», бали	29 (24; 33)	26 (24; 32)	22 (18; 25)	$p_{1-2} = 0,747$ $p_{1-3} = 0,048$ $p_{2-3} = 0,489$
9.	ЯЖ за SGRQ, домен «сума», бали	35 (28; 42)	33 (28; 40)	25 (20; 31)	$p_{1-2} = 0,539$ $p_{1-3} = 0,037$ $p_{2-3} = 0,046$

П р и м і т к а. p – між підгрупами за критерієм критерій Крускала-Уолеса.

Виразність кашлю та кількість мокротиння за В.М. Савченком через 1 місяць достовірно зменшилися ($p < 0,05$). Толерантність до фізичного навантаження за 6-ХТХ через 1 місяць лікування достовірно не змінилася ($p > 0,05$). ЯЖ за доменом «симптоми» також покращилася (на $8,2 \pm 6,4$ балу, $p < 0,05$), хоча за іншими доменами («активність», «вплив» і «сума») суттєво не змінилася (див. табл. 5.1).

Через 3 місяці прийому комбінованого бронходилататора у хворих підгрупи 1 виразність задишки залишалася такою ж, як і через 1 місяць

терапії ($p > 0,05$), втім виразність симптоматики ХОЗЛ за ТОХ ще більше покращилася (порівняно з вихідним рівнем показник знизився в цілому на $5,0 \pm 0,9$ балу, $p < 0,05$). Виразність кашлю та кількість мокротиння за опитувальником В.М. Савченком залишалися без змін, порівняно з 1 місяцем терапії, втім, порівняно з вихідним рівнем було зареєстровано значне покращення ($p < 0,05$) (див. табл. 5.1).

Толерантність до фізичного навантаження за 6-ХТХ, а також ЯЖ за доменами «симптоми», «активність» і «сума» статистично достовірно покращилися порівняно як із вихідними даними, так і з даними, отриманими через 1 місяць лікування ($p < 0,05$) (див. табл. 5.1).

Спірометричні показники ФЖЕЛ, ОФВ₁, співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОШ₂₅, МОШ₅₀ через 1 місяць лікування залишалися на вихідному рівні, втім, показник МОШ₇₅ достовірно покращився за цей проміжок часу (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка спірометричних показників у хворих на ХОЗЛ через 1 та 3 місяці лікування комбінованим у підгрупі 1_n,

Me (25%; 75%)

№ з/п	Показники	Підгрупа 1 _n (n = 11)			p
		до призначення БАТД	через 1 міс. лікування комбінованим бронходилататором	через 3 міс. лікування комбінованим бронходилататором	
1.	ФЖЕЛ, % належн.	84 (80; 87)	85 (81; 88)	85 (80; 88)	$p_{1-2} = 0,784$ $p_{1-3} = 0,846$ $p_{2-3} = 0,894$

Продовж. табл. 5.2

2.	ОФВ ₁ , % належн.	57 (52; 63)	59 (53; 64)	61 (56; 68)	$p_{1-2} = 0,539$ $p_{1-3} = 0,048$ $p_{2-3} = 0,731$
3.	Співвідношення ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	0,46 (0,39; 0,58)	0,46 (0,40; 0,60)	0,47 (0,41; 0,59)	$p_{1-2} = 0,925$ $p_{1-3} = 0,845$ $p_{2-3} = 0,896$
4.	МОШ ₂₅ , % належн.	47 (35; 50)	50 (36; 52)	54 (42; 57)	$p_{1-2} = 0,883$ $p_{1-3} = 0,038$ $p_{2-3} = 0,089$
5.	МОШ ₅₀ , % належн.	39 (27; 44)	42 (30; 45)	47 (40; 52)	$p_{1-2} = 0,281$ $p_{1-3} = 0,037$ $p_{2-3} = 0,036$
6.	МОШ ₇₅ , % належн.	21 (19; 33)	27 (23; 39)	34 (28; 45)	$p_{1-2} = 0,048$ $p_{1-3} = 0,026$ $p_{2-3} = 0,039$

П р и м і т к а. p – між підгрупами за критерієм критерій Крускала-Уолеса.

Через 3 місяці лікування рівні ОФВ₁, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅ статистично достовірно покращилися порівняно як із вихідними даними, так і з даними, отриманими через 1 місяць лікування. Рівень ФЖЄЛ та співвідношення ФЖЄЛ/ОФВ₁ не змінилися (див. табл. 5.2).

У підгрупі З_н через 1 місяць терапії комбінованим бронходилататором виразність задишки за mMRC суттєво не змінилася ($p > 0,05$), хоча симптоматика за ТОХ статистично достовірно покращилася ($p < 0,05$). Виразність кашлю та кількість мокротиння за опитувальником В.М. Савченком достовірно не зменшилися ($p > 0,05$). Толерантність до фізичного навантаження за 6-ХТХ залишалася на вихідному рівні ($p < 0,05$). ЯЖ за доменом «сума» статистично достовірно покращилася за рахунок покращення результатів у доменах «симптоми» та «активність» ($p < 0,05$),

тоді як результати у домені «вплив» у обстежених залишався без достовірних змін ($p > 0,05$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Динаміка клінічних показників у хворих на ХОЗЛ через 1 та 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором у підгрупі $З_H$,
Me (25%; 75%)**

№ з/п	Показники	Підгрупа $З_H$ (n = 10)			p
		до призначення БАТД	через 1 міс. лікування комбінованим бронходилататором	через 3 міс. лікування комбінованим бронходилататором	
1.	Виразність задишки за mMRC, бали	2 (2; 3)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	$p_{1-2} = 0,435$ $p_{1-3} = 0,032$ $p_{2-3} = 0,713$
2.	Виразність симптомів за ТОХ, бали	17 (14; 18)	13 (11; 15)	10 (8; 12)	$p_{1-2} = 0,046$ $p_{1-3} = 0,021$ $p_{2-3} = 0,039$
3.	Виразність кашлю за В.М.Савченком, бали	3 (2; 3)	3 (1; 3)	2 (1; 2)	$p_{1-2} = 0,746$ $p_{1-3} = 0,041$ $p_{2-3} = 0,639$
4.	Кількість мокротиння за В.М.Савченком, бали	2 (2; 3)	2 (2; 3)	1 (1; 2)	$p_{1-2} = 0,848$ $p_{1-3} = 0,048$ $p_{2-3} = 0,069$
3.	Пройдена відстань за 6-ХТХ, м	380 (365; 400)	390 (370; 405)	415 (390; 430)	$p_{1-2} = 0,958$ $p_{1-3} = 0,039$ $p_{2-3} = 0,048$

Продовж. табл. 5.3

4.	ЯЖ за SGRQ, домен «симптоми», бали	67 (54; 70)	53 (49; 61)	43 (36; 49)	$p_{1-2} = 0,041$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,031$
5.	ЯЖ за SGRQ, домен «активність», бали	57 (47; 63)	44 (34; 48)	33 (27; 40)	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,018$ $p_{2-3} = 0,029$
6.	ЯЖ за SGRQ, домен «вплив», бали	36 (31; 45)	35 (30; 39)	34 (30; 38)	$p_{1-2} = 0,456$ $p_{1-3} = 0,089$ $p_{2-3} = 0,249$
7.	ЯЖ за SGRQ, домен «сума», бали	55 (45; 61)	45 (40; 52)	38 (29; 42)	$p_{1-2} = 0,044$ $p_{1-3} = 0,028$ $p_{2-3} = 0,032$

П р и м і т к а. p – між підгрупами за критерієм критерій Крускала-Уолеса.

Через 3 місяці прийому комбінованого бронходилататора у хворих підгрупи Z_n виразність задишки за mMRC зменшилася порівняно з вихідними даними на $0,6 \pm 0,3$ балу ($p < 0,05$); виразність симптомів ХОЗЛ за ГОХ ще додатково зменшилася порівняно з показником, отриманим через 1 місяць лікування ($p < 0,05$). Виразність кашлю та кількість мокротиння за опитувальником В.М. Савченком достовірно зменшилися ($p < 0,05$). Толерантність до фізичного навантаження за 6-ХТХ суттєво покращилася у порівнянні із початковими результатами ($p < 0,05$). ЯЖ за доменами «симптоми», «активність» і «сума» статистично достовірно покращилася порівняно як із вихідними даними, так і з результатами, отриманими після одного місяця лікування ($p < 0,05$) (див. табл. 5.3).

Показники вентиляційної функції легень через 1 місяць лікування залишалися без змін ($p > 0,05$). Через 3 місяці лікування рівні ОФВ₁, МОШ₂₅,

МОШ₅₀, МОШ₇₅ статистично достовірно покращився порівняно з вихідними даними, а рівень ФЖЄЛ та показник ФЖЄЛ/ОФВ₁ не змінилися (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Динаміка спірометричних показників у хворих на ХОЗЛ через 1 та 3 місяці лікування комбінованим у підгрупі З_н,
Me (25%; 75%)**

№ з/п	Показники	Підгрупа З _н (n = 10)			p
		до призначення БАТД	через 1 міс. лікування комбінованим бронходилататором	через 3 міс. лікування комбінованим бронходилататором	
1.	ФЖЄЛ, % належн.	86 (82; 89)	86 (83; 91)	87 (83; 90)	p ₁₋₂ = 0,984 p ₁₋₃ = 0,769 p ₂₋₃ = 0,867
2.	ОФВ ₁ , % належн.	42 (37; 43)	43 (40; 46)	47 (42; 49)	p ₁₋₂ = 0,085 p ₁₋₃ = 0,041 p ₂₋₃ = 0,123
3.	Співвідношення ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	0,37 (0,29; 0,44)	0,37 (0,30; 0,44)	0,39 (0,29; 0,45)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,945 p ₂₋₃ = 0,971
4.	МОШ ₂₅ , % належн.	35 (25; 42)	37 (26; 44)	42 (34; 46)	p ₁₋₂ = 0,742 p ₁₋₃ = 0,038 p ₂₋₃ = 0,094
5.	МОШ ₅₀ , % належн.	30 (22; 39)	32 (23; 40)	35 (25; 42)	p ₁₋₂ = 0,437 p ₁₋₃ = 0,047 p ₂₋₃ = 0,090
6.	МОШ ₇₅ , % належн.	18 (15; 28)	20 (15; 34)	29 (22; 35)	p ₁₋₂ = 0,278 p ₁₋₃ = 0,039 p ₂₋₃ = 0,041

П р и м і т к а. p – між підгрупами за критерієм критерій Крускала-Уолеса.

Таким чином, використання комбінованого бронходилататора хворими на ХОЗЛ з II та III ступенем виразності бронхообструкції забезпечило кращий клінічний ефект, аніж монотерапія ХЛТД, що підтверджувалося покращенням клінічної симптоматики: зменшенням задишки, покращенням толерантності до фізичного навантаження та ЯЖ (найбільш суттєва динаміка стосувалися доменів «симптоми» та «активність» за SGRQ). Зменшення виразності задишки за mMRC у підгрупі 1 наступало швидше (вже через 1 місяць лікування), тоді як у підгрупі 2 цей ефект формувався поступово та ставав статистично значущим лише через 3 місяці лікування. Спірометричні зрушення мали помірний характер і стосувалися приросту ОФВ₁, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, що підтвердило перевагу клінічного ефекту терапії над функціональними змінами в короткостроковій перспективі.

5.2. Кардіологічна безпечність застосування комбінованого бронходилататора тривалої дії хворими на ХОЗЛ І ГХ

За даними офісного вимірювання АТ усі хворі підгрупи 1_н як до призначення комбінованого бронходилататора, так і на етапах його використання мали цільові рівні САТ (< 140 мм рт. ст.): до застосування – 122 (114; 133) мм рт. ст, через 1 місяць – 124 (113; 130) мм рт. ст., через 3 місяці – 125 (118; 134) мм рт. ст. ($p > 0,05$) (рис. 5.1). Рівень ДАТ при офісному його вимірюванні не перевищував 90 мм рт.ст.: до використання комбінації ХЛТД + БАТД він становив 79 (68; 84) мм рт. ст, через 1 місяць лікування – 81 (72; 84) мм рт. ст., через 3 місяці лікування – 80 (74; 84) мм рт. ст. ($p > 0,05$) (див. рис. 5.1).

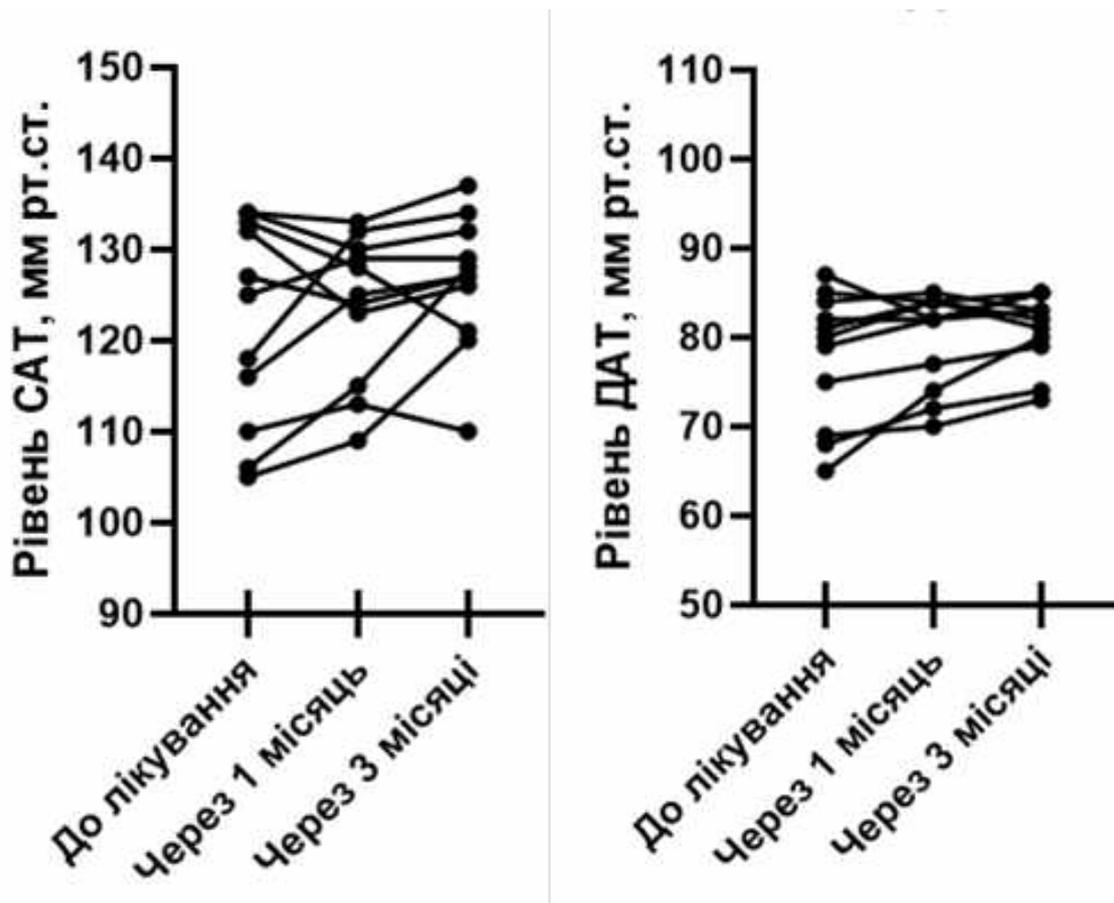


Рис. 5.1. Динаміка САТ і ДАТ у обстежених хворих до додавання до терапії БАТД, а також через 1 і 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором у підгрупі 1_н.

За даними ДМАТ хворі із підгрупи 1_н не мали патологічних відхилень САТ і ДАТ від референтних значень ані перед початком прийому комбінованого бронходилататора, ані на етапах його застосування (через 1 та 3 місяці), втім, нами було зареєстровано достовірне підвищення рівня ІЧ САТ на $3,0 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Динаміка показників ДМАТ у хворих на ХОЗЛ через 3 місяці лікування
комбінованим бронходилататором у підгрупі 1_н, Me (25%; 75%)**

№ з/п	Показники	Рефе- рентні значен- ня	Підгрупа 1 _н (n = 11)		p
			до призначення БАТД	через 3 міс. лікування комбінованим бронхо- дилататором	
1.	Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	≤ 130	124 (118; 127)	125 (117; 128)	0,789
2.	Середня величина САТ (вдень), мм рт. ст.	≤ 135	129 (121; 133)	130 (122; 134)	0,896
3.	Середня величина САТ (вночі), мм рт. ст.	≤ 120	113 (107; 117)	114 (109; 118)	0,876
4.	Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	≤ 80	71 (65; 74)	73 (65; 75)	0,789
5.	Середня величина ДАТ (вдень), мм рт. ст.	≤ 85	76 (72; 84)	78 (73; 85)	0,793
6.	Середня величина ДАТ (вночі), мм рт. ст.	≤ 70	64 (60; 66)	63 (62; 65)	0,899
7.	ІЧ САТ (вдень), %	< 25	14 (13; 19)	18 (16; 20)	0,041
8.	ІЧ САТ (вночі), %	< 25	15 (11; 18)	17 (11; 19)	0,345
9.	ІЧ ДАТ (вдень), %	< 15	9 (7; 11)	11 (7; 12)	0,587

10.	ПЧ ДАТ (вночі), %	< 15	8 (6; 11)	7 (6; 12)	0,894
-----	-------------------	------	--------------	--------------	-------

П р и м і т к а. p – між підгрупами за критерієм критерій Манна-Уїтні.

У підгрупі $З_n$ рівні САТ при офісному його вимірюванні також мали досягнуті цільові значення (< 140 мм рт. ст.): до прийому комбінованого бронходилататора показник становив 124 (114; 130) мм рт. ст, через 1 місяць – 123 (116; 133) мм рт. ст., через 3 місяці – 128 (114; 134) мм рт. ст. ($p > 0,05$). Рівень ДАТ при офісному його вимірюванні не перевищував 90 мм рт. ст.: до використання ХЛТД + БАТД він становив 75 (69; 84) мм рт. ст., через 1 місяць лікування – 78 (70; 83) мм рт. ст., через 3 місяці лікування – 78 (72; 85) мм рт. ст. ($p > 0,05$) (рис. 5.2).

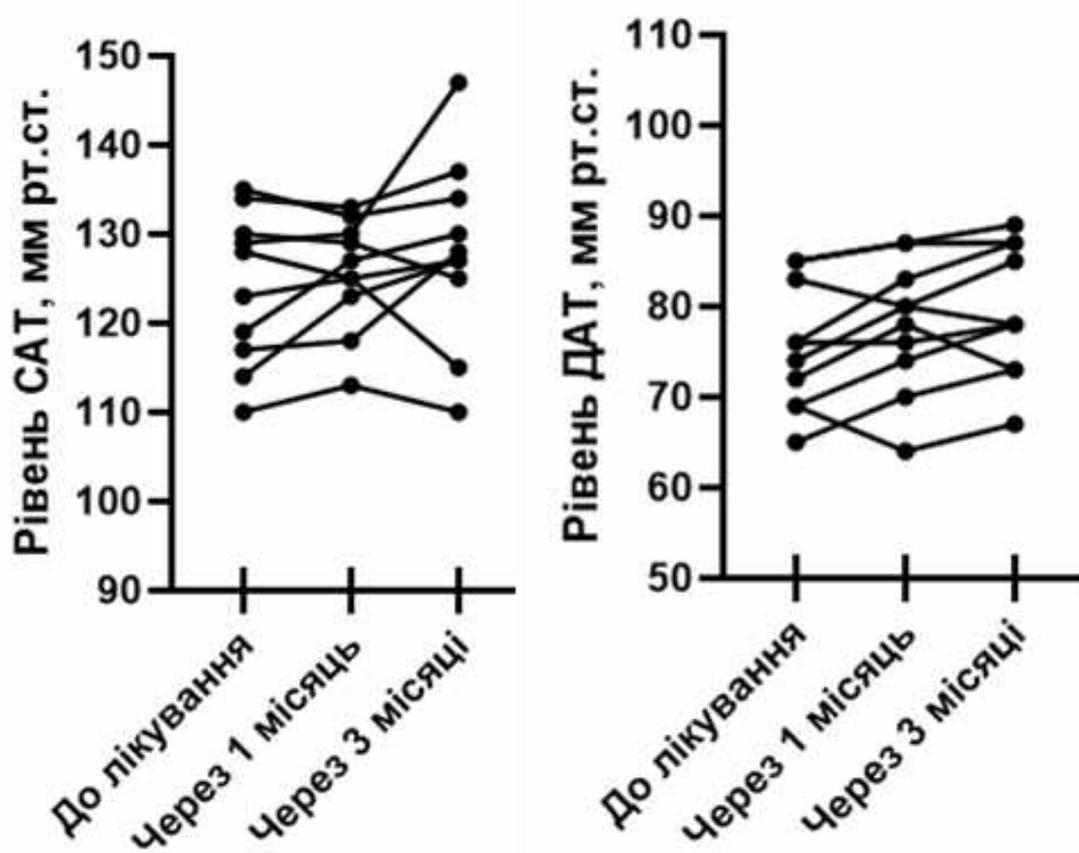


Рис. 5.2. Динаміка САТ і ДАТ у обстежених хворих до додавання до терапії БАТД, а також через 1 і 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором у підгрупі $З_n$

За даними ДМАТ у хворих із підгрупи $З_n$ рівні САТ і ДАТ залишалися в межах нормативних значень на всіх етапах спостереження — як до призначення комбінованої бронходилатаційної терапії, так і через 1 та 3 місяці лікування. Разом із тим, було зафіксоване достовірне підвищення рівня ПЧ САТ на $3,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка показників ДМАТ у хворих на ХОЗЛ через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором у підгрупі $З_n$, Ме (25%; 75%)

№ з/п	Показники	Референтні значення	Підгрупа $З_n$ (n = 10)		p
			до призначення БАТД	через 3 міс. лікування комбінованим бронходилататором	
1.	Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	≤ 130	121 (115; 130)	124 (116; 129)	0,894
2.	Середня величина САТ (вдень), мм рт. ст.	≤ 135	127 (116; 134)	129 (119; 133)	0,714
3.	Середня величина САТ (вночі), мм рт. ст.	≤ 120	113 (106; 117)	113 (105; 116)	0,815
4.	Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	≤ 80	73 (65; 77)	75 (65; 78)	0,619
5.	Середня величина ДАТ (вдень), мм рт. ст.	≤ 85	77 (69; 81)	79 (70; 81)	0,479

Продовж. табл. 5.6

6.	Середня величина ДАТ (вночі), мм рт. ст.	≤ 70	66 (63; 68)	66 (64; 69)	0,947
7.	ІЧ САТ (вдень), %	< 25	15 (13; 17)	19 (15; 22)	0,038
8.	ІЧ САТ (вночі), %	< 25	16 (10; 20)	18 (11; 20)	0,127
9.	ІЧ ДАТ (вдень), %	< 15	11 (8; 13)	12 (8; 14)	0,274
10.	ІЧ ДАТ (вночі), %	< 15	9 (7; 12)	8 (6; 11)	0,846

Примітка. p – між підгрупами за критерієм критерій Манна-Уїтні.

При індивідуальному аналізі у одного хворого з підгрупи 3_n через 3 місяці використання комбінованого бронходилататора за даними офісного вимірювання САТ був зареєстрований епізод підвищення його рівня (147 мм рт. ст.) (див. рис. 5.2), а за даними ДМАТ – підвищення середньої величини САТ (вдень) до 143 мм рт. ст. та ІЧ САТ до 27%.

Таким чином, призначення БАТД пацієнтам із ХОЗЛ та стабільною ГХ потребує обов'язкового короткострокового контролю, зокрема за даними ДМАТ та офісного вимірювання АТ, для своєчасного виявлення можливих небажаних реакцій, і якщо протягом перших днів терапії підвищення АТ не фіксується, подальший перебіг, найімовірніше, залишатиметься стабільним.

За даними ЕКГ у підгрупі 1_n протягом тримісячного періоду лікування комбінованим бронходилататором не було виявлено істотних змін основних ЕКГ-показників. ЧСС залишалася стабільною в динаміці ($p > 0,05$), так само як і тривалість інтервалів PQ та QTc, для яких не зафіксовано статистично значущих відмінностей між вихідними значеннями та показниками через 1 і

3 місяці терапії ($p > 0,05$). Частота виявлення повної та неповної блокади правої ніжки жмутка Гіса протягом усього періоду спостереження не змінювалася ($p > 0,05$) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Динаміка ЕКГ-показників у хворих на ХОЗЛ через 1 та 3 місяці лікування комбінованим у підгрупі 1_n

№ з/п	Показники	Підгрупа 1 _n (n = 11)			p
		до призначення БАТД	через 1 міс. лікування комбінованим бронхо-дилататором	через 3 міс. лікування комбінованим бронхо-дилататором	
1.	ЧСС, уд/хв., Me (25%; 75%)	72 (62; 82)	74 (63; 80)	74 (65; 84)	$p_{1-2} = 0,768$ $p_{1-3} = 0,721$ $p_{2-3} = 0,855$
2.	Тривалість інтервалу PQ, мсек, Me (25%; 75%)	155 (135; 180)	155 (130; 180)	160 (135; 185)	$p_{1-2} = 0,100$ $p_{1-3} = 0,950$ $p_{2-3} = 0,962$
3.	Тривалість інтервалу QTc, мсек, Me (25%; 75%)	380 (370; 410)	385 (370; 415)	380 (385; 405)	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 0,989$ $p_{2-3} = 1,000$
4.	Повна блокада правої ніжки жмутка Гіса, абс. (%)	1 (9,0%)	1 (9,0%)	1 (9,0%)	$p = 1,000$
5.	Неповна блокада правої ніжки жмутка Гіса, абс. (%)	1 (9,0%)	1 (9,0%)	1 (9,0%)	$p = 1,000$

П р и м і т к а. p – між підгрупами за критерієм критерій Манна-Уїтні.

За даними ХМ ЕКГ у підгрупі 1_н середньодобова ЧСС до лікування склала 68 (62; 79) уд/хв, а через 3 місяці лікування – 70 (61; 83) уд/хв ($p > 0,05$); середньоденна ЧСС до лікування склала 79 (68; 86) уд/хв, а через 3 місяці лікування – 83 (65; 87) уд/хв ($p > 0,05$); середньонічна ЧСС до лікування склала 55 (42; 63) уд/хв, а через 3 місяці лікування – 56 (45; 68) уд/хв ($p > 0,05$).

Протягом усього періоду спостереження у підгрупі 1_н за даними ХМ ЕКГ не виявлено епізодів пароксизмальної як надшлуночкової, так і шлуночкової тахікардії, фібриляції передсердь чи порушень атріовентрикулярної провідності. Кількість надшлуночкових ЕС до лікування склала 280 (75; 356) протягом доби, а через 3 місяці лікування – 330 (78; 550) протягом доби ($p > 0,05$); кількість шлуночкових ЕС до лікування становила 370 (130; 680), а після лікування – 450 (110; 710) протягом доби ($p > 0,05$) (рис. 5.3).

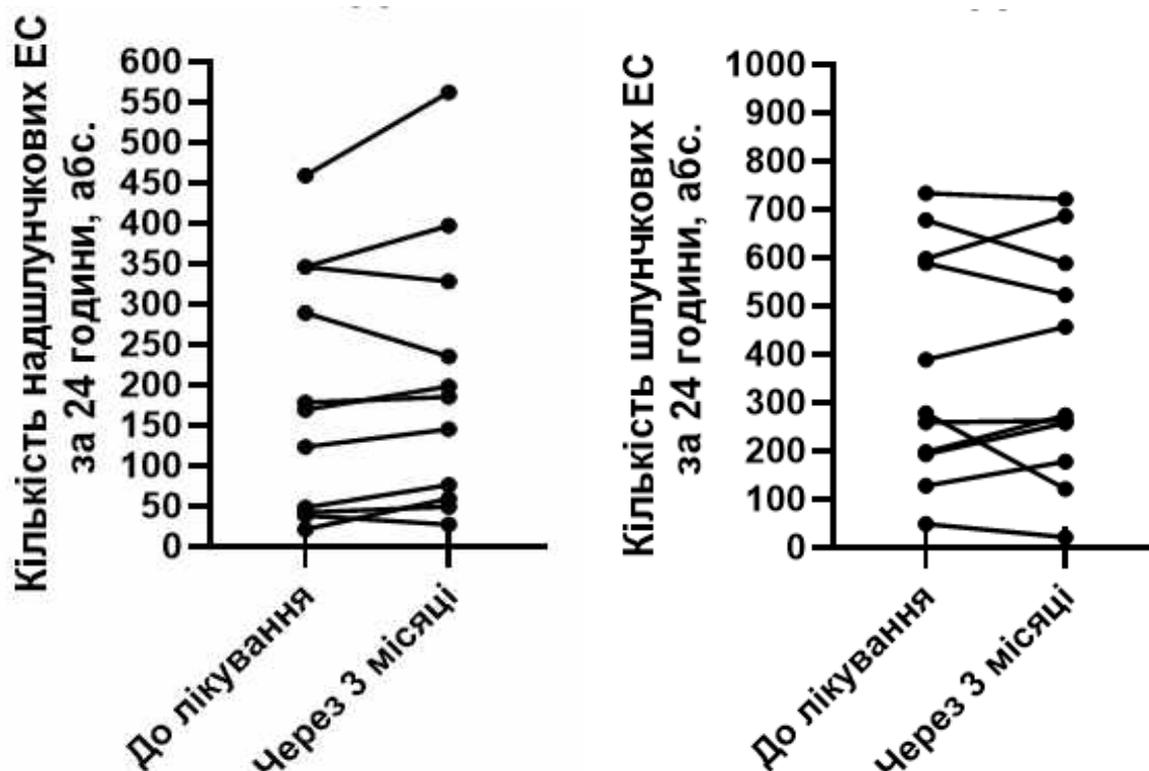


Рис. 5.3. Динаміка надшлуночкових та шлуночкових ЕС у обстежених хворих до додавання до терапії БАТД та через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором у підгрупі 1_н.

За даними ЕКГ у підгрупі 3_n протягом тримісячного курсу терапії комбінованим бронходилататором не було зареєстровано жодних клінічно значущих або статистично достовірних змін електрокардіографічних параметрів. ЧСС була стабільною у динаміці спостереження, і при порівнянні вихідних значень із показниками через 1 та 3 місяці не було виявлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Тривалість інтервалів PQ та QTc також залишалися незмінними, що підтверджує відсутність впливу терапії на електрофізіологічні властивості міокарда ($p > 0,05$). Частота реєстрації повної чи неповної блокади правої ніжки жмутка Гіса упродовж усього періоду спостереження не варіювала, і статистично значущої динаміки цього показника встановлено не було ($p > 0,05$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка ЕКГ показників у хворих на ХОЗЛ через 1 та 3 місяці лікування комбінованим у підгрупі 3_n

№ з/п	Показники	Підгрупа 3_n (n = 10)			p
		до призначення БАТД	через 1 міс. лікування комбінованим бронходилататором	через 3 міс. лікування комбінованим бронходилататором	
1.	ЧСС, уд/хв., Me (25%; 75%)	71 (64; 81)	73 (60; 82)	74 (62; 80)	$p_{1-2} = 0,984$ $p_{1-3} = 0,854$ $p_{2-3} = 0,968$
2.	Тривалість інтервалу PQ, мсек, Me (25%; 75%)	160 (140; 175)	160 (145; 175)	170 (145; 185)	$p_{1-2} = 0,100$ $p_{1-3} = 0,741$ $p_{2-3} = 0,997$
3.	Тривалість інтервалу QTc, мсек, Me (25%; 75%)	400 (380; 420)	405 (390; 415)	405 (380; 425)	$p_{1-2} = 0,913$ $p_{1-3} = 0,968$ $p_{2-3} = 1,000$

Продовж. табл. 5.8

4.	Повна блокада правої ніжки жмутка Гіса, абс. (%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	p = 1,000
5.	Неповна блокада правої ніжки жмутка Гіса, абс. (%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	p = 1,000

П р и м і т к а. p – між підгрупами за критерієм критерій Крускала-Уолеса.

За даними ХМ ЕКГ у підгрупі $З_n$ середньодобова ЧСС до лікування склала 70 (65; 81) уд/хв, а через 3 місяці лікування – 72 (68; 85) уд/хв ($p > 0,05$); середньоденна ЧСС до лікування склала 82 (73; 87) уд/хв, а через 3 місяці лікування – 84 (69; 88) уд/хв ($p > 0,05$); середньонічна ЧСС до лікування склала 58 (41; 63) уд/хв, а через 3 місяці лікування – 57 (42; 60) уд/хв ($p > 0,05$). За увесь період спостереження епізодів пароксизмальних порушень ритму як надшлуночкових, так і шлуночкових тахікардій зареєстровано не було. Також не було зафіксовано випадків фібриляції передсердь чи будь-яких нових розладів атріовентрикулярної провідності.

У підгрупі $З_n$ кількість надшлуночкових ЕС до лікування склала 145 (43; 330) протягом доби, а через 3 місяці лікування – 125 (56; 365) протягом доби ($p > 0,05$); кількість шлуночкових ЕС до лікування становила 425 (96; 510) протягом доби, а після лікування – 440 (130; 613) протягом доби ($p > 0,05$) (рис. 4.4).

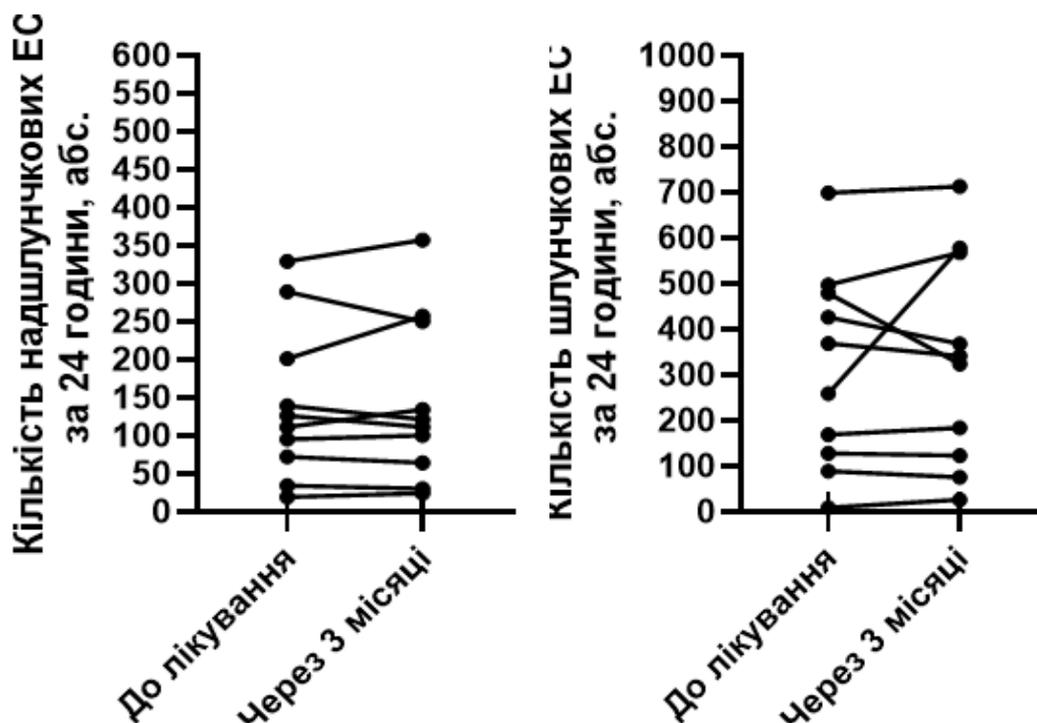


Рис. 4.4. Динаміка надшлуночкових та шлуночкових ЕС у обстежених хворих до додавання до терапії БАТД та через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором у підгрупі 3_H

Аналіз показників як стандартної 12-канальної ЕКГ, так і ХМ ЕКГ засвідчив, що протягом тримісячного лікування комбінованим бронходилататором ЧСС у пацієнтів обох підгруп залишалася стабільною. Середньодобові, денні та нічні значення ЧСС не демонстрували відхилень, які могли б свідчити про небажану хронотропну дію препарату, що підтверджує його хорошу переносимість.

У процесі спостереження за допомогою як стандартної ЕКГ, так ХМ ЕКГ не було зафіксовано випадків пароксизмальної надшлуночкової чи шлуночкової тахікардії, епізодів фібриляції передсердь або будь-яких нових розладів атріовентрикулярної провідності. Відсутність таких порушень ритму свідчить про те, що комбінований бронходилататор не справляє аритмогенних ефектів і має сприятливий кардіологічний профіль безпеки у пацієнтів із ХОЗЛ.

За даними ХМ ЕКГ кількість надшлуночкових і шлуночкових ЕС упродовж тримісячної терапії не змінювалася достовірно. Незначні варіації цього показника мали природний характер та не виходили за межі фізіологічної варіабельності. Така стабільність аритмічних епізодів додатково підтверджує відсутність проаритмогенного впливу бронходилатативного лікування та його сприятливу кардіологічну безпечність у хворих на ХОЗЛ.

За даними ДЕхо-КГ у підгрупі 1_n у всіх (100%) хворих протягом тримісячного періоду спостереження не відмічалися негативні зміни структурних показників серця за параметрами ПЗР ЛП, площею ЛП, КСР та КДР ЛШ, площею ПП, КДР ПШ, КСО ЛШ та КДО ЛШ (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Динаміка структурно-функціональних показників серця за даними ДЕхо-КГ у хворих на ХОЗЛ через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором у підгрупі 1_n

№ з/п	Показники	Референтні значення	Підгрупа 1 _n (n = 11)		p
			до лікування	через 3 міс. від початку лікування	
1.	ПЗР ЛП, см	2,1–3,9	2,9 (2,5; 3,4)	2,9 (2,6; 3,5)	1,000
2.	Площа ЛП, см ²	8,8–23,4	15,9 (14,0; 19,4)	15,0 (13,5; 19,0)	0,941
3.	КСР ЛШ, см	3,1–3,7	3,6 (3,3; 3,7)	3,6 (3,3; 3,7)	1,000
4.	КДР ЛШ, см	4,8–5,5	5,1 (4,9; 5,2)	5,0 (4,9; 5,2)	0,968

Продовж. табл. 5.9

5.	Площа ПП, см/м ²	≤ 1,8	1,4 (1,3; 1,7)	1,4 (1,3; 1,7)	1,000
6.	КДР ПШ, см	0,95–2,05	1,7 (1,6; 1,9)	1,7 (1,6; 1,9)	1,000
7.	КСО ЛШ, мл	20–50	46 (43; 48)	45 (42; 46)	0,912
8.	КДО ЛШ, мл	80–140	104 (99; 115)	103 (98; 114)	0,923
9.	ТЗС ЛШ, см	0,6–0,9	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,9; 1,3)	1,000
10.	ММ ЛШ, г	88–224	256 (220; 263)	252 (220; 259)	0,841
11.	ІММ ЛШ, г/м ²	≤115	128 (118; 140)	125 (116; 135)	0,832
12.	ФВ ЛШ, %	50–75	63 (57; 65)	63 (58; 65)	1,000
13.	Е/А ЛШ	1,0–1,6	0,8 (0,7; 1,0)	0,9 (0,7; 1,1)	0,898
14.	IVRT ЛШ, мс	60–90	96 (92; 99)	94 (92; 98)	0,816
15.	DecT ЛШ, мс	160–240	219 (210; 241)	213 (207; 239)	0,489
16.	TAPSE, см	> 1,7	2,1 (1,9; 2,2)	2,2 (1,9; 2,3)	0,796
17.	Е/А ПШ	0,8 – 2,1	0,8 (0,6; 1,2)	1,1 (0,9; 1,7)	0,040

П р и м і т к а. р – між підгрупами за критерієм критерій Манна-Уїтні.

Враховуючи той факт, що хворі на ХОЗЛ були коморбідні по ГХ, у підгрупі 1_н у 100% осіб реєструвалася ГЛШ (за параметрами ТЗС ЛШ, ММ ЛШ та ІММ ЛШ). Під час лікування нами не було помічено негативної динаміки щодо посилення гіпертрофічних процесів у ЛШ (див. табл. 5.9).

Щодо функціональних параметрів серця у підгрупі 1_н, у всіх (100%) хворих систолічна функція як лівого, так і правого шлуночків серця (за показниками ФВ ЛШ та TAPSE відповідно). Протягом 3 місяців застосування комбінованого бронходилататора не було виявлено негативної динаміки вище зазначених показників ($p > 0,05$). Діастолічна дисфункції ЛШ була зареєстрована у більшості обстежених (у 7 (63,6%) хворих) Протягом 3 місяців застосування комбінованого бронходилататора в обох підгрупах не було зареєстровано ані нових випадків діастолічної дисфункції ЛШ, ані погіршення за показниками E/A, IVRT та DecT ЛШ ($p > 0,05$). Діастолічна дисфункція ПШ у хворих стала достовірно менш виразнішою ($p < 0,05$) (див. табл. 5.9).

У підгрупі 3_н, як і у підгрупі 1_н, структурні показники серця, зокрема ПЗР ЛП, площею ЛП, КСР та КДР ЛШ, площею ПП, КДР ПШ, КСО ЛШ та КДО ЛШ, у 100% осіб залишалися стабільними протягом усього періоду лікування ($p > 0,05$) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Динаміка структурно-функціональних показників серця за даними ДЕхо-КГ у хворих на ХОЗЛ через 3 місяці лікування комбінованим бронходилататором у підгрупі 3_н

№ з/п	Показники	Референтні значення	Підгрупа 3 _н (n = 10)		p
			до лікування	через 3 міс. від початку лікування	
1.	ПЗР ЛП, см	2,1–3,9	3,1 (2,7; 3,4)	3,1 (2,7; 3,3)	1,000

Продовж. табл. 5.10

2.	Площа ЛП, см ²	8,8–23,4	17,0 (15,5; 20,3)	16,8 (14,5; 19,7)	0,989
3.	КСР ЛШ, см	3,1–3,7	3,7 (3,4; 3,8)	3,6 (3,3; 3,7)	0,856
4.	КДР ЛШ, см	4,8–5,5	5,3 (5,0; 5,4)	5,1 (4,9; 5,3)	0,971
5.	Площа ПП, см/м ²	≤ 1,8	1,5 (1,4; 1,6)	1,5 (1,4; 1,6)	1,000
6.	КДР ПШ, см	0,95–2,05	1,8 (1,6; 2,0)	1,8 (1,6; 2,0)	1,000
7.	КСО ЛШ, мл	20–50	47 (43; 49)	45 (42; 47)	0,823
8.	КДО ЛШ, мл	80–140	110 (101; 120)	108 (102; 117)	0,903
9.	ТЗС ЛШ, см	0,6–0,9	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (0,9; 1,3)	1,000
10.	ММ ЛШ, г	88–224	260 (232; 269)	260 (232; 269)	1,000
11.	ІММ ЛШ, г/м ²	≤115	133 (122; 142)	133 (122; 142)	1,000
12.	ФВ ЛШ, %	50–75	59 (55; 61)	59 (56; 61)	1,000
13.	Е/А ЛШ	1,0–1,6	0,6 (0,5; 0,8)	0,7 (0,6; 0,8)	0,898
14.	IVRT ЛШ, мс	60–90	103 (98; 110)	101 (97; 108)	0,816
15.	DecT ЛШ, мс	160–240	234 (228; 256)	230 (225; 249)	0,489

Продовж. табл. 5.10

16.	TAPSE, см	> 1,7	1,9 (1,8; 2,2)	2,0 (1,8; 2,4)	0,796
17	Е/А ПШ	0,8 – 2,1	0,8 (0,6; 0,9)	1,0 (0,8; 1,2)	0,046

П р и м і т к а. p – між підгрупами за критерієм критерій Манна-Уїтні.

Аналогічно підгрупі 1_н, у всіх (100%) хворих підгрупи 3_н була виявлена ГЛШ (за параметрами ТЗС ЛШ, ММ ЛШ та ІММ ЛШ) ще до початку лікування, що притаманно пацієнтам із тривалим перебігом ГХ. Під час застосування комбінованого бронходилататора у цій когорті хворих прогресування гіпертрофічних змін або патологічного ремоделювання ЛШ виявлено не було ($p > 0,05$) (див. табл. 5.10).

У підгрупі 3_н функціональні показники серця, зокрема систолічна функція ЛШ та ПШ, залишалися стабільними під час всього періоду лікування ($p > 0,05$). Діастолічна дисфункція ЛШ, яка була притаманна усім (100%) цієї підгрупи з огляду на гіпертонічний тип ремоделювання, протягом 3 місяців терапії комбінованим бронходилататором не було відмічено ознак прогресування ($p > 0,05$). Втім, нами було виявлено достовірне покращення діастолічної функції ПШ у цій підгрупі, за рахунок збільшення параметра Е/А ПШ ($p < 0,05$) (див. табл. 5.10).

Отже, проведений аналіз показав, що комбінована бронходилатативна терапія не чинить негативного впливу на структурно-функціональний стан серця у хворих на ХОЗЛ і ГХ. У жодній із підгруп не зафіксовано прогресування гіпертрофії ЛШ, погіршення систолічної чи діастолічної функції, а також появи нових порушень із боку як лівого, так і правого шлуночків серця. Навпаки, відзначено тенденцію до покращення параметрів діастолічного наповнення ПШ, що може бути опосередковано пов'язано зі зниженням бронхообструктивного навантаження. Стабільність структурно-функціональних параметрів у динаміці свідчить про високу

кардіобезпечність терапії та її нейтральність щодо потенційних кардіальних ризиків у коморбідних пацієнтів.

5.3. Узагальнення результатів дослідження

Результати проведених досліджень показали, що у хворих на ХОЗЛ (GOLD II та III) із клінічно стабільним (медикаментозно компенсованим) перебігом ГХ, які знаходилися на монотерапії ХЛТД, додавання до терапії БАДТ забезпечує позитивний клінічний ефект без погіршення показників серцево-судинної системи у переважній більшості хворих. Застосування комбінованої бронходилатаційної терапії сприяє зменшенню виразності задишки, покращення толерантності до фізичного навантаження та ЯЖ, причому клінічні зрушення випереджають функціональні зміни вентиляційних показників.

За результатами моніторингу офісного АТ та ДМАТ у невеликій частини хворих, які раніше не отримували БАДТ, можливе раптове різке підвищення рівня АТ у перші дні терапії, що обґрунтовує необхідність ретельного індивідуального контролю на початковому етапі лікування. Водночас, за відсутності ранніх гемодинамічних реакцій подальший перебіг лікування, як правило, характеризувався стабільністю показників АТ.

Оцінка кардіологічної безпечності за даними стандартної ЕКГ, ХМ ЕКГ та ДЕхо-КГ підтвердила відсутність проаритмогенного впливу, негативної хронотропної дії або прогресування структурно-функціональних змін серця. Систолічна функція шлуночків залишалася збереженою, а діастолічні порушення не поглиблювалися; у ряді випадків відзначалося покращення параметрів діастолічної функції ПШ, що може бути пов'язано зі зменшенням бронхообструктивного навантаження.

Таким чином, отримані результати свідчать, що застосування БАДТ у складі комбінованої бронходилатаційної терапії у хворих на ХОЗЛ (GOLD II та III) із клінічно стабільним (медикаментозно компенсованим) перебігом ГХ

є ефективним і в цілому кардіологічно безпечним, за умови персоніфікованого підходу та обов'язкового контролю гемодинамічних показників на початковому етапі лікування.

Матеріали розділу викладені в наступних виданнях:

1. Конопкіна ЛІ, Бабець АА. Ефективність і кардіологічна безпечність застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу. Інфузія & Хіміотерапія. 2025;3:37–43. DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-3-37-43

2. Конопкіна ЛІ, Бабець АА. Кардіологічна безпечність застосування комбінованих бронходилаторів тривалої дії у хворих на ХОЗЛ та гіпертонічну хворобу: оцінка проаритмогенного впливу та функціонального стану шлуночків серця. Астма та алергія. 2025;24(4):16–20. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-4-16-20

3. Babets A. Evaluation of cardiovascular safety of patients with chronic obstructive lung disease using base therapy. Resuscitation. 2018;130(1): E72. AP103. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.07.145

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Коморбідний перебіг ХОЗЛ і ГХ є однією з найбільш актуальних проблем сучасної клінічної медицини. Поєднання цих захворювань асоціюється зі значним зростанням серцево-судинного ризику, погіршенням функціонального стану пацієнтів та ускладненням вибору терапевтичної тактики, що зумовлено взаємодією спільних патогенетичних механізмів, включно з хронічним системним запаленням, оксидативним стресом, нейрогуморальною активацією, ендотеліальною дисфункцією та ремоделюванням судинного русла [1 – 22].

Навіть за умов медикаментозно контрольованої ГХ у значної частини пацієнтів зберігаються приховані порушення регуляції АТ, насамперед зміни його циркадного ритму. У хворих на ХОЗЛ ці порушення можуть додатково модифікуватися ступенем бронхообструкції та впливом інгаляційної терапії. Застосування подвійної бронходилатації з використанням ХЛДТ та БАДТ забезпечує ефективний контроль респіраторних симптомів, однак у пацієнтів із супутньою ГХ потребує оцінки можливих серцево-судинних ефектів, зокрема в контексті активації симпатичної нервової системи [23 – 30].

Попри наявність даних щодо загальної кардіологічної безпечності інгаляційної терапії ХОЗЛ, результати досліджень залишаються неоднозначними, особливо у хворих із поєднаною кардіальною патологією [23 – 30, 100 – 110]. Це зумовлює потребу у поглибленому аналізі добового профілю АТ та структурно-функціонального стану серця з урахуванням різних схем інгаляційного лікування. Такий підхід є необхідним для уточнення механізмів порушень гемодинаміки, підвищення безпечності терапії та зменшення ризику несприятливих серцево-судинних наслідків у пацієнтів на ХОЗЛ і ГХ.

Нами було обстежено 154 хворих на ХОЗЛ з II, III та IV ступенем вентиляційних порушень за класифікацію GOLD у стабільну фазу

патологічного процесу та наявністю ГХ II стадії (середній вік – 61 (55; 71) років, чоловіків – 127 (82,6%), жінок – 27 (17,4%)). 28 пацієнтів було виключено у зв'язку з наявністю супутньої патології, яка могла б вплинути на результати дослідження. Таким чином, була сформована основна група із 126 хворих, які були розподілені на чотири підгрупи залежно та виразності бронхообструкції за класифікацією GOLD та інгаляційної терапії, яку пацієнти приймали в реальному житті: до підгрупи 1 увійшло 34 хворих на ХОЗЛ (GOLD II), які отримували лише ХЛТД; до підгрупи 2 – 23 хворих на ХОЗЛ (GOLD III), які отримували ІКС та БАТД; до підгрупи 3 – 29 хворих на ХОЗЛ (GOLD III), які отримували лише ХЛТД; до підгрупи 4 – 40 хворих на ХОЗЛ (GOLD IV), які отримували потрібну терапію — ІКС, БАТД та ХЛТД. Підгрупи обстежених були співставні за віком та статтю.

Отримані у нашому дослідженні дані свідчать, що у хворих на ХОЗЛ із коморбідною ГХ приховані порушення добового профілю АТ є надзвичайно поширеними. Так, за результатами ДМАТ, у 62,7% пацієнтів при досягненні цільових рівнів офісного АТ не було досягнуто цільових показників АТ протягом доби. При цьому у 60,8% випадків порушення мали ізольований нічний характер, у 18,9% — лише денний, а у 20,3% — поєднували денні та нічні відхилення, що підкреслює ключову роль нічного періоду у формуванні гемодинамічних порушень у цієї категорії хворих.

Такі результати узгоджуються з даними досліджень, присвячених пацієнтам із ХОЗЛ, у яких нічна гіпертензія та порушення циркадного ритму АТ розглядаються як характерні прояви системного впливу захворювання. Окремі дослідження показали, що у хворих на ХОЗЛ частота нічних порушень АТ є суттєво вищою, ніж у загальній популяції, навіть за відсутності клінічно маніфестної гіпертензії [180, 181]. Аналогічні дані наведені Palatini P. та співавт. [182], які підкреслюють тісний зв'язок між ХОЗЛ, інтермітуючою гіпоксією та підвищеним нічним навантаженням АТ.

Важливою особливістю нашого дослідження є детальний аналіз характеру порушень АТ. Встановлено, що денні відхилення найчастіше були

пов'язані з підвищенням ІЧ САТ (у 32,3% осіб), тоді як нічні порушення переважно стосувалися як САТ (у 50,0% осіб), так і ДАТ (35,9%), а також підвищення швидкості ранкового підйому АТ (у 100% осіб). За даними літератури, саме систолічний компонент АТ є найбільш чутливим маркером системної судинної жорсткості та нейрогуморальної активації у хворих на ХОЗЛ [183, 184], що повністю узгоджується з нашими результатами.

Згідно з літературними даними [2 – 5], прогресування бронхообструкції асоціюється з посиленням автономної дисрегуляції, що може проявлятися не стільки зміною формального циркадного типу, скільки зростанням лабільності гемодинамічних показників, особливо у нічний період. У межах нашого дослідження при порівнянні пацієнтів із помірною бронхообструкцією (GOLD II) та тяжкою бронхообструкцією (GOLD III), які отримували однакову інгаляційну терапію (монотерапію ХЛТД), встановлено, що частота та тип порушень добового профілю АТ у цих хворих не залежать від ступеня бронхообструкції ($p > 0,05$), а патологічні циркадні типи («non-dipper», «night-picker») формуються з однаковою частотою при тяжкості обструкції GOLD II та GOLD III ($p > 0,05$).

Водночас показники нічної регуляції АТ достовірно відрізнялися: у хворих на ХОЗЛ (GOLD III) варіабельність САТ становила 14 (13; 17) мм рт. ст., а у пацієнтів на ХОЗЛ (GOLD II) — 11 (9; 13) мм рт. ст. ($p < 0,05$), а варіабельність ДАТ — 13 (10; 15) мм рт. ст. проти 8 (6; 10) мм рт. ст. відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, нами вперше доведено, що вплив прогресування бронхообструкції реалізовувався через підвищення нічної варіабельності АТ без суттєвої зміни структури циркадних типів.

У публікаціях, присвячених аналізу впливу інгаляційної терапії на серцево-судинні показники у хворих на ХОЗЛ, наголошується на неоднозначності ефектів ІКС, що потребує диференційованого аналізу за умови однакової тяжкості захворювання [22–26]. У нашому дослідженні ми порівняли пацієнтів із тяжкою бронхообструкцією (GOLD III), які отримували ІКС та ХЛТД, з хворими аналогічної бронхообструкції, але на

монотерапії ХЛТД. Нами було встановлено, що у хворих, які мали ІКС-вмісну терапію, порівняно з хворими на монотерапії ХЛТД, достовірно частіше реєструвалися порушення добового профілю АТ (91,3% проти 51,6% відповідно ($p < 0,05$). Гіпертензивні циркадні типи («non-dipper», «night-riser») АТ як за САТ, так і за ДАТ також частіше зустрічалися у хворих, які мали ІКС-вмісну терапію ($p < 0,05$), що свідчить про порушення нейрогуморальної та вегетативної регуляції судинного тону, ймовірно пов'язане з частковим системним ефектом ІКС, зокрема їх впливом на активність симпатoadреналової системи та циркадні типи АТ.

Виявлені особливості добового профілю АТ та його варіабельності у хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості, а також залежність характеру порушень від виду інгаляційної терапії свідчать про багатофакторність механізмів кардіогемодинамічної дезадаптації у цієї категорії пацієнтів. Зокрема, підвищення нічної варіабельності АТ, переважання порушень систолічного компонента та формування патологічних циркадних типів не можуть бути повністю пояснені лише автономною дисрегуляцією або нейрогуморальною активацією.

З огляду на це, логічним наступним етапом дослідження стало вивчення структурно-функціонального стану серця як потенційного детермінанта виявлених змін добового профілю АТ.

У літературі відсутній консенсус щодо ролі структурно-функціональних змін серця у формуванні порушень добового профілю артеріального тиску у хворих на ХОЗЛ GOLD II та III. Частина авторів вказує, що на цих стадіях захворювання ехокардіографічні зміни мають переважно субклінічний характер і не впливають суттєво на показники ДМАТ [185, 186], тоді як інші повідомляють про асоціацію ранньої діастолічної дисфункції лівого шлуночка та функціональних порушень правих відділів серця зі зростанням нічної варіабельності АТ та формуванням патологічних циркадних типів уже при GOLD II–III [182, 183].

У нашому дослідженні структурно-функціональні зміни серця у хворих на ХОЗЛ із клінічно стабільним (медикаментозно компенсованим) перебігом ГХ були виявлені у 84 (97,7%) із 86 обстежених. При цьому ізольовані зміни лівого шлуночка реєструвалися у 48 (55,8%) випадків, ізольовані зміни правого шлуночка — у 30 (34,9%) пацієнтів, тоді як поєднане ураження лівого та правого шлуночків спостерігалось у 6 (6,9%) випадків, що свідчить про системний характер кардіореспіраторного ремоделювання у цієї категорії хворих.

При подальшому аналізі структурних показників серця у всіх підгрупах переважали зміни, характерні для гіпертензивного типу ремоделювання, зокрема збільшення ТЗС ЛШ, ММ та ІММ ЛШ. При порівнянні підгруп 1 та 3, що різнилися ступенем бронхообструкції, а також підгруп 2 та 3, які відрізнялися складом інгаляційної терапії, значущих відмінностей за основними ехокардіографічними параметрами серця виявлено не було ($p > 0,05$).

Щодо функціонального стану серця, за даними ДЕхо-КГ найчастіше реєструвалися зміни показників діастолічної дисфункції лівого шлуночка (E/A, IVRT, DecT) та правого шлуночка (E/A). Зміни лівого шлуночка зустрічалися однаково часто як у хворих з GOLD II, так і у хворих з GOLD III ($p > 0,05$). Діастолічна дисфункція правого шлуночка частіше спостерігається у хворих з GOLD III порівняно з GOLD II ($p < 0,05$), причому незалежно від медикаментозної терапії ($p > 0,05$).

Окремо слід відзначити пацієнтів із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ, які отримували потрійну інгаляційну терапію. Незважаючи на максимальну виразність бронхообструкції та інтенсивний медикаментозний вплив, у цієї когорти хворих частіше реєструвалися формально фізіологічні показники ДМАТ порівняно з хворими на ХОЗЛ GOLD III і ГХ, які отримували ІКС та ХЛТД (у 52,5% випадків проти 8,7% відповідно, $p < 0,05$).

При аналізі циркадного типу АТ у пацієнтів із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ виявлено принципову особливість цієї підгрупи — дисоціацію регуляції САТ та ДАТ із формуванням патологічного типу надмірного нічного зниження за ДАТ («over-dipper»), що не було характерним для інших підгруп. Такий феномен, ймовірно, відображає не компенсаторну нормалізацію гемодинаміки, а псевдонормалізацію добового профілю АТ, зумовлену глибокими порушеннями кардіореспіраторної взаємодії, виснаженням автономної регуляції та структурно-функціональними змінами серця і судин у хворих із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ. Отримані дані обґрунтовують необхідність окремого підходу до інтерпретації результатів ДМАТ у пацієнтів із дуже тяжкою обструкцією (GOLD IV) та стали підставою для подальшого аналізу структурно-функціональних змін серця у цій когорті хворих.

З метою подальшого з'ясування причин виявлених відмінностей у показниках ДМАТ нами було проведено додатковий внутрішньогруповий аналіз. Зокрема, підгрупу 4 було розподілено на дві підгрупи залежно від характеру добового профілю АТ: у підгрупу 4_n увійшли пацієнти із нормальними цифрами АТ ($n = 21$); у підгрупу 4_p – пацієнти із патологічними цифрами АТ ($n = 19$). Крім того, для порівняльного аналізу було включено пацієнтів із підгрупи 2 ($n = 21$), у яких за даними ДМАТ також реєструвалися порушення добового профілю АТ. Двоє пацієнтів із підгрупи 2, у яких показники ДМАТ відповідали нормальному типу, були виключені з подальшого аналізу з метою формування більш однорідної за гемодинамічними характеристиками групи порівняння (підгрупа 2_n).

У пацієнтів із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) та супутньою ГХ, у яких за даними ДМАТ реєструвався нормальний тип добового профілю АТ, достовірно частіше виявлялися дилатаційні зміни лівого шлуночка. Зокрема, у підгрупі 4_n медіани КСР та КДР ЛШ перевищували відповідні показники як у підгрупі 2_p , так і у підгрупі 4_p (КСР ЛШ — 4,2 (3,6; 4,4) см проти 3,5 (3,0; 3,6) см та 3,7 (3,4; 4,0) см відповідно, $p < 0,05$; КДР ЛШ — 5,9

(5,5; 6,2) см проти 5,2 (4,9; 5,5) см та 5,4 (5,2; 5,8) см відповідно; $p < 0,05$). Зазначені зміни супроводжувалися збільшенням КДО та КСО ЛШ, що зумовлювало відносне зниження фракції викиду ЛШ (52 (50; 55) %) порівняно з іншими підгрупами ($p < 0,05$).

Функціональні порушення серця у пацієнтів підгрупи 4н мали системний характер: у 100% випадків реєструвалися функціональні зміни, при цьому достовірно переважали комбіновані форми ураження ($p < 0,001$). Найчастіше спостерігалось поєднання діастолічної дисфункції обох шлуночків — у 13 із 21 (61,9%) пацієнтів, а також поєднання діастолічної дисфункції обох шлуночків із систолічною дисфункцією ПШ — у 5 (23,8%) осіб, що реалізовувалося через подовження IVRT і DecT ЛШ, зниження співвідношення Е/А ПШ та зменшення TAPSE ($p < 0,05$).

Крім того, саме у пацієнтів на ХОЗЛ (GOLD IV) і ГХ із нормальним добовим профілем АТ було зафіксовано найвищу поширеність ЛГ: ознаки ЛГ за даними ДЕхо-КГ виявлялися у 20 (95,2%) з 21 хворих підгрупи 4н, тоді як у підгрупі 4п — лише у 7 із 19 (36,8%) пацієнтів, а у підгрупі 2п випадків ЛГ не зареєстровано ($p < 0,05$). Аналіз відношення шансів продемонстрував, що наявність ЛГ у хворих на тяжкий ХОЗЛ асоціювалася з 34-кратним підвищенням імовірності реєстрації нормальних показників АТ за ДМАТ (OR = 34,3; 95% ДІ 3,7–313,8; $p = 0,002$).

Отже, у пацієнтів з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) та супутньою ГХ сукупність виявлених структурно-функціональних змін — дилатаційне ремоделювання ЛШ, виражена діастолічна дисфункція, залучення правих відділів серця та формування ЛГ — супроводжувалася зменшенням кардіогемодинамічних резервів і обмеженням адаптаційних можливостей серцево-судинної системи. Це призводило до згладжування добових коливань артеріального тиску та клінічно реалізувалося феноменом псевдонормалізації показників АТ за даними ДМАТ.

Натомість у пацієнтів із ХОЗЛ (GOLD IV) та ГХ, у яких реєструвався патологічний тип добового профілю АТ, ехокардіографічні параметри були

ближчими до показників хворих на ХОЗЛ GOLD III із супутньою ГХ, для яких характерні збережені насосні можливості серця. За таких умов порушення циркадної регуляції АТ, імовірно, реалізуються переважно через механізми нейрогуморальної активації та підвищення судинної жорсткості, а не внаслідок обмеження серцевого викиду.

Однією із задач нашого дослідження було вивчити ефективність та кардіологічну безпечність БАТД у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ, які раніше його не приймали.

Дослідження виконано у когорті пацієнтів зі збереженим медикаментозним контролем АТ, у яких перехід від монотерапії ХЛТД до комбінованої терапії ХЛТД + БАТД супроводжувався достовірним покращенням клінічного стану без ознак негативного впливу на серцево-судинну систему. У більшості пацієнтів відзначалося зменшення виразності респіраторних симптомів та покращення функціонального статусу, що підтверджувалося позитивною динамікою стандартизованих клінічних шкал ($p < 0,05$).

За даними добового моніторингу артеріального тиску встановлено, що додавання БАТД до базисної інгаляційної терапії не супроводжувалося підвищенням середньодобових, денних або нічних значень систолічного та діастолічного АТ ($p > 0,05$). Частота патологічних циркадних типів АТ після оптимізації терапії не зростала, а у частини пацієнтів спостерігалася тенденція до стабілізації добового профілю АТ. Важливо, що показники нічної варіабельності АТ та швидкість ранкового підйому АТ не демонстрували негативної динаміки, що свідчить про відсутність клінічно значущої симпатичної гіперактивації на тлі комбінованої бронходилатації.

Оцінка кардіологічної безпечності за даними ехокардіографії показала, що після додавання БАТД погіршення показників змін фракції викиду лівого шлуночка, показників поздовжньої систолічної функції правого шлуночка (TAPSE), а також параметрів діастолічної функції обох шлуночків виявлено не було ($p > 0,05$). Це свідчить про відсутність негативного впливу

комбінованої інгаляційної терапії на структурно-функціональний стан серця у хворих GOLD II, III з супутньою ГХ.

Аналіз безпеки лікування показав, що комбінована терапія добре переносилася більшістю пацієнтів. Побічні ефекти мали транзиторний характер, не супроводжувалися клінічно значущими гемодинамічними порушеннями та не потребували відміни або корекції терапії. Серйозних серцево-судинних ускладнень протягом періоду спостереження зареєстровано не було (0%).

Отже, результати підтверджують, що у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) із клінічно стабільним перебігом ГХ застосування комбінованої бронходилататорної терапії (БАТД та ХЛТД) є ефективним з точки зору контролю респіраторних симптомів та має сприятливий кардіологічний профіль безпеки. Виявлена відсутність негативного впливу на показники ДМАТ та структурно-функціональний стан серця свідчить про доцільність використання ХЛТД + БАТД у цієї категорії пацієнтів за умови дотримання принципів індивідуалізованого клінічного контролю.

Таким чином, коморбідний перебіг ХОЗЛ і ГХ супроводжується високою поширеністю прихованих порушень добового профілю АТ, які зберігаються навіть за досягнення цільових рівнів офісного АТ і мають переважно нічний характер. Встановлено, що характер і виразність порушень циркадної регуляції АТ визначаються не лише ступенем бронхообструкції та видом інгаляційної терапії, але й структурно-функціональним станом серця. У хворих із помірною та тяжкою бронхообструкцією (GOLD II, III) провідну роль у формуванні гемодинамічних змін відіграє підвищення нічної варіабельності АТ та нейрогуморальна активація без істотного обмеження насосної функції серця, тоді як у пацієнтів із дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD IV) формування формально нормального добового профілю АТ є проявом псевдонормалізації, зумовленої дилататорним ремоделюванням лівого шлуночка, вираженою діастолічною дисфункцією, залученням правих відділів серця та легеневою гіпертензією, що супроводжується зменшенням

кардіогемодинамічних резервів і обмеженням адаптаційних можливостей серцево-судинної системи. Отримані результати обґрунтовують необхідність комплексної інтерпретації даних ДМАТ з урахуванням структурно-функціонального стану серця та підтверджують кардіологічну безпечність комбінованої бронходилататорної терапії у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) із клінічно стабільним перебігом гіпертонічної хвороби за умови індивідуалізованого клінічного контролю.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі отриманих результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень запропоноване вирішення наукової задачі – розроблений алгоритм ведення хворих із коморбідною патологією ХОЗЛ і ГХ.

1. За даними ДМАТ у 62,7% хворих із клінічно стабільним (медикаментозно компенсованим) перебігом ГХ спостерігається порушення добового профілю АТ. Із них у 18,9% хворих – зміни лише вдень, у 60,8% – лише вночі, у 20,3% – і вдень, і вночі. Денні порушення найчастіше стосуються ІЧ САТ (у 32,3% осіб), рідше – змін ІЧ ДАТ (у 22,6% осіб). Нічні порушення найчастіше стосуються ІЧ САТ (у 50,0% осіб), ІЧ ДАТ (у 35,9% осіб), а також швидкості ранкового підйому як САТ, так і ДАТ (у 18,8% та 14,1% осіб відповідно).

2. Частота та характеристика порушень показників добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ і ГХ, що приймають ХЛТД, не залежить від ступеня бронхообструкції ($p > 0,05$). Порушення циркадних ритмів зустрічаються однаково часто у хворих з GOLD II та GOLD III ($p > 0,05$): найчастіше — гіпертензивних типів («non-dipper», «night-picker» — розподіл яких практично однаковий ($p > 0,05$)).

3. Частота порушень добового профілю АТ у хворих на ХОЗЛ і ГХ залежить від медикаментозної терапії: так – у пацієнтів з GOLD III, що приймають ІКС та ХЛТД, порушення зустрічаються у 91,3% осіб (переважно за рахунок змін ІЧ САТ та ІЧ ДАТ вночі); тоді як у пацієнтів з GOLD III, що приймають лише ХЛТД, — у 58,6% осіб ($p < 0,05$), причому у перших були вищими ІЧ САТ і ДАТ вночі. Порушення циркадних ритмів частіше зустрічаються у хворих, що приймають ІКС ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на негативний вплив ІКС на добовий профіль АТ у хворих з коморбідною патологією ГХ.

4. Структурно-функціональні зміни у хворих на ХОЗЛ (GOLD II, III) і ГХ в цілому були виявлені у 97,7% випадків, причому у 55,8% випадків – зміни лівого шлуночка, у 34,9% випадків – правого шлуночка, у 6,9% випадків – як лівого шлуночка, так і правого шлуночка. Найчастіше реєструвалися зміни показників діастолічної дисфункції лівого шлуночка (E/A, IVRT, DecT) та правого шлуночка (E/A). Зміни лівого шлуночка зустрічалися однаково часто як у хворих з GOLD II, так і у хворих з GOLD III ($p > 0,05$). Діастолічна дисфункція правого шлуночка частіше спостерігається у хворих з GOLD III порівняно з GOLD II ($p < 0,05$), причому незалежно від медикаментозної терапії ($p > 0,05$).

5. У хворих на ХОЗЛ і ГХ з дуже виразною бронхообструкцією (GOLD IV) порушення добового профілю АТ зустрічається у 47,5% випадків: у цієї когорти хворих структурно-функціональні зміни серця стосуються переважно змін діастолічної дисфункції обох шлуночків. У хворих без порушення добового профілю АТ структурно-функціональні зміни серця проявляються як систолічною, так і діастолічною дисфункцією обох шлуночків; причому виразність діастолічною дисфункції у них найбільш виразна ($p < 0,05$).

6. Додавання БАТД до лікування хворих на ХОЗЛ і ГХ в цілому має високу кардіологічну безпечність: відсутність порушень добового профілю АТ, відсутність проаритмогенного впливу та погіршення структурно-функціонального стану серця. У деяких випадках (до 10%) застосування БАТД хворими на ХОЗЛ і ГХ, які раніше його не приймали, може супроводжуватися різким підвищенням АТ та відповідними змінами об'єктивного статусу, що обґрунтовує необхідності персоніфікованого підходу до ведення таких пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. За наявності у хворих на ХОЗЛ коморбідної ГХ рекомендується використовувати добове моніторування артеріального тиску для оцінки контрольованості артеріального тиску, незалежно від ступеня бронхообструкції та типу інгаляційної терапії.
2. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні ГХ, зокрема при дуже тяжкій бронхообструкції (GOLD IV), доцільним є розширений кардіологічний нагляд із комплексною оцінкою циркадного профілю АТ та показників серцевої гемодинаміки з метою своєчасного виявлення патологічних змін.
3. За необхідності посилення медикаментозної терапії хворим на ХОЗЛ (GOLD III) з коморбідною ГХ, слід надати перевагу двокомпонентній комбінованій бронходилатаційній терапії (холінолітик тривалої дії та β_2 -агоніст тривалої дії).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Перцева Т.О., Саніна Н.А., Турлюн Т.С. Метаболомічний підхід до прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень: нове слово у розумінні захворювання. Укр. пульмонол. журнал. 2024; 32(4): 5–10. DOI: 10.31215/2306-4927-2024-32-4-5-10.
2. Фещенко Ю.І., Островський М.М., Макойда І.Я. Модифікація перебігу хронічного обструктивного захворювання легень: міф чи нагальні реалії сьогодення? Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(1):47–51. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-1-47-51.
3. Клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень», затверджена наказом МОЗ України №1610 від 20.09.2024 р. - 247 с.
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). - 215 p.
5. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middleincome countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(11): 1131-1141. DOI: 10.5588/ijtld.19.0397.
6. Santos NCD, Miravittles M, Camelier AA, Almeida VDC, Maciel RRBT, Camelier FWR. Prevalence and impact of comorbidities in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(3):205–220. doi: <http://doi.org/10.4046/trd.2021.0179>
7. López Campo I, Barreales Castillo M, Izquierdo Alonso JL, et al. Impact of comorbidities on COPD clinical control criteria. The CLAVE study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):258. doi: <http://doi.org/10.1186/s12890-023-02758-0>
8. Ambrosino P, Bachetti T, D'Anna SE, Galloway B, Bianco A, D'Agnano V, et al. Mechanisms and clinical implications of endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(5):136. doi: <http://doi.org/10.3390/jcdd9050136>

9. Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The global impact of respiratory disease. Third Edition. ERS, 2021 available at: https://www.firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf.
10. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest*. 2021; 159(4): 1400-1410. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.255.
11. Gutierrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Paras-Bravo P, Madrazo Perez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ Rev*. 2021; 11(1): 31. DOI: 10.1186/s13561-021-00329-9.
12. Stolbrink M, Thomson H, Hadfield RM, et al. The availability, cost, and affordability of essential medicines for asthma and COPD in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2022; 10(10): e1423- e1442. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00330-8.
13. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 206(11): 1317-1325. DOI: 10.1164/rccm.202204-0671PP.
14. Agusti A, Melen E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(5): 512-524. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00555-5.
15. Cazzola M, Page C, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Dual bronchodilation for the treatment of COPD: From bench to bedside. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Aug;88(8):3657-3673. doi: 10.1111/bcp.15390
16. Cazzola M, Rogliani P, Stolz D, Matera MG. Pharmacological treatment and current controversies in COPD. *F1000Res*. 2019 Aug 29;8:F1000 Faculty Rev-1533. doi: 10.12688/f1000research.19811.1.
17. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a

complex disorder. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(5): 485-496. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00510-5.

18. Яременко О.Б., Кузьменко Н.М., Добрянський ДВ, Ільницький РІ, Гуменюк, Г. Л., & Дудка, П. Ф. Ефективність та безпечність інгаляційного застосування гіпертонічного розчину хлориду натрію та його комбінації з гіалуроновою кислотою у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія.* 2021; 20(1): 23-31. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-23-31.

19. Sanina N, Pertseva T, Turlyun T. Disability due to COPD in Ukraine. *Eur Respir J.* 2024; 64(68): PA2966. DOI: 10.1183/13993003.congress-2024.pa2966.

20. Дзюблик О.Я., Дзюблик Я.О. Сучасний погляд на ХОЗЛ: на що звернути увагу? *Укр. пульмонол. журнал.* 2024; 32(1): 18–23. DOI: 10.31215/2306-4927-2024-32-1-18-23.

21. Дзюблик Я.О. Хронічне обструктивне захворювання легень — чекати чи діяти? *Укр. пульмонол. журнал.* 2024; 2: 18–19.

22. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest.* 2004;125(6):2309–2321. doi: <http://doi.org/10.1378/chest.125.6.2309>

23. Divo M, Casanova C, Pinto-Plata V. Cardiovascular risk assessment in patients with COPD: reduce, reuse and recycle. *Eur Respir J.* 2025;65(2):2402103. doi: <http://doi.org/10.1183/13993003.02103-2024>

24. Matera MG, Page CP, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators revisited. *Pharmacol Rev.* 2020;72(1):218–252. doi: <http://doi.org/10.1124/pr.119.018150>

25. Beghe B, Spanevello A, Fabbri LM. Risk and Prevention of Cardiovascular Events after Exacerbations of Respiratory Symptoms in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 209(8): 901–902. Doi: 10.1164/rccm.202401-0040ED.

26. Buhl R, Magder S, Bothner U, Tetzlaff K, Voß F, Loaiza L, Vogelmeier CF, McGarvey L. Long-term general and cardiovascular safety of tiotropium/olodaterol

in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2017;122:58-66. doi:10.1016/j.rmed.2016.11.011.

27. Yang M, Li Y, Jiang Y, Guo S, He J-Q, Sin DD. Combination therapy with long-acting bronchodilators and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2023;61(3):2200302. doi:10.1183/13993003.00302-2022

28. Nilsson U, Mills NL, McAllister DA et al. Cardiac biomarkers of prognostic importance in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2020; 21: 162. DOI: 10.1186/s12931-020-01430-z.

29. Decramer M and Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(1): 73–83. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70060-7.

30. Maclay JD and MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013; 143(3): 798–807. DOI: 10.1378/chest.12-0938.

31. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases: an urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(11): 1319–1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.

32. Fabbri LM. Smoking, not COPD, as the disease. *N Engl J Med.* 2016; 374(19): 1885–1886. DOI: 10.1056/NEJMe1515508.

33. Клінічна настанова, заснована на доказах «Артеріальна гіпертензія», затверджена наказом МОЗ України №1581 від 12.09.2024 р. - 280 с.

34. Rabe KF and Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2017; 389: 1931–1940. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9.

35. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2020; 382(4): 353-363. DOI: 10.1056/NEJMra1805377.

36. Tverezovskyi VM, Kapustnyk VA, Shelest BO, Sukhonos NK. Association of caspase-8 levels with respiratory parameters and presence of hypertension in COPD patients. *Wiad Lek.* 2023; 76: 1265-1271. DOI:10.36740/WLek202305220.

37. Graul EL, Nordon C, Rhodes K, et al. Temporal Risk of Nonfatal Cardiovascular Events After Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 209(8): 960-972. DOI: 10.1164/rccm.202307-1122OC.
38. Слепченко Н. С., Побережець В. Л., Фещенко Д. І. Кардіо-пульмональні ризики у пацієнтів з ХОЗЛ. *Укр. пульмонол. журнал.* 2025; 33(1): 31–36. DOI: 10.31215/2306-4927-2025-33-1-31-36.
39. Sá-Sousa A, Rodrigues C, Jácome C, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2024;13(17):5173. DOI: 10.3390/jcm13175173.
40. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ.* 2022; 378: e069679. DOI: 10.1136/bmj-2021-069679.
41. Singh D, Han MK, Hawkins NM, et al. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2024; 41(6): 2151–2167. DOI: 10.1007/s12325-024-02855-4.
42. Borek I, Birnhuber A, Voelkel NF, Marsh LM, Kwapiszewska G. The vascular perspective on acute and chronic lung disease. *J Clin Invest.* 2023; 133(16): e170502. DOI:10.1172/JCI170502.
43. André S, Conde B, Fragoso E, et al. GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology.* 2019; 25(3): 168–176. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006.
44. Solidoro P, Albera C, Ribolla F, et al. Triple Therapy in COPD: Can We Welcome the Reduction in Cardiovascular Risk and Mortality? *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 816843. DOI: 10.3389/fmed.2022.816843.
45. Chalfont G, Mateus C, Varey S, Milligan C. Self-Efficacy of Older People Using Technology to Self-Manage COPD, Hypertension, Heart Failure, or Dementia at Home: An Overview of Systematic Reviews. *Gerontologist.* 2021; 61(6): e318-e334. DOI:10.1093/geront/gnaa045.

46. Santiago Díaz C, Medrano FJ, Muñoz-Rivas N, Castilla Guerra L, Alonso Ortiz MB; en representación de los grupos de trabajo de EPOC y de Riesgo Vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna. COPD and cardiovascular risk. EPOC y riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler.* 2025; 37(5): 500757. DOI: 10.1016/j.arteri.2024.500757.

47. Graul EL, Nordon C, Rhodes K, et al. Temporal Risk of Nonfatal Cardiovascular Events After Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 209(8): 960–972. DOI: 10.1164/rccm.202307-1122OC.

48. Balbirsingh V, Mohammed AS, Turner AM, et al. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax.* 2022; thoraxjnl-2021-218333. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218333.

49. Perez-Benzo GM, Muellers K, Chen S, et al. Identifying Behavioral Phenotypes in Chronic Illness: Self-Management of COPD and Comorbid Hypertension. *Patient Educ Couns.* 2021; 104(3): 627-633. DOI: 10.1016/j.pec.2020.08.025.

50. Swart KMA, Baak BN, Lemmens L, et al. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. *Respir Res.* 2023; 24(1): 293. DOI: 10.1186/s12931-023-02601-4.

51. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, et al. Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17: 427–437. DOI: 10.2147/COPD.S346591.

52. Yang HM, Ryu MH, Carey VJ, et al. COPDGene Investigators †. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Increase the Risk of Subsequent Cardiovascular Events: A Longitudinal Analysis of the COPDGene Study. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13(11): e033882. DOI: 10.1161/JAHA.123.033882.

53. Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, et al. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med.* 2020; 73: 1-6. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.12.014.

54. Huang J, Li W, Sun Y, et al. Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm): A Global Epidemiological Overview, Radiographic Characteristics, Comorbid Associations, and Differentiation from Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:753-764. DOI:10.2147/COPD.S453086.

55. Singh D, Han MK, Hawkins NM, et al. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2024; 41(6): 2151–2167. DOI: 10.1007/s12325-024-02855-4.

56. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population- representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398: 957–980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

57. Chen Q, Zhou H, Tang J, et al. An analysis of exogenous harmful substance exposure as risk factors for COPD and hypertension co-morbidity using PSM. *Front Public Health.* 2024; 12: 1414768. DOI:10.3389/fpubh.2024.1414768.

58. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Merz CNB, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(3): 19-26. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5306.5: 255–262.

59. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; 71(6): e13-e115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.

60. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-

specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014; 383(9932): 1899-1911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1.

61. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008; 371(9623): 1513-1518. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8.

62. Antonakoudis G, Poulimenos L, Kifnidis K, Zouras C, Antonakoudis H. Blood pressure control and cardiovascular risk reduction. *Hippokratia*. 2007; 11(3): 114-119.

63. Tian Z, Cen L. Interaction of Biochemical Processes between Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Pulmonary Arterial Hypertension (PAH), and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pol J Microbiol*. 2023; 72(2): 143-154. DOI:10.33073/pjm-2023-015.

64. Ambrosino P, Bachetti T, D'Anna SE, et al. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9(5):136. DOI: 10.3390/jcdd9050136.

65. Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Bakaloudi DR, Pitsiou G, Stanopoulos I, Kontakiotis T, Boutou AK. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods. *ERJ Open Res*. 2021; 7(2): 00983-2020. DOI: 10.1183/23120541.00983-2020.

66. Khan KS, Jawaid S, Memon UA, et al. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbations in Hospitalized Patients From Admission to Discharge: A Comprehensive Review of Therapeutic Interventions. *Cureus*. 2023; 15(8): e43694. DOI: 10.7759/cureus.43694.

67. Gordon A, Young M, Bihler E, Cheema T. COPD Maintenance Pharmacotherapy. *Crit Care Nurs Q*. 2021; 44(1): 19-25. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000336.

68. Singh D. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2021; 26(7): 643-651. DOI:10.1111/resp.14046.

69. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(6): 689-698. DOI: 10.1164/rccm.202005-1854OC.

70. Prabowo GR. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A systematic review. *J Advance Research Med & Health Science.* 2023; 9(3): 96-100. DOI:10.53555/nmhs.v9i3.1620.

71. Феценко Ю.І., Полянська М.О. Основні стратегії лікування бронхообструктивних захворювань: подвійна чи вже потрібна терапія? *Укр. пульмон. журнал.* 2024; 4: 43-47.

72. De Miguel-Díez J, Fernández-Villar A, Doña Díaz E, et al. Chronic Obstructive Lung Disease: Treatment Guidelines and Recommendations for Referral and Multidisciplinary Continuity of Care. *J. Clin. Med.* 2024; 13(2): 303. DOI: 10.3390/jcm13020303.

73. De Miguel-Díez J, Fernández-Villar A, Doña Díaz E, et al. Chronic Obstructive Lung Disease: Treatment Guidelines and Recommendations for Referral and Multidisciplinary Continuity of Care. *J Clin Med.* 2024; 13(2): 303. DOI: 10.3390/jcm13020303.

74. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(9): e56–e69. DOI: 10.1164/rccm.202003-0625ST.

75. Calle Rubio M, Miravittles M, López-Campos JL, et al. Inhaled Maintenance Therapy in the Follow-Up of COPD in Outpatient Respiratory Clinics. Factors Related to Inhaled Corticosteroid Use. *Arch Bronconeumol.* 2023; 59(11): 725-735. DOI: 10.1016/j.arbres.2023.07.015.

76. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, et al. 2023 Canadian Thoracic Society Guideline on Pharmacotherapy in Patients With Stable COPD. *Chest.* 2023; 164(5): 1159-1183.

77. Teramoto S. The Therapeutic Index as Indicated by Efficacy/Safety Ratio May Be Primarily Assessed by Meta-Analysis of the Efficacy of ICS Combination Therapy for COPD [Letter]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17: 1453-1454. DOI: 10.2147/COPD.S373924.
78. Marzuki NM, Jaeb MZM, Ban A, et al. Personalised management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Malaysian consensus algorithm for appropriate use of inhaled corticosteroid (ICS) in COPD patients. *Med J Malaysia.* 2020; 75(6): 717-721.
79. Singh D, Donohue JF, Boucot IH, Barnes NC, Compton C, Martinez FJ. Future concepts in bronchodilation for COPD: dual- versus monotherapy. *Eur Respir Rev.* 2021; 30(160): 210023. DOI:10.1183/16000617.0023-2021.
80. Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Valladales-Restrepo LF, González-Rangel A, Laucho-Contreras ME, Machado-Alba JE. Patterns and Trends in the Use of Medications for COPD Control in a Cohort of 9476 Colombian Patients, 2017-2019. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023; 18: 1601-1610. DOI: 10.2147/COPD.S391573.
81. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, Calzetta L, Matera MG. Beyond Dual Bronchodilation - Triple Therapy, When and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17: 165-180. DOI: 10.2147/COPD.S345263.
82. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Single-Inhaler Triple versus Dual Bronchodilator Therapy in COPD: Real-World Comparative Effectiveness and Safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17: 1975-1986. DOI: 10.2147/COPD.S378486.
83. Calle Rubio M, Miravittles M, López-Campos JL, et al. Inhaled Maintenance Therapy in the Follow-Up of COPD in Outpatient Respiratory Clinics. Factors Related to Inhaled Corticosteroid Use. *Arch Bronconeumol.* 2023; 59(11): 725-735. DOI: 10.1016/j.arbres.2023.07.015.
84. Zheng L, Sun H, Chen Q, Xie X, Jin H, Ding Y. Influential factors of adherence to inhalation drug therapy in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Eval Clin Pract.* 2025;31(1):e14094. doi:10.1111/jep.14094.

85. Villamañán E, Sobrino C, Bilbao C, et al. Off-label use of inhaled bronchodilators in hospitalised patients in Spain: a multicentre observational study. *Eur J Hosp Pharm.* 2021; 28(Suppl 2): e23-e28. DOI:10.1136/ejhpharm-2019-002171.

86. Pleasants RA, Donohue JF. Current Perspectives of Pharmacotherapies for COPD. *Respir Care.* 2023; 68(7): 927-938. DOI:10.4187/respcare.10952.

87. Juntunen P, Salmela P, Pakkasela J, Karjalainen J, Lehtimäki L. Diagnoses and prescription patterns among users of medications for obstructive airway diseases in Finland. *BMC Pulm Med.* 2024; 24(1): 64. DOI: 10.1186/s12890-024-02870-9.

88. Singh D, Litewka D, Páramo R, et al. DELaying Disease Progression In COPD with Early Initiation of Dual Bronchodilator or Triple Inhaled Pharmacotherapy (DEPICT): A Predictive Modelling Approach. *Adv Ther.* 2023; 40(10): 4282-4297. DOI: 10.1007/s12325-023-02583-1.

89. Buhl R, Wilke T, Picker N, et al. Real-World Treatment of Patients Newly Diagnosed with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective German Claims Data Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17: 2355-2367. DOI: 10.2147/COPD.S375190.

90. Song Q, Lin L, Zhou A, et al. The effects of different inhalation therapies on less symptomatic chronic obstructive pulmonary disease patients in a Chinese population: a real-world study. *Ann Med.* 2023; 55(1): 1317-1324. DOI: 10.1080/07853890.2023.2192519.

91. Czira A, Requena G, Banks V, et al. Comparative Effectiveness of Umeclidinium/Vilanterol versus Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Primary Care Setting in England. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023; 18: 643-659. DOI: 10.2147/COPD.S405498.

92. Quint JK, Montonen J, Esposito DB, et al. Effectiveness and Safety of COPD Maintenance Therapy with Tiotropium/Olodaterol versus LABA/ICS in a

US Claims Database. *Adv Ther.* 2021; 38(5): 2249-2270. DOI: 10.1007/s12325-021-01646-5.

93. LaCrone ME, Buening N, Paul N. A Retrospective Review of an Inhaler to Nebulizer Therapeutic Interchange Program Across a Health System. *J Pharm Pract.* 2023; 36(5): 1211-1216. DOI: 10.1177/08971900221101761.

94. Priya P, Nath SS, Kumar V, Kumar S. Comparison of Nebulized Glycopyrronium with a Combination of Salbutamol and Ipratropium on Ventilatory Parameters in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Observational Study. *Indian J Crit Care Med.* 2024; 28(10): 963-969. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24806.

95. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, et al. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2022; 31(164): 210196. DOI: 10.1183/16000617.0196-2021.

96. Kalhan R, Slade D, Ray R, et al. Umeclidinium/Vilanterol Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol, Budesonide/Formoterol, and Tiotropium as Initial Maintenance Therapy in Patients with COPD Who Have High Costs and Comorbidities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 1149-1161. DOI: 10.2147/COPD.S298032.

97. Matera MG, Calzetta L, Rogliani P, Hanania N, Cazzola M. Cardiovascular Events with the Use of Long-Acting Muscarinic Receptor Antagonists: An Analysis of the FAERS Database 2020-2023. *Lung.* 2024; 202(2): 119-125. DOI: 10.1007/s00408-024-00677-3.

98. Rebordosa C, Plana E, Rubino A, et al. Risk Assessment of Acute Myocardial Infarction and Stroke Associated with Long-Acting Muscarinic Antagonists, Alone or in Combination, versus Long-Acting beta2-Agonists. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17: 1715-1733. DOI: 10.2147/COPD.S363997.

99. Hsieh MJ, Chen NH, Cheng SL, et al. Comparing Clinical Outcomes of Tiotropium/Olodaterol, Umeclidinium/Vilanterol, and Indacaterol/Glycopyrronium Fixed-Dose Combination Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary

Disease in Taiwan: A Multicenter Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17: 967-976. DOI: 10.2147/COPD.S353799.

100. Vogelmeier CF, Kerwin EM, Bjermer LH, et al. Impact of baseline COPD symptom severity on the benefit from dual versus mono-bronchodilators: an analysis of the EMAX randomised controlled trial. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14: 1753466620968500. DOI: 10.1177/1753466620968500.

101. Shaikh A, Ritz J, Casciano J, et al. Clinical and Economic Evaluation of Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium/Olodaterol Therapy in Maintenance Treatment-Naive Patients with COPD in the US. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2025; 20: 335-348. DOI: 10.2147/COPD.S479504.

102. Liao Y, Wang H, Wang K, et al. Efficacy and safety of tiotropium bromide inhalation in symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter, prospective, and observational study. *Expert Rev Respir Med.* 2023; 17(3): 237-245. DOI:10.1080/17476348.2023.2171990.

103. Aksoy HB, Koç H. Effect of Tiotropium on eye findings in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2024; 24(1): 418. DOI:10.1186/s12890-024-03240-1.

104. Hoogendoorn M, Corro Ramos I, Soulard S, et al. Cost-effectiveness of the fixed-dose combination tiotropium/olodaterol versus tiotropium monotherapy or a fixed-dose combination of long-acting β 2-agonist/inhaled corticosteroid for COPD in Finland, Sweden and the Netherlands: a model-based study. *BMJ Open.* 2021; 11(8): e049675. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049675.

105. Gong Y, Lv Y, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative analysis of efficacy and safety of LABA/LAMA fixed-dose combinations in the treatment of stable COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2022; 16: 17534666211066068. DOI: 10.1177/17534666211066068.

106. D'Urzo AD, Singh D, Donohue JF, Chapman KR, Wise RA. Aclidinium bromide/formoterol fumarate as a treatment for COPD: an update. *Expert Rev Respir Med.* 2021; 15(9): 1093-1106. DOI: 10.1080/17476348.2021.1920403.

107. Halpin DMG, Rothnie KJ, Banks V, et al. Comparative Adherence and Persistence of Single- and Multiple-Inhaler Triple Therapies Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an English Real-World Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17: 2417-29 DOI: 10.2147/COPD.S370540.

108. Xu X, Milea D, Navarro Rojas AA, et al. A Real-World Analysis of Treatment Patterns and Clinical Characteristics Among Patients with COPD Who Initiated Multiple-Inhaler Triple Therapy in New Zealand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 1835-1850. DOI:10.2147/COPD.S295183.

109. Song Q, Lin L, Li T, et al. The treatment responses among different inhalation therapies for GOLD group E patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Glob Health.* 2025; 15: 04055. DOI: 10.7189/jogh.15.04055.

110. Kilaru SC, Bansal AG, Naik VS, Lopez M, Gogtay JA. A review of the efficacy and safety of fluticasone propionate/formoterol fixed-dose combination. *Expert Rev Respir Med.* 2022; 16(5): 529-540. DOI: 10.1080/17476348.2022.2089117.

111. Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ Open* 2020; 10(4): e037509. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-037509.

112. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J.* 2020; 55(2): 1901720. DOI: 10.1183/13993003.01720-2019.

113. Janson C. Inhaled corticosteroids in COPD: risk and benefits. *Thorax.* 2022; 77(6): 530-531. DOI :10.1136/thoraxjnl-2021-217930.

114. Shafiek H, Verdú J, Iglesias A, et al. Inhaled corticosteroid dose is associated with *Pseudomonas aeruginosa* infection in severe COPD. *BMJ Open Respir Res.* 2021; 8(1): e001067. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-001067.

115. Savran O, Godtfredsen N, Sørensen T, Jensen C, Ulrik CS. COPD patients prescribed inhaled corticosteroid in primary care: time for re-assessment based on exacerbation rate and blood eosinophils?. *Respir Res.* 2021; 22(1): 54. DOI: 10.1186/s12931-021-01651-w.

116. Papadopoulou E, Bin Safar S, Khalil A, et al. Inhaled *versus* systemic corticosteroids for acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2024; 33(171): 230151. DOI: 10.1183/16000617.0151-2023.

117. Miravittles M, Roman-Rodríguez M, Ribera X, Ritz J, Izquierdo JL; OPTI investigator's group. Inhaled Corticosteroid Use Among COPD Patients in Primary Care in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17: 245-258. DOI: 10.2147/COPD.S342220.

118. Muiser S, Imkamp K, Seigers D, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus fluticasone/salmeterol fixed-dose treatment in patients with COPD. *Thorax.* 2023; 78(5): 451-458. DOI: 10.1136/thorax-2022-219620.

119. Feldman WB, Suissa S, Kesselheim AS, et al. Comparative effectiveness and safety of single inhaler triple therapies for chronic obstructive pulmonary disease: new user cohort study. *BMJ.* 2024; 387: e080409. DOI: 10.1136/bmj-2024-080409.

120. Duan KI, Donovan LM, Spece LJ, et al. Trends and Rural-Urban Differences in the Initial Prescription of Low-Value Inhaled Corticosteroids among U.S. Veterans with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2023; 20(5): 668-676. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202205-458OC.

121. Patel P, Sharma S. Bronchodilators. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 4, 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519028/> (дата звернення: 11.11.2025 р.).

122. Hsu E, Bajaj T. Beta2-Agonists. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 20, 2023. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542249/> (дата звернення: 11.11.2025 р.).

123. Adams BS, Nguyen H. Salmeterol. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 23, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557453/> (дата звернення: 11.11.2025 р.).

124. Yang M, Li Y, Jiang Y, Guo S, He JQ, Sin DD. Combination therapy with long-acting bronchodilators and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2023; 61(2): 2200302. DOI: 10.1183/13993003.00302-2022.

125. Putcha N, Ozol-Godfrey A, Sanjar S, Sharma S. Impact of Comorbidity Prevalence and Cardiovascular Disease Status on the Efficacy and Safety of Nebulized Glycopyrrolate in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 16: 1061-1073. DOI: 10.2147/COPD.S302088.

126. Tashkin DP, Niu X, Sharma S, Sanjar S. Impact of baseline clinical features on outcomes of nebulized glycopyrrolate therapy in COPD. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2021; 31(1): 43. DOI: 10.1038/s41533-021-00255-7.

127. Muraki M, Kunita Y, Shirahase K, et al. A randomized controlled trial of long-acting muscarinic antagonist and long-acting β_2 agonist fixed-dose combinations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1): 26. DOI: 10.1186/s12890-021-01403-y.

128. Lopes S, Marino ML, Fortinguerra F, Agabiti N, Belleudi V, Trotta F. Use, Effectiveness, and Safety of Inhaler Devices for LABA/LAMA Fixed-Dose Combinations in Patients with COPD. *COPD.* 2025; 22(1): 2506548. DOI: 10.1080/15412555.2025.2506548.

129. Leitao Filho FS, Takiguchi H, Akata K, et al. Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting beta(2)-Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM). *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204(10): 1143-52. DOI: 10.1164/rccm.202102-0289OC.

130. Feldman WB, Avorn J, Kesselheim AS, Gagne JJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Pneumonia Hospitalizations Among New Users of Combination Maintenance Inhalers. *JAMA Intern Med.* 2023; 183(7): 685-695. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.1245.

131. Lee HJ, Jin KN, Lee HW, et al. Radiographic Phenotypes Affect the Risk of Inhaled Corticosteroid-Associated Pneumonia in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022; 17: 2301-2315. DOI: 10.2147/COPD.S372735.

132. Lee EG, Kim Y, Hwang YI, et al. Comparison of pneumonia incidence between long-acting muscarinic antagonist and inhaled corticosteroid plus long-acting beta agonist in patients with COPD. *Scientific Reports.* 2023; 13(1): 8183. DOI: 10.1038/s41598-023-35223-3.

133. Tse G, Emmanuel B, Ariti C, et al. A Long-Term Study of Adverse Outcomes Associated With Oral Corticosteroid Use in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023; 18: 2565-2580. DOI: 10.2147/COPD.S433326.

134. Pace WD, Callen E, Gaona-Villarreal G, Shaikh A, Yawn BP. Adverse Outcomes Associated With Inhaled Corticosteroid Use in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Fam Med.* 2025; 23(2): 127-135. DOI: 10.1370/afm.240030.

135. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Стан серцево-судинної системи у хворих із задишкою, які перенесли пневмонію, асоційовану з COVID-19. *Український пульмонологічний журнал.* 2023;4:14-18. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-4-14-21

136. Roque A, Taborda-Barata L, Cruz AA, Vieggi G, Maricoto T. COPD treatment - a conceptual review based on critical endpoints. *Pulmonology.* 2023; 29(5): 410-420. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2023.02.015.

137. Shnoda M, Gajjar K, Ivanova V. COPD and Cardiovascular Disease: A Review of Association, Interrelationship, and Basic Principles for Integrated Management. *Crit Care Nurs Q.* 2021; 44(1): 91-102. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000342.

138. Lev-Ari N, Oberman B, Kushnir S, Yosef N, Shlomi D. The cardiovascular effects of long-acting bronchodilators inhalers and inhaled corticosteroids purchases among asthma and COPD patients. *Heart Lung*. 2025; 70: 250-257. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2024.12.010.

139. Taher S, Schutte AE, Hurst JR, Gale CP, Ansari S. Interventions for the management of concomitant COPD and hypertension: A systematic review. *J Multimorb Comorb*. 2025; 15: 26335565251341389. DOI: 10.1177/26335565251341389.

140. Agusti A, Singh D, Faner R. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease: current pipeline and new opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2025. DOI: 10.1038/s41573-025-01290-6. Біостатистика: підручник для студентів [Грузева Т.С., Лехан В.М., Огнєв В.А. та ін.]; за ред. Т.С. Грузевої. Вінниця: Нова Книга, 2020. 384 с.

141. Schaeffer RL, Mendenhall W, Ott L. *Elementary Survey Sampling*, 7th Edition. California, Belmont: Duxbury Press, 2012. 436 p.

142. Показники стану здоров'я населення Дніпропетровської області в 2017- 2018 р.р. Укладачі: Карнажицька Т.О., Котельникова А.О., Гайдук А.В.; відп. укладач С.С. Росточило. Дніпро: Департамент охорони здоров'я облдержадміністрації, 2019. 223 с.

143. Державна служба статистики України. Населення України за 2018 рік. Демографічний щорічник. Київ: Держкомстат, 2019. 188 с. URL: https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2019/zb/12/zb_ukr_2018.pdf

144. Finks S.W., Rumbak M.J., Self T.H. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 23;382(4):353-363. doi: 10.1056/NEJMra1805377.

145. Greulich T., Weist B.J.D., Koczulla A.R., Janciauskiene S., Klemmer A., Lux W., Alter P., Vogelmeier C.F. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med*. 2017 Nov;132:132-138. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.007.

146. Rubinsztajn R., Przybyłowski T., Grabicki M., Karwat K., Maskey-Warzęchowska M., Batura-Gabryel H., Chazan R. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: Results of a national multicenter research project. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Mar;28(3):319-324. doi: 10.17219/acem/78024.

147. Park H.J., Leem A.Y., Lee S.H., Song J.H., Park M.S., Kim Y.S., Kim S.K., Chang J., Chung K.S. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Aug 7;10:1571-82. doi: 10.2147/COPD.S85767. PMID: 26300636; PMCID: PMC4535560.

148. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019 Jan 10;8(1):69. doi: 10.3390/jcm8010069.

149. Nastroga T.V. Features of therapy of elderly patients with comorbid pathology—arterial hypertension with concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Проблеми екології та медицини*. 2017. Т. 21. №. 1-2. С. 18-21.

150. Schaeffer RL, Mendenhall W, Ott L. Elementary Survey Sampling, 7th Edition. California, Belmont: Duxbury Press, 2012. 436 p.

151. Lehr R. Sixteen s squared over d squared: a relation for crude sample size estimates. *Statistics in Medicine*. 1992. №11. P. 1099 – 1102.

152. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень. Наказ МОЗ України 27.06.2013 р. № 555. Київ; 2013. 146 с.

153. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 24 травня 2012 р. № 384 Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії (АГ). // Вісник Міністерства охорони здоров'я України. — 2012. — № 8. — С. 45–53. — Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0384282-12>

154. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest*. 2015 Jul;148(1):159-68. DOI: 10.1378/chest.14-2449

155. Савченко ВМ. Формализованная система базових клінічних показателів для оцінки стану хворих хронічними необструктивними і обструктивними захворюваннями легких. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2001;2:46-50.

156. Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Prev Soc Med*. 1967 Jul;21(3):122-8. DOI: 10.1136/jech.21.3.122

157. Ожиріння. В: Свінціцький АС, редактор. *Внутрішня медицина: порадник лікарю загальної практики*. Київ: ВСВ "Медицина"; 2014; с. 1228-31.

158. Середюк НМ. Ожиріння. В: *Внутрішня медицина: терапія*. Київ: Медицина; 2006; с. 574-5.

159. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102

160. Buss AS, Silva LM. Comparative study of two quality of life questionnaires in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2009;35(4):318-324. doi:10.1590/S1806-37132009000400007.

161. Ferrer M, et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J*. 2002;19(3):405-413. doi:10.1183/09031936.02.01903005.

162. Miravittles M, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863–868. doi:10.1136/thx.2008.112013.

163. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102

164. Перцева ТА, Конопкина ЛІ. Основы изучения вентиляционной функции легких: клинико-диагностическое значение: метод. пособие для врачей и студентов мед. вузов. Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС; 2008. 66 с.

165. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):70-88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST

166. Мостовой ЮМ, Константинович ТВ, Мороз ЛВ, та ін. Сучасні інструментальні методи дослідження в діагностиці органів дихання: навч. посіб. Львів: Видавець Марченко Т.В.; 2022. 308 с.

167. Мостовой ЮМ, Распутіна ЛВ, Обертинська ОГ. Сучасні додаткові методи обстеження серцево-судинної системи : навч. посіб. Львів: Видавець Марченко Т.В.; 2023. 288 с.

168. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):e55–e96. doi:10.1016/j.hrthm.2017.03.038.

169. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883–1948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.

170. Mubarik A, Iqbal AM. Holter monitor. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538203/PMID:30252335>.

171. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003

172. Легенева гіпертензія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. 2016 [цитовано 2024 Лют 16]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf

173. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги легенева гіпертензія у дорослих. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2016 № 614 [Інтернет]. 2016 [цитовано 2024 Лют 20]. Доступно: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_614_LegGipert/2016_614_YK-PMD_LegGipert_dor.pdf

174. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023 Jan 6;61(1):2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022

175. Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA: навч. посіб. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя; 2018. 114 с.

176. Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2000. 405 p.

177. Lang T.A., Secic M. *How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers*. 2nd ed. American College of Physicians: ACP Press, 2006. 490 p.

178. Конопкіна ЛІ, Щудро ОО. Функціональний стан дихальної системи у хворих із задишкою, які перенесли негоспітальну пневмонію,

асоційовану з COVID-19. Астма та алергія. 2023;4:21-30. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-21-30

179. Конопкіна ЛІ, Ботвінікова ЛА, Белослудцева КО, Щудро ОО. Вентиляційна функція легень в осіб, які перенесли пневмонію на тлі коронавірусної хвороби (COVID-19): діагностична значущість показників. Медичні перспективи. 2022;27(2):51-7.

180. Fava C, Montagnana M, Favaloro EJ, Guidi GC, Lippi G. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Apr;37(3):280-97. doi: 10.1055/s-0031-1273092. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21455862.

181. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med*. 2015 Mar 15;11(3):259-70. doi: 10.5664/jcsm.4540. PMID: 25700872; PMCID: PMC4346647.

182. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y, Kario K, Ohkubo T, Pierdomenico SD, Schwartz JE, Wing L, Verdecchia P. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension*. 2014 Sep;64(3):487-93. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03694.

183. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

184. Agusti A, Faner R. How to Define Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Oct 1;198(7):973. doi: 10.1164/rccm.201805-0880LE.

185. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, Kronmal RA, Lima JA, Shahar E, Smith LJ, Watson KE. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21;362(3):217-27. doi: 10.1056/NEJMoa0808836.

186. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D22-33. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.027. PMID: 24355638.

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМНУ»

д. мед. н.

Олександр ТЕРЕШКОВИЧ



2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої РеспімаТ® по 2 інгаляційні дози на добу) у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу
- 2. Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л. І., Бабець А. А.
- 3. Джерело інформації:** Ефективність і кардіологічна безпечність застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу / Л. І. Конопкіна, А. А. Бабець // Інфузія & Хіміотерапія. – 2025. – № 3. – С. 37–43.
- 4. Місце впровадження:** відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень у хворих на туберкульоз ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».
- 5. Строки впровадження:** з 1 листопада 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 22 особи.
- 7. Результати впровадження:** прийом хворими на хронічне обструктивне захворювання легень з коморбідною гіпертонічною хворобою комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої РеспімаТ® по 2 інгаляційні дози на добу) дозволило зменшити виразність задишки та досягти клінічної стабілізації хворих.
- 8. Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –

Завідувач відділення технологій лікування

неспецифічних захворювань легень

у хворих на туберкульоз

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії,

пульмонології та алергології

імені Ф. Г. Яновського НАМН України»

Олександр ДЗЮБЛИК

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного

медичного університету,

д. мед. н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН

» *СМ* 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність та кардіологічна безпечність комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респігат® в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабець А.А.
3. **Джерело інформації:** Ефективність і кардіологічна безпечність застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу / Л.І.Конопкіна, А.А. Бабець // Інфузія & Хіміотерапія. – 2025. – № 3. – С. 37–43.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету.
5. **Строки впровадження:** з 15 жовтня 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань ефективності та кардіологічної безпечності комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респігат® у вигляді двох інгаляційних доз 1 раз на добу) хворими на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –

доцент кафедри внутрішньої медицини І

Дніпровського державного медичного університету

к. мед. н., доцент

Олена МИРОНЕНКО

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
Комунального некомерційного підприємства
«Міська клінічна лікарня №16» Дніпровської
міської ради

Олег ХАСІЛЄВ

«» 20 16 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

- Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респігат® по 2 інгаляційні дози на добу) у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу
- Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабець А.А.
- Джерело інформації:** Ефективність і кардіологічна безпечність застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу / Л.І.Конопкіна, А.А. Бабець // Інфузія & Хіміотерапія. – 2025. – № 3. – С. 37–43.
- Місце впровадження:** консультативно-діагностичне відділення та терапевтичне відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №16» Дніпровської міської ради.
- Строки впровадження:** з 2 листопада 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
- Загальна кількість спостережень:** 16 осіб.
- Результати впровадження:** прийом хворими на хронічне обструктивне захворювання легень з коморбідною гіпертонічною хворобою комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респігат® по 2 інгаляційні дози на добу) дозволило зменшити виразність задишки та досягти клінічної стабілізації хворих.
- Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
Медичний директор Комунального некомерційного
підприємства «Міська клінічна лікарня №16»
Дніпровської міської ради



Юлія БЕРШАДЕНКО

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії,
пульмонології та алергології

імені Ф. Г. Яновського НАМНУ»

Професор, академік НАМН України

Юрій ФЕЩЕНКО

20 26 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** застосування добового моніторингу артеріального тиску в діагностиці порушень циркадної регуляції артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабець А.А.
3. **Джерело інформації:** Konopkina L. I., Dziublyk Ya. O., Babets A. A., Shchudro O. O. Circadian blood pressure profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension on baseline therapy. *Medicni perspektivi*. 2025;30(3):152-161.
4. **Місце впровадження:** відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».
5. **Строки впровадження:** з 1 листопада 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики циркадних порушень артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –

Завідувачка відділення діагностики, терапії
і клінічної фармакології захворювань легень
ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії,
пульмонології та алергології імені
Ф. Г. Яновського НАМН України»
к.мед.н.

Марина ПОЛЯНСЬКА

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора
 Комунального некомерційного підприємства
 «Міська клінічна лікарня №6» Дніпровської
 міської ради



[Signature] Валерій ЧОРНИЙ

«*05*» *серпня* 20 *20* р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

- Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респімат® по 2 інгаляційні дози на добу) у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу
- Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабець А.А.
- Джерело інформації:** Ефективність і кардіологічна безпека застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу / Л.І.Конопкіна, А.А. Бабець // Інфузія & Хіміотерапія. – 2025. – № 3. – С. 37–43.
- Місце впровадження:** консультативно-діагностичне відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №6» Дніпровської міської ради.
- Строки впровадження:** з 1 листопада 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
- Загальна кількість спостережень:** 22 особи.
- Результати впровадження:** прийом хворими на хронічне обструктивне захворювання легень з коморбідною гіпертонічною хворобою комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респімат® по 2 інгаляційні дози на добу) дозволило зменшити виразність задишки та досягти клінічної стабілізації хворих.
- Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
 завідувач консультативно-діагностичного
 відділення Комунального некомерційного
 підприємства «Міська клінічна лікарня №6»
 Дніпровської міської ради

[Signature]

Наталія ПОДОЛЯК

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного

медичного університету,

д. мед. н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН



« 25 » листопада 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** застосування добового моніторингу артеріального тиску в діагностиці порушень циркадної регуляції артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабєць А.А.
3. **Джерело інформації:** Konopkina L.I., Dziublyk Ya.O., Babets A.A., Shechudro O.O., Circadian blood pressure profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension on baseline therapy. *Medicini perspektivi*. 2025;30(3):152-161.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини І Дніпровського державного медичного університету.
5. **Строки впровадження:** з 1 листопада 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики циркадних порушень артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
доцент кафедри внутрішньої медицини І
Дніпровського державного
медичного університету
к. мед. н., доцент

Олена МИРОНЕНКО

ДОДАТОК А7

ПРИТВЕРДЖУЮ»

Директор
КП "Волинська обласна клінічна лікарня"
Волинської обласної ради

Олександр ДУДАР

« _____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респімаг® по 2 інгаляційні дози на добу) у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабєць А.А.
3. **Джерело інформації:** Ефективність і кардіологічна безпечність застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу / Л.І.Конопкіна, А.А. Бабєць // Інфузія & Хіміотерапія. – 2025. – № 3. – С. 37–43.
4. **Місце впровадження:** відділення пульмонології КП "Волинська обласна клінічна лікарня" Волинської обласної ради.
5. **Строки впровадження:** з 3 листопада 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 14 осіб.
7. **Результати впровадження:** прийом хворими на хронічне обструктивне захворювання легень з коморбідною гіпертонічною хворобою комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респімаг® по 2 інгаляційні дози на добу) дозволило зменшити виразність задишки та досягти клінічної стабілізації хворих.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –

лікар-пульмонолог, доктор медичних наук

Олег ЯКОВЕНКО



ДОДАТОК А8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
Комунального некомерційного підприємства
«Центр інфекційних хвороб» Івано-
Франківської обласної ради

Ігор РУДКО

« 05 » « 01 » 20 26 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувально-діагностичного процесу

- Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респімат® по 2 інгаляційні дози на добу) у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу
- Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабець А.А.
- Джерело інформації:** Ефективність і кардіологічна безпечність застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу / Л.І.Конопкіна, А.А. Бабець // Інфузія & Хіміотерапія. – 2025. – № 3. – С. 37–43.
- Місце впровадження:** поліклінічне відділення Комунального некомерційного підприємства «Центр інфекційних хвороб» Івано-Франківської обласної ради.
- Строки впровадження:** з 1 листопада 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
- Загальна кількість спостережень:** 13 осіб.
- Результати впровадження:** прийом хворими на хронічне обструктивне захворювання легень з коморбідною гіпертонічною хворобою комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респімат® по 2 інгаляційні дози на добу) дозволило зменшити виразність задишки та досягти клінічної стабілізації хворих.
- Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в лікувально-діагностичний процес.

Відповідальний за впровадження –
завідувач поліклінічного
відділення Комунального некомерційного
підприємства «Центр інфекційних хвороб»
Івано-Франківської обласної ради



Тетяна ПАСІЧНИК

ДОДАТОК А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 д. мед. наук, професор
 Ірина КОЗАНЬ
 «05» _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** ефективність та кардіологічна безпечність комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респімат®) в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, ія49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабець А.А.
3. **Джерело інформації:** Ефективність і кардіологічна безпечність застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу / Л.І.Конопкіна, А.А. Бабець // Інфузія & Хіміотерапія. – 2025. – № 3. – С. 37–43.
4. **Місце впровадження:** кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Строки впровадження:** з 15 жовтня 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань ефективності та кардіологічної безпечності комбінованого бронходилататора тривалої дії (тіотропію броміду моногідрат (2,5 мкг) та олодатеролу гідрохлориду (2,5 мкг)) у доставковому пристрої Респімат® у вигляді двох інгаляційних доз 1 раз на добу) хворими на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
 доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології
 з курсом професійних хвороб ІФНМУ
 к. мед. н., доцент



Олександр ВАРУНКІВ

ДОДАТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Івано-Франківського національного
 медичного університету,
 д. мед. н., професор
 Наталя КОЗАНЬ
 « 05 » _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** застосування добового моніторингу артеріального тиску в діагностиці порушень циркадної регуляції артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабець А.А.
3. **Джерело інформації:** Konopkina L.I, Dziublyk Ya.O., Babets A.A., Shchudro O.O., Circadian blood pressure profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension on baseline therapy. *Medicni perspektivi*. 2025;30(3):152-161.
4. **Місце впровадження:** кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Строки впровадження:** з 1 листопада 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики циркадних порушень артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
 доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології
 з курсом професійних хвороб ІФНМУ
 к. мед. н., доцент



Олександр ВАРУНКІВ

ДОДАТОК А11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Волинського національного
 університету імені Лесі Українки,
 доктор економічних наук, професор
 Людмила Єлісеєва
 «___» _____ 20__ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** застосування добового моніторингу артеріального тиску в діагностиці порушень циркадної регуляції артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабець А.А.
3. **Джерело інформації:** Konopkina L.I, Dziublyk Ya.O., Babets A.A., Shchudro O.O., Circadian blood pressure profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension on baseline therapy. *Medicni perspektivi*. 2025;30(3):152-161.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету Волинського національного університету ім. ЛесіУкраїнки.
5. **Строки впровадження:** з 1 листопада 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики циркадних порушень артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
 Завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету
 Волинського національного університету ім. Лесі Українки,
 доктор медичних наук

Олег ЯКОВЕНКО



ДОДАТОК А12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Волинського національного
 університету імені Лесі Українки,
 доктор економічних наук, професор
 Людмила Єліссєва
 «___» _____ 20__ р.

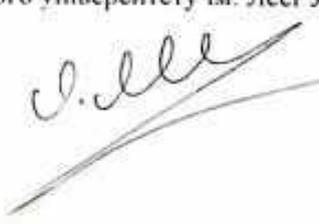


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** застосування добового моніторингу артеріального тиску в діагностиці порушень циркадної регуляції артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, тел. (0562) 27-99-66.
Укладачі: Конопкіна Л.І., Бабєць А.А.
3. **Джерело інформації:** Konopkina L.I, Dziublyk Ya.O., Babets A.A., Shchudro O.O., Circadian blood pressure profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension on baseline therapy. *Medicni perspektivi*. 2025;30(3):152-161.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету Волинського національного університету ім. Лесі Українки.
5. **Строки впровадження:** з 1 листопада 2025 р. по 31 грудня 2025 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення рівня знань здобувачів освіти з питань діагностики циркадних порушень артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та гіпертонічну хворобу.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
 Завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету
 Волинського національного університету ім. Лесі Українки,
 доктор медичних наук

Олег ЯКОВЕНКО



ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Konopkina L.I, Dziublyk Ya.O., Babets A.A., Shchudro O.O., Circadian blood pressure profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension on baseline therapy. *Medicni perspektivi*. 2025;30(3):152-161 DOI: 10.26641/2307-0404.2025.3.340759 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

2. Конопкіна ЛІ, Бабець АА. Ефективність і кардіологічна безпечність застосування β_2 -агоніста тривалої дії хворими на хронічне обструктивне захворювання легень і гіпертонічну хворобу. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2025;3:37–43. DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-3-37-43 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

3. Конопкіна ЛІ, Бабець АА. Кардіологічна безпечність застосування комбінованих бронходилаторів тривалої дії у хворих на ХОЗЛ та гіпертонічну хворобу: оцінка проаритмогенного впливу та функціонального стану шлуночків серця. *Астма та алергія*. 2025;24(4):16–20. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-4-16-20 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

4. Дроздова ІВ, Бабець АА, Степанова ЛГ, Омельницька ЛВ. Хвороби системи кровообігу в Україні як одна з характеристик суспільного здоров'я. *Український терапевтичний журнал*. 2017;(1):5–14. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2017_1_3 *Дисертант: літературний пошук, збір даних, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації.*

5. Babets A. Evaluation of cardiovascular safety of patients with chronic obstructive lung disease using base therapy. *Resuscitation*. 2018;130(1): E72. AP103. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.07.145
6. Babets A, Konopkina L, Botvinikova L. Cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: 6th International Workshop on Lung Health: New approaches to respiratory diseases; 2019 Jan 17–19; Nice, France. Abstract Leaflet. p. 189.
7. Babets A, Konopkina L, Botvinikova L. Efficacy and safety of Bufomix in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: 6th International Workshop on Lung Health: New approaches to respiratory diseases; 2019 Jan 17–19; Nice, France. Abstract Leaflet. p. 187.
8. Babets A, Konopkina L, Botvinikova L. The assessment of the cardiovascular comorbidity status in patients with COPD. In: 6th International Workshop on Lung Health: New approaches to respiratory diseases; 2019 Jan 17–19; Nice, France. Abstract Leaflet. p. 188.
9. Shchudro O., Konopkina L., Babets A. COPD and Hypertension: Does Inhalation Therapy Influence Blood Pressure Control? *Eur Respir J*. 2025;66(69): PA1407. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA1407
10. Shchudro O., Huba Yu, Konopkina L., Babets A. The influence of mental status disorders on compliance in COPD patients *Eur Respir J*. 2025;66(69): PA2583. DOI: 10.1183/13993003.congress-2025.PA2583
11. Sanina N, Pertseva T, Konopkina L, Turlyun I, Babets A. Obesity and COPD: more than just a comorbidity. *European Respiratory Journal*. 2025;66(Suppl 69):PA1557. DOI:10.1183/13993003.congress-2025.PA1557
12. Babets AA, Konopkina LI, Dziublyk YaO, Shchudro OO. Impact of pulmonary hypertension on the formation of circadian blood pressure profile in patients with severe COPD. In: XVIII International Scientific and Practical Conference “Questions. Hypotheses. Answers: Science XXI Century”; 2026 Jan 7–8; Toronto, Canada. p. 24. doi:10.5281/zenodo.18201393

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Міжнародний науково-практичний воркшоп «Lung Health. Asthma & COPD: New approaches to respiratory diseases» (м. Ніцца, Франція, 2019 р.) — публікація тез, стендова доповідь.

2. Міжнародна науково-практична конференція «Resuscitation 2018. New technologies in resuscitation» (м. Болонья, Італія, 2018 р.) — публікація тез, стендова доповідь.

3. Науково-практична конференція «Актуальні питання професійних захворювань в Україні» (м. Дніпро, 2019 р.) – стендова доповідь.

4. Міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Терапевтичні орієнтири: традиції і розвиток» (м. Дніпро, 2024 р.) — постерна доповідь.

5. Щорічний з'їзд Європейського Респіраторного Товариства (м. Амстердам, Нідерланди, 2025 р.) – публікація тез, стендова доповідь, усна доповідь.

6. Міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Терапевтичні орієнтири: традиції і розвиток» (до 100-річчя з дня народження професора Попової Катерини Василівни) (м. Дніпро, 2025 р.) — постерна доповідь.

7. Міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторні читання – 2025» (м. Дніпро, 2025 р.) — усна доповідь.

8. XVIII міжнародна науково-практична конференція «Questions. Hypotheses. Answers: Science XXI Century» (м. Торонто, 2026) – публікація тез.