

На правах рукописи

Долгушева Юлия Александровна

Применение селективных бета-адреномиметиков с разной продолжительностью действия у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с бронхообструктивной патологией

14.01.05 - кардиология

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА - 2015

Работа выполнена в отделении гипертонии и в лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ в 2011-2013 гг.

Научные руководители:

Член-корр РАН, доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук

Чазова Ирина Евгеньевна
Зыков Кирилл Алексеевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой поликлинической терапии №2
лечебного факультета, ГБОУ ВПО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.М. Пирогова» МЗ РФ.

Чукаева Ирина Ивановна

Доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отделений иммунопатологии и
интенсивной терапии клиники ФГБУ
ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России.

Латышева Татьяна Васильевна

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» МЗ РФ.

Защита диссертации состоится « » 2015 г. в 13:30 на заседании диссертационного совета Д208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ (Москва, 121552, 3-я Черепковская ул., д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения РФ.

Автореферат разослан «_____» 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Полевая Т.Ю.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

β-АМ	Бета-адреномиметики
АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
БА	Бронхиальная астма
Вч - СРБ	Высокочувствительный С-реактивный белок
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДАД 24	Среднесуточное ДАД
ДАД днев.	ДАД дневное
ДАД ноч.	ДАД ночное
ДДБА	Длительного действия β-адреномиметики
ЖТ	Желудочковая тахикардия
ЖЭС	Желудочковая экстрасистола
ИАПФ	Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИГКС	Ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ	Интерлейкин
ИФН-γ	Интерферон-γ
КДБА	Короткого действия β-адреномиметики
НЖТ	Наджелудочковая тахикардия
НЖЭС	Наджелудочковая экстрасистола
НЯ	Нежелательное явление
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за первую секунду
ПостБД	Постбронходилатационный
САД	Систолическое артериальное давление
САД 24	Среднесуточное САД
САД днев.	САД дневное
САД ноч.	САД ночное
СМАД	Суточное мониторирование артериального давления
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ФНО-α	Фактор некроза опухоли - α
ХМ ЭКГ	Холтеровское мониторирование ЭКГ
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЧСС 24	Среднесуточная ЧСС
ЧСС днев.	ЧСС в течение дня
ЧСС макс.	Максимальная ЧСС
ЧСС мин.	Минимальная ЧСС
ЧСС ноч.	ЧСС в течение ночи
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭКП	Эозинофильный катионный протеин
АСТ	Asthma Control Test
САТ	COPD assessment test
GINA	Global Initiative for Asthma
GOLD	Global Initiative for chronic obstructive lung disease
MRC	Medical Research Council Scale

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые и бронхообструктивные заболевания в настоящее время занимают ведущие позиции по смертности как в РФ, так и в большинстве развитых стран [Lozano R.,2012]. По прогнозу ряда исследователей распространенность сердечно-сосудистых (ССЗ) и бронхообструктивных заболеваний (БОЗ), несмотря на принимаемые меры по профилактике, будет увеличиваться. Высокая распространенность ССЗ и БОЗ способствует достаточно частой встречаемости сочетания у одного пациента ССЗ и заболеваний легких. Ведущую роль в формировании структуры заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) играют артериальная гипертония (АГ) и её осложнения. Среди БОЗ к числу наиболее распространенных заболеваний относятся хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА). Одним из наиболее частых сочетаний ССЗ и БОЗ является АГ и ХОБЛ [Кароли Н.А.,2011]. По данным ряда авторов, сочетание АГ и ХОБЛ встречается в 13-62% случаев [Anthonisen N.R.,2002; Бокша В.Г.,1991; Mannino D.M., 2008; Curkendall S.M., 2006; Ратова Л.Г., 2012]. Причем, в качестве коморбидных состояний у пациентов с ХОБЛ на первом месте стоит АГ, увеличивая количество госпитализаций и смертность независимо от ХОБЛ [Perera P.N.,2012]. У пациентов с БА - АГ выявляется в 34% случаев [Sin D.D., 2005; Кароли Н.А., 2002]. Высокая частота сочетания АГ и БОЗ, объясняется наличием общих факторов риска, основным из которых является курение, а также общих патогенетических механизмов, основным из которых рассматривают активацию системного воспалительного ответа. Воспаление занимает важную роль в патогенезе как бронхообструктивных, так и ССЗ [Repine J.E., 1997; Vaziri N.D., 2006]. В настоящее время активно исследуется роль воспаления в патогенезе АГ, что связано с обнаружением в крови больных АГ повышенных концентраций провоспалительных цитокинов. В литературе много работ, изучающих наличие иммунологических механизмов в патогенезе коморбидной патологии. Так, при изучении состояния иммунной системы у пациентов с АГ и ХОБЛ в работе Хмелевой Е.В и соавт. было выявлено выраженное нарушение иммунорегуляции, проявляющееся снижением количества CD4+ клеток, увеличением показателей поздней активации Т- и В-лимфоцитов, цитокинемией, снижением функциональной активности нейтрофилов. Сочетание АГ и ХОБЛ ухудшает прогноз и снижает эффективность терапии. В связи с этим авторами рекомендуется проводить оценку состояния иммунных показателей в стадии ремиссии для выявления стойких нарушений в иммунорегуляции и их своевременной коррекции [Хмелевой Е.В и соавт.,2011].

Учитывая то, что количество пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией увеличивается, актуальным остается вопрос о лечении данной когорты пациентов.

Одной из основных группы препаратов для лечения ХОБЛ и БА являются β – адреномиметики (β -АМ) различной продолжительности действия. К β -АМ короткого действия (КДБА) относятся сальбутамол, фенотерол, к препаратам длительного действия (ДДБА) формотерол, сальметерол (12 ч.), относительно новой группой препаратов являются β -АМ сверхдлительного действия (СДДБА) - индакатерол, олодатерол, вилантерол (24 ч.). По данным ряда авторов лечение β -АМ разной продолжительности действия может вызывать нежелательные явления (НЯ) со стороны ССС (увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), удлинение интервала QT, снижение уровня калия) [Cazzola M., 2012] и быть связанным с повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности(СН), нарушений ритма сердца (НРС) и внезапной сердечной смерти [Salpeter S.R.,2004]. Имеются данные об увеличении числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) более чем в 7 раз при первичном назначении β -АМ короткого действия [Au D.H., 2000]. В настоящее время бронхолитические препараты остаются неотъемлемой частью лечения пациентов с ХОБЛ и/или БА. На сегодняшний день проспективных работ по изучению влияния β -АМ различной продолжительности действия на параметры ССС у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией не проводилось. Мнение о влиянии данной группы препаратов на параметры ССС неоднозначно, в связи с чем актуальным остается вопрос о проведении исследований для оценки эффективного и безопасного использования β -АМ у лиц с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией, результаты которых, будут способствовать уменьшению риска развития НЯ, повышающих риск ССО, при назначении ингаляционных β -АМ у данной категории больных.

Цель исследования:

Изучить эффективность и безопасность применения ингаляционных β -адреномиметиков у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с обструктивной патологией легких (хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма).

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую безопасность применения ингаляционных β -адреномиметиков с различной продолжительностью действия у пациентов с АГ в сочетании с БОЗ.
2. Изучить эффективность применения ингаляционных β -адреномиметиков с различной продолжительностью действия по данным компьютерной спирографии и пульсоксиметрии у пациентов с АГ в сочетании с БОЗ.
3. Изучить изменение выраженности симптомов по шкале MRC, опроснику САТ и тесту АСТ у пациентов АГ и ХОБЛ и АГ и БА исходно и на фоне лечения β -АМ различной длительности действия.
4. Изучить выраженность воспалительного ответа путем определения маркеров воспаления в периферической крови, в том числе, уровней различных групп цитокинов, молекул клеточной

адгезии, исходно и на фоне терапии ингаляционными β -адреномиметиками у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией.

5. Изучить влияние климатических факторов на сердечно-сосудистую систему у пациентов с артериальной гипертензией и сочетанной патологией.

Научная новизна.

В исследовании впервые нами была проведена сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности последовательного назначения β -адреномиметиков короткого, длительного и сверхдлительного действия у пациентов с АГ и БОЗ. Показано, что применение β -адреномиметиков влияет на АД и уровень калия в крови у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией. У пациентов с АГ и БА назначение β -адреномиметиков сопровождалось тенденцией к повышению АД и снижению уровня калия в крови, причем на фоне лечения β -адреномиметиком сверхдлительного действия определялись достоверное увеличение САД и случаи гипокалиемии. У пациентов с АГ и ХОБЛ применение β -адреномиметиков различной длительности действия безопасно по данным суточного мониторинга АД и динамике уровня калия в крови.

Впервые у пациентов с кардиореспираторной патологией проведен анализ суточного профиля артериального давления при последовательном назначении β -адреномиметиков различной продолжительности действия с целью оценки безопасности применения β -адреномиметиков на фоне постоянной гипотензивной терапии.

В данной работе было показано, что у лиц с сочетанной кардиореспираторной патологией применение β -адреномиметика сверхдлительного действия сопровождается возникновением сухого кашля более часто по сравнению с лицами с изолированной бронхообструктивной патологией. У пациентов с АГ в сочетании с БОЗ выполнен ранее не проводившийся анализ динамики параметров воспаления при использовании β -адреномиметиков различной продолжительности действия в течение трех месяцев, который показал наличие разнонаправленной динамики параметров воспаления. В группе АГ и ХОБЛ была выявлена тенденция к снижению ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-10, эозинофильного катионного протеина, в группе АГ и БА тенденция к увеличению ИФН- γ , ИЛ-10, эозинофильного катионного протеина. Данные отличия, возможно, были связаны с различиями в характере воспаления, лежащими в основе ХОБЛ и БА.

Проведено проспективное исследование воздействия аномальной жары на функциональное состояние ССС у пациентов с АГ в сравнении с больными сочетанной кардиореспираторной патологией (АГ и БОЗ).

Практическая значимость.

В результате проведенного исследования доказано, что назначение β -адреномиметиков

различной продолжительности действия лицам с АГ и ХОБЛ в целом безопасно. При использовании β -адреномиметика сверхдлительного действия у пациентов с сочетанием АГ и БА целесообразно проводить контроль АД утром и вечером в течение первого месяца лечения, учитывая более частую вероятность возникновения повышения САД и контроль уровня калия в крови через один месяц лечения в связи с явлениями гипокалиемии и возможностью усугубления данных нежелательных явлений при лечении коморбидной патологии. У больных АГ и БОЗ целесообразно проводить СМАД через один месяц применения β -адреномиметиков для оценки суточного профиля АД и адекватного контроля за проводимой гипотензивной терапией. Основываясь на данных о разнонаправленной динамике воспалительной реакции, в частности эозинофильного катионного протеина, целесообразно оценивать динамику данного показателя для оценки выраженности воспалительного ответа на фоне терапии β -адреномиметиками через три месяца от начала лечения.

В период аномальной жары пациентам с АГ целесообразно ежедневно контролировать уровень АД в связи с возможным его снижением у пациентов с АГ и возможным повышением на фоне лечения β -адреномиметиками у пациентов с АГ и БОЗ, исходно имеющих более высокие цифры АД, что может потребовать коррекции гипотензивной терапии.

Внедрение

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения РФ.

Апробация работы

Материалы работы доложены на межотделенческой конференции НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова «РКНПК» Министерства здравоохранения РФ по апробации кандидатских диссертаций 22.12.2014 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи (в журналах рекомендуемых ВАК). Материалы диссертации были представлены на следующих конгрессах: 24th Meeting of the International Society of Hypertension Sydney, Australia, 2012; European Respiratory Society Annual Congress Vienna, Austria, 2012; 24rd European Meeting on hypertension and Cardiovascular protection Athens, Greece 2014; международной конференции «Кардиоваскулярная фармакотерапия: от теории к практике» Москва, 2015; 25rd European Meeting on hypertension and Cardiovascular protection Milan, 2015.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 256 публикации отечественных и иностранных авторов. Работа содержит 29 таблиц и 9 рисунков.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

В исследование было включено 40 пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких II-III спирометрических классов и/или бронхиальной астмой легкого/среднетяжелого течения и 20 пациентов с АГ без бронхообструктивных заболеваний, обоего пола в возрасте 18-75 лет.

Критериями исключения были тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, такие как НРС высоких градаций, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность II и более ФК (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), изменения базисной терапии БА в течение 3-х месяцев, прием плановой терапии β -АМ (длительного и сверхдлительного действия) последние две недели перед включением в исследование. Любые клинические состояния, которые, по мнению врача могут помешать участию пациента в исследовании.

Исследование состояло из двух последовательно выполненных этапов. На первом этапе проводилась оценка безопасности и эффективности применения селективных β -адреномиметиков у пациентов с АГ и БОЗ. В зависимости от наличия у пациента с АГ коморбидной патологии - ХОБЛ или БА было сформировано 2 группы. В первую группу вошли 19 пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ. Во вторую группу был включен 21 пациент с АГ в сочетании с БА. Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл.1.

Пациенты в обеих группах были сопоставимы возрасту, индексу массы тела (ИМТ), по сопутствующей кардиологической терапии. Отличия между группами были по следующим параметрам: полу, индексу курящего человека (ИКЧ), наличию аллергии, терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), уровню мочевой кислоты, общего холестерина (ОХС) и липопротеинам высокой плотности (ЛПВП) ($p < 0,05$).

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались в течение 12 недель. После проведения 1 визита, при наличии клинических показаний был рекомендован прием β -АМ: пациенты с АГ и ХОБЛ и пациенты с АГ и БА получали сальбутамол по 2 ингаляции (200 мкг) 3 раза/день. Через один месяц наблюдения пациенты были переведены на формотерол по 12 мкг каждые 12 ч (2 раза в день). Еще через месяц пациенты были переведены на индакатерол 150 мкг (1 раз в день). Пациенты с АГ и БА и пациенты с АГ и ХОБЛ 3-4 спирометрического класса весь период наблюдения находились на терапии ИГКС. Все пациенты получали гипотензивную терапию. За период наблюдения гипотензивная терапия не корректировалась.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов группы 1 и группы 2.

Параметры	Пациенты с АГ и ХОБЛ (n=19)	Пациенты АГ и БА (n=21)	p
Средний возраст, лет	65,1 ± 8,2	63±7,4	н/д
Пол, муж/жен	17(42,5%)/2(5%)	5(12,5%)/16(40%)	0,001
ИМТ, кг/м ²	28,1 ± 5	31,3 ± 5,1	н/д
Длительность АГ, лет	10,4±10,7	13±9,5	н/д
Длительность ХОБЛ, лет	4,7	---	-
Длительность БА, лет	---	11,9	-
АГ, средний риск	---	5%	--
АГ, высокий риск	20%	25%	н/д
АГ, очень высокий риск	27,5%	22,5%	н/д
ИКЧ	39,4	8,5	0,003
Наличие аллергии	10%	30%	0,02
САД кл., мм рт.ст.	128,4 ± 14,3	135 ± 13	н/д
ДАД кл., мм рт.ст.	81,1 ± 9,7	83 ± 9,9	н/д
ЧСС кл., уд/мин	72,1 ± 11,7	72,6 ± 7,3	н/д
Общий холестерин, ммоль/л	5±1,1	5,9±1,4	0,047
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,7±0,4	0,036
Мочевая кислота, ммоль/л	356,4±135,5	301,4±71,1	0,03
В-блокаторы	15% принимают	5% принимают	н/д
Блокаторы кальциевых каналов	32,5% принимают	17,5 принимают	н/д
иАПФ	25% принимают	22,5 % принимают	н/д
Диуретики	25 % принимают	30 % принимают	н/д
ИГКС	10% принимают	100% принимают	0,000

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, и абсолютного числа пациентов (% от общего числа). P- уровень статистической достоверности; н/д- $p > 0,05$.

На каждом визите в течение 12 недель наблюдения проводилось: оценка состояния пациентов, включающая сбор жалоб, физикальный осмотр, измерение АД, ЧСС, сатурации в периферической крови, компьютерная спирометрия, регистрация ЭКГ, определение уровня калия в крови. Помимо этого, исходно, через одну неделю приема КДБА, ДДБА и СДДБА, а также при завершении исследования пациентам было проведено суточное мониторирование АД и ЭКГ. Исходно, через месяц использования каждого из препаратов пациенты заполняли опросник САТ, тест АСТ и шкалу MRC, выполняли тест шестиминутной ходьбы (Т6МХ) с пульсоксиметрией. Исходно и через три месяца лечения β -АМ пациентам проводилось лабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови, определение эозинофильного катионного протеина (ЭКП), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), исследование клеточного и гуморального иммунитета)

Во вторую часть нашего исследования, в которой оценивалось влияние климатических факторов на ССС у пациентов с АГ и сочетанной патологией, было включено 32 пациента с АГ и БОЗ (ХОБЛ или БА) и 20 пациентов с АГ без БОЗ. Исследуемые группы были приглашены на

визиты летом 2013 года в период с мая по август при средней температуре, характерной для данного периода - 22, 2°С и во время аномальной для центрального региона РФ жары, когда среднедневная температура воздуха составила 29,5°С. Пациентам было проведено: измерение клинического АД, ЧСС, СМАД и ХМ-ЭКГ, определение количества эндотелиальных микрочастиц (ЭМЧ), копептина, вч-СРБ, ЭКП, параметров вязкости крови, показателей гуморального иммунитета.

Клиническая характеристика пациентов с АГ и пациентов с сочетанной патологией представлена в таб.2.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов АГ без БОЗ (n=20) и АГ и БОЗ (n=32).

Параметры	Пациенты с АГ без БОЗ (n=20)	Пациенты АГ и БОЗ (n=32)	P
Средний возраст, лет	59,6±8,6	63,6±6,2	0,06
Пол, муж/жен	7(13,5%)/13(25%)	16(30,8%)/16(30,8%)	0,14
ИМТ, кг/м ²	32,3 ±6,6	30,1 ±4,8	0,32
Длительность АГ, лет	11,6±7,1	12,6±10,6	0,32
САД кл., мм рт.ст.	124,7 ± 10,6	125,6 ± 10,5	0,71
ДАД кл., мм рт.ст.	75,9 ±7,1	75,2 ± 8,5	0,64
ЧСС кл., уд/мин	68,7 ± 6,1	68,9 ± 7,4	0,93
САД 24, мм рт.ст.	123,1±12,9	126,9±14,2	0,28
ДАД 24, мм рт.ст.	75±6,1	75,2±11	0,58
САД днев., мм рт.ст.	126,3±13,2	130,7±14	0,22
ДАД днев., мм рт.ст.	78,4±6,4	78,9±11,5	0,82
САД ноч., мм рт.ст.	118,2±15,6	121±16,6	0,73
ДАД ноч., мм рт.ст.	69,3±9,3	69,2±10,9	0,62
ЧСС 24., уд/мин	71,5±9,8	71,6±9,5	0,81
ЧСС макс., уд/мин	110,5±15	114,3±19,2	0,25
ЧСС мин., уд/мин	51±8,1	52,1±8,6	0,71
ЖЭС	482,8±1291,5	487,3±762,6	0,004*
НЖЭС	492,8±1653,2	1199,4±4579,7	0,05*
НЖТ	1,16±2,6	4,7±7,1	0,000*

Примечание. Данные представлены в виде M±SD, и абсолютного числа пациентов (% от общего числа). p- уровень статистической значимости, p<0,05.

Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ. На момент включения все пациенты регулярно принимали гипотензивную терапию. Группы между собой достоверно различались только в отношении приема β-АБ и специфической терапии (ИГКС, β-АМ и т.д.): группа АГ без БОЗ достоверно чаще принимала β-АБ по сравнению с группой АГ и БОЗ (p<0,05). По данным ХМ-ЭКГ на момент включения в группе сочетанной патологии была выше эктопическая активность: выше количество НЖЭС, ЖЭС и НЖТ (p<0,05).

Инструментальные методы исследования

Компьютерная спирометрия проводилась на каждом визите в течение 12 недель (7 визитов) на приборе “Super Spiro фирмы Micro Medical Ltd. Великобритания” (Англия).

Рассчитывались следующие объемные и скоростные показатели: объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ).

Регистрация ЭКГ проводилась на 3-х канальном электрокардиографе Easy ECG (Италия) в состоянии покоя, после 20 минутного отдыха пациента. Регистрировались 12 стандартных отведений по общепринятой методике.

Холтеровское мониторирование ЭКГ – осуществляли с помощью холтеровской кардиомониторной системы Холтер ДМС, с использованием трех двухполюсных отведений (модифицированные отведения V2 и V5 задняя стенка).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)- проводилось с помощью системы для мониторирования АД Space labs-90207 производства США. Перед началом мониторирования проводили серию контрольных верифицирующих измерений.

Тест с 6-минутной ходьбой с непрерывной пульсоксиметрией является наиболее простым средством для индивидуального наблюдения и мониторирования течения заболевания.

Оценка выраженности симптоматики и влияния проводимой терапии у пациентов с АГ и ХОБЛ проводилась посредством опросника САТ. Оценка уровня контроля над БА и влияния проводимой терапии у пациентов с АГ и БА проводилась посредством теста АСТ. Для оценки выраженности симптоматики все пациенты заполняли шкалу MRC.

Лабораторные методы исследования:

Биохимический анализ крови проводили по стандартной методике на биохимическом анализаторе «XL-600» Erba Mannheim (Германия). Исследование уровня цитокинов в сыворотке крови проводили методом стандартного иммуноферментного анализа (eBioscience (США). ИЛ-10 чувствительность 1 пг/мл, ИЛ-6 (0,92 пг/мл), ИЛ-5 - (1,5 пг/мл), ИЛ-1 β - (0,3 пг/мл), ФНО- α (0,13 пг/мл), ИФН- γ - (0,06 пг/мл). Копептин определяли иммунофлуоресцентным методом на приборе Kryptor Compact Plus (Brahms, Германия). Количество эндотелиальных микрочастиц в крови определяли на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500(Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител (CD31+;CD41-;CD62E-) и (CD62+;CD41-; CD31-) (Beckman Coulter, США) для эндотелиальных микрочастиц. Реологические показатели крови определялись на визкозиметре Low-Shear-30, Contraves (Швейцария).

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводилось методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США) с двойной меткой – флюоресцеин-5–изотиоцианат/фикоэритрин. Подготовленные пробы анализировали на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). В результате иммунофенотипирования выделяли следующие типы клеток: CD3+; CD3+/CD4+; CD3–CD(16+56);CD19+; CD3+HLA–DR+; CD3-HLA–DR+; CD50+; CD3+CD95+.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета компьютерных программ Statistika 7,0. При сравнении количественных переменных между двумя независимыми группами с предположением равенства дисперсий применяли критерий Стьюдента. В случае наличия существенного отклонения от нормального распределения применялся непарный непараметрический аналог – критерий Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязей между показателями применяли: непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена, при правильном распределении методом Пирсона. Для определения эффективности и безопасности лечения между визитами внутри групп использовался парный критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) или медианы [25;75 перцентиль]. Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи критерия χ^2 для таблиц 2x2. Уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности и безопасности применения β -АМ у пациентов с АГ в сочетании с БОЗ, в нашей работе проводился анализ динамики: опросников САТ и АСТ, Т6МХ, данных компьютерной спирометрии, результатов клинического измерения АД и ЧСС, СМАД, ЭКГ, ХМ ЭКГ, уровня калия в периферической крови, показателей клеточного и гуморального иммунитета. Применение β -АМ в течение трех месяцев в нашем исследовании сопровождалось достоверным снижением суммы баллов с 16 до 13 по данным опросника САТ (табл.3). Динамика САТ свидетельствует об уменьшении выраженности симптомов у пациентов с АГ и ХОБЛ. Похожая тенденция наблюдалась в группе АГ и БА по данным теста АСТ (табл.3), использование β -АМ приводило к увеличению суммы баллов с 19 до 23 баллов ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении уровня контроля над БА в группе АГ и БА. Полученные нами результаты совпадают с результатами ранее проведенных исследований [Ohno T., 2014; Yatera K., 2014], в которых применение β -АМ длительного действия сопровождается снижением суммы баллов по опроснику САТ и увеличением суммы баллов по опроснику АСТ.

Таблица 3. Результаты по опроснику САТ и тесту АСТ.

	Исходные данные	Через 1 мес КДБА	Через 1мес ДДБА	Через1мес СДДБА
Баллы по САТ	16[11;21)	15,5[10;20]	11*[6;18]	13*[9;16]
Баллы по АСТ	19[18;21]	22[20;23]	23*[22;24]	23*[22;24]

Примечание: значения представлены в виде медианы, [25;75]- 25-й и 75-й перцентиль. Жирным шрифтом и * выделены статистически достоверные отличия показателей от исходных данных ($p < 0,05$).

Одним из проявлений НЯ при использовании β -АМ, которое может приводить к снижению приверженности к лечению, является возникновение сухого кашля. В нашем

исследовании сухой кашель непосредственно после использования ингалятора наблюдался у пациента с БА (2,5%), возникновение кашля было вызвано сальбутамолом и у 19 (47,5%) человек при использовании индакатерола, среди которых 7(17,5%) человек из группы АГ и ХОБЛ и 12 человек (30%)– АГ и БА (% представлены от общего числа пациентов). На возникновение кашля чаще жаловались пациенты с БА, однако достоверного отличия между группами АГ и ХОБЛ и АГ и БА по частоте возникновения сухого кашля получено не было. По данным литературы частота встречаемости кашля при использовании индакатерола у пациентов с ХОБЛ составляет от 2,4% до 7,3%, в том же время при применении плацебо отмечались схожие показатели данного НЯ (от 3,9 до 7,3%) [Feldman G.,2010; Donohue J. F.,2010; Kornmann O.,2011; Dahl R., 2010]. Однако в нашем исследовании частота встречаемости кашля в обеих группах была гораздо выше по сравнению с данными литературы, что, вероятно, можно объяснить различиями и клиническими особенностями групп с сочетанной кардиореспираторной патологией.

Применение β -АМ в нашем исследовании приводило к достоверному увеличению результата Т6МХ у пациентов с АГ и ХОБЛ (табл.4), причем только при использовании ДДБА отмечалось клинически значимое увеличение пройденного расстояния, соответствующее 54 м [Wisa R.A.,2005; Redelmeier D.A., 1997]. Тенденция к увеличению пройденного расстояния наблюдалась и в группе АГ и БА (табл.4), однако прирост по данным Т6МХ не является ни клинически, ни статистически значимым. Отсутствие достоверной динамики в группе АГ и БА, может быть, связано с исходно более высокими цифрами компьютерной спирометрии. Похожие результаты показывают авторы: увеличение пройденного расстояния по данным Т6МХ отмечается при использовании β -АМ длительного действия [Авдеев С.Н.,2010].

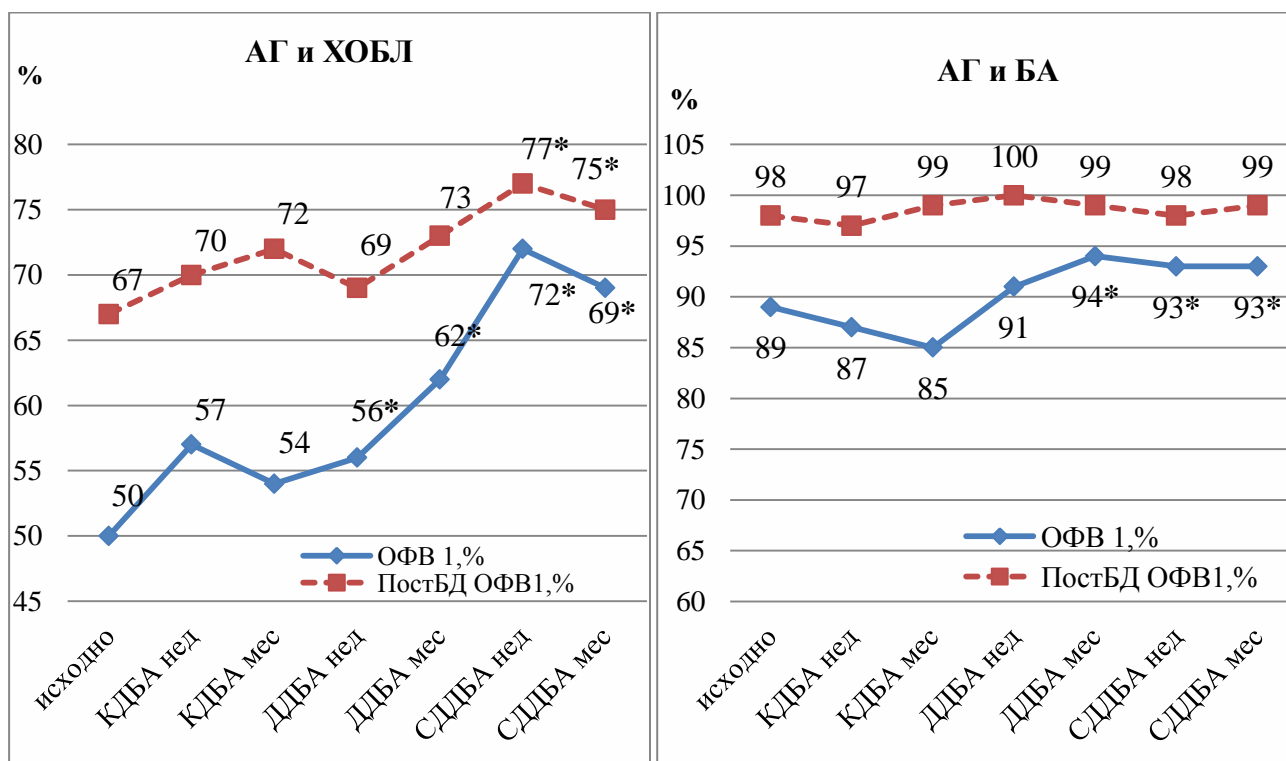
Таблица 4. Динамика Т6МХ у больных АГ и ХОБЛ и АГ и БА на протяжении 3-х месяцев наблюдения (дистанция в м).

	Исходно	Через 1 мес КДБА	Через 1мес ДДБА	Через 1мес СДДБА
АГ и ХОБЛ	448 [400;500]	481* [462;561]	504* [440;541]	482,5[419;550]
АГ и БА	453[420,5;530,5]	485[450;540]	494[420,5;585,5]	489[436,5;546]

Примечание: значения представлены в виде медианы, [25;75]- 25-й и 75-й перцентиль. Жирным шрифтом и * выделены статистически достоверные отличия показателей от исходных данных ($p < 0,05$).

Данные спирометрии, полученные в ходе нашей работы, убедительно продемонстрировали улучшение лёгочной функции у пациентов с АГ и ХОБЛ (рис.1) и у пациентов с АГ и БА (рис.1), причем более выраженный бронходилатационный эффект отмечался на фоне лечения β -АМ длительного действия, что совпадает с результатами других исследований [Cazzola M.,2013].

Рисунок 1. Динамика ОФВ 1 и постБД ОФВ1 у пациентов с АГ и БОЗ



Примечание: Жирным шрифтом и * выделены статистически достоверные отличия показателей от исходных данных ($p < 0,05$).

Таким образом, регулярная бронхолитическая терапия у пациентов с АГ и ХОБЛ позволила добиться уменьшения выраженности респираторной симптоматики по данным опросника САТ, увеличения контроля над БА по данным АСТ теста у пациентов с АГ и БА, увеличения переносимости физической нагрузки по данным Т6МХ, что отразилось статистически значимым увеличением показателей компьютерной спирометрии. Как в группе пациентов с АГ и ХОБЛ, так и в группе АГ и БА более выраженный бронходилатационный ответ наблюдался при использовании β -АМ длительного действия по сравнению с β -АМ короткого действия. Причем необходимо отметить, что на терапии β -АМ сверхдлительного действия были зарегистрированы более высокие результаты спирометрии в обеих группах.

Для оценки клинической безопасности у больных АГ в сочетании с БОЗ в нашей работе проводился анализ клинических гемодинамических параметров: клинического АД и ЧСС. Сравнивая влияние бронхолитиков на значения САД, ДАД, ЧСС исходно и на визитах статистически значимой динамики данных параметров не получено. Полученные данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований, в которых применение терапевтических доз β -АМ не проводило к статистически значимому изменению ЧСС и уровня АД [Centanni S., 2000].

По результатам СМАД в обеих группах отмечается статистически значимые изменения среднесуточных и ночных значений АД на фоне терапии β -АМ различной длительности

действия. Так, в группе АГ и ХОБЛ на фоне терапии β -АМ в течение трех месяцев, отмечается снижение среднесуточного САД (САД 24) на 3,9% (с 129[118;134] мм рт.ст. до 124 [116;130] мм рт.ст., $p<0,05$) по сравнению с исходными значениями. Уровень среднесуточного ДАД (ДАД 24) на фоне лечения СДДБА ниже на 4,5% по сравнению с ДАД 24 при использовании КДБА (73,5 [67;82] мм рт.ст. и 77 [71;88] мм рт.ст., $p<0,05$). Динамика показателей СМАД и ХМ-ЭКГ у пациентов АГ и ХОБЛ на фоне лечения β -АМ представлена в табл.5.

Таблица 5. Динамика показателей СМАД и ХМ-ЭКГ у пациентов АГ и ХОБЛ на фоне лечения β -АМ.

Пок-тель	Исходно	КДБА 1 нед.	ДДБА 1 нед	СДБА 1 нед	СДБА 1 мес
САД 24, мм рт.ст.	129[118;134]	129[119;133]	128,5[118;136]	129[120;138]	124[116;130]*
ДАД 24, мм рт.ст.	77[71;85]	77[71;88]	76[67;89]	75[70;81]	73,5[67;82]
САДднев., мм рт.ст.	131[125;137]	131[121;137]	132,5[122;142]	131[122;139]	125,5[118;136]
ДАДднев., мм рт.ст.	81[73;89]	78[74;86]	80,5[71;90]	78[73;83]	75,5[70;84]
САД ноч., мм рт.ст.	126[117;133]	122[116;134]	124,5[110;129]	124[112;132]	117[111;135]
ДАД ноч., мм рт.ст.	73[67;80]	74[67;85]	67,5[64;80]	70[66;80]	70[65;71]
НЖЭС	159,5[28;444]	245[50;559]	291[79;990]	294[61;1096]	319,5[67;453]
НЖТ	6,5[3;47]	2[1;7]	5[2,5;11,5]	4[3;10]	5[2;10]
ЖЭС	157[54;632]	32[9,5;99,5]	15[10;331]	82[5;1561]	121[23;307]
ЖТ	1[1;1]	7[7;7]	4[1;8]	5[5;5]	-
ЧСС макс, уд/мин.	111[99;122]	112,5[99,5;125]	109[100;127]	117[99;122]	108[97;136]
ЧСС мин., уд/мин	51[45;60]	50,5[47;54,5]	52,5[45;58]	51,5[46;57]	54[46;59]
ЧСС 24, уд/мин	74[63;81]	71[65;78]	70,5[67;78]	69,5[64;73]	71[66;85]

Примечание: данные представлены в виде медианы, [25;75]- 25-й и 75-й перцентиль. p- уровень статистической значимости, жирным шрифтом и * отмечено $p<0,05$.

Обратная динамика по данным СМАД наблюдалась у пациентов с АГ и БА, у которых применение β -АМ сверхдлительного действия в течение недели приводило к достоверному увеличению среднесуточного и ночного САД (122 [116;131] и 127 [119;137] мм рт.ст., $p<0,05$; 114 [103;128] и 120 [109,5;135] мм рт.ст., $p<0,05$). Повышение ночного САД определялось также при неделе использования β -АМ короткого действия (114 [103;128] и 121 [114;126] мм рт.ст., $p<0,05$)(табл.6). Таким образом, использование СДДБА и КДБА в течение недели у пациентов с АГ и БА приводит к увеличению САД 24 и ночного САД. Работ, оценивающих данные СМАД у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией при последовательном назначении β -АМ различной продолжительности действия, в доступной литературе нами не выявлено.

Таблица 6. Динамика показателей СМАД и ХМ-ЭКГ на фоне лечения β -АМ у пациентов с АГ и БА.

Пок-ль	Исходно	КДБА 1 нед.	ДДБА 1 нед	ССДБА 1 нед	ССДБА 1 мес
САД 24, мм рт.ст.	122 [116;131]	127 [120;134]	125,5 [116,5;136]	127 [119;137]*	125 [118;134]
ДАД 24, мм рт.ст.	75 [69;80]	76 [69;82]	76 [67;81,5]	76 [70;82,5]	73,5 [68;82]
САД днев, мм рт.ст.	129 [122;134]	133 [123;135]	130,5 [120;141,5]	130,5 [117;141,5]	130,5 [120;138]
ДАД днев, мм рт.ст.	81 [72;83]	79 [72;84]	79,5 [68,5;84]	78,5 [70;87]	77,5 [70;84]
САД ноч, мм рт.ст.	114 [103;128]	121 [114;126]*	117,5 [109,5;127]	120 [109,5;135]*	116 [108;127]
ДАД ноч, мм рт.ст.	70 [62;75]	73 [64;76]	69 [62,5;76]	70 [66;77,5]	69 [62;73]
НЖЭС	45[28;294]	68[24;220]	69[34;171]	78,5[36;126]	55[40;307]
НЖТ	2,5 [2;5,5]	3,5 [1;5,5]	2 [1;6,5]	4 [2;8]	3[1;6]
ЖЭС	31 [3;160]	9,5 [2;66]	51,5 [4;722]	13 [2;231]	12,5[2;165]
ЖТ	5[4;6]	1[1;1]	-	2[2;2]	1[1;1]
ЧСС макс, уд/мин	119 [111;137]	120 [117;127]	126 [117,5;137]	120,5 [112;132]	120,5 [111,5;125,5]
ЧСС мин, уд/мин	54 [51;58]	55 [50;60]	50,5 [48,5;56,5]	54 [50;56,5]	55 [50,5;59]
ЧСС 24 уд/мин	79 [70;82]	76 [67;81]	75,5 [71;81]	75 [71;80]	73 [71,5;80,5]

Примечание: данные представлены в виде медианы, [25;75]- 25-й и 75-й перцентиль. p- уровень статистической значимости, жирным шрифтом и * отмечено $p < 0,05$.

Таким образом, учитывая разное влияние β -АМ на параметры ССС, назначение данной группы препаратов особенно у лиц с кардиореспираторной патологией должно быть обоснованным и если при ХОБЛ β -АМ являются основным компонентом бронхолитической терапии, то при БА используются для симптоматического лечения (КДБА) в дополнение к базисной монотерапии ИГКС, в виде комбинированной терапии β -АМ длительного действия и ИГКС, а также в случае недостижения контроля над БА [GOLD, 2013; GINA,2014].

Оценка безопасности по данным 12-канальной ЭКГ и ХМ-ЭКГ (табл. 5 и табл.6) проведенная в нашем исследовании показала, что ни у пациентов с АГ и ХОБЛ, ни у пациентов с АГ и БА на фоне лечения β -АМ в течение трех месяцев, достоверного изменения ЧСС, интервала QT, QTc, количества наджелудочковой и желудочковой эктопической активности в нашем исследовании не выявлено. Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы [Cuchalin A.G., 2007; Veier J., 2007; Brookman L., 2006], в которых применение терапевтических доз препаратов не приводило к достоверному увеличению интервала QT и, соответственно QTc. С другой стороны по данным Cazzola, 1998 было продемонстрировано увеличение ЧСС, желудочковой и наджелудочковой активности при использовании

терапевтических доз β -АМ (сальметерол 50 мг/сут, формотерол 12 мг/сут и 24 мг/сут). Однако необходимо, что в отличие от нашего исследования, в данную работу были включены пациенты с ХОБЛ исходно имеющие НРС и выраженную гипоксемию.

Оценка безопасности применения β -АМ в нашей работе проводилась также по динамике уровня калия в периферической крови (табл.7). По нашим данным в группе АГ и ХОБЛ явления гипокалиемии - снижение калия ниже 3,5 ммоль/л [Alfonzo A.V.,2006] не определялось. Однако было выявлено достоверное снижение уровня калия в пределах референсных значений при использовании β -АМ короткого и сверхдлительного действия.

Таблица 7. Динамика уровня калия в группе АГ и ХОБЛ и в группе АГ и БА

	Исходно	КДБА 1 нед.	КДБА 1 мес.	ДДБА 1 нед.	ДДБА 1 мес.	СДДБА 1 нед.	СДДБА 1 мес.
АГ и ХОБЛ	4,5 [4,3;4,8]	4,2* [4;4,4]	4,20* [4,1;4,4]	4,4 [4,2;4,7]	4,1 [3,9;4,8]	4,2* [4,1;4,4]	4,5 [4,4;4,6]
АГ и БА	4,4 [4,1;4,8]	4,1* [3,8;4,3]	4,05* [3,8;4,35]	4,10 [3,9;4,6]	4,3 [4,1; 4,55]	4,05* [3,9;4,4]	4,15* [3,65;4,55]

Примечание: значения представлены в виде медианы, [25;75]- 25-й и 75-й перцентиль. Жирным шрифтом и * выделены статистически достоверные отличия показателей от исходных данных ($p < 0,05$).

В группе АГ и БА у трех пациентов в нашем исследовании наблюдалась гипокалиемия на фоне лечения СДДБА. Полученные нами данные совпадают с результатами работы, в которой выявлено снижение уровня калия ниже нормальных значений (3,5 ммоль/л) при приеме индакатерола 400 мг в первый день у одного пациента (3,3 ммоль/л), на 14 день использования также у одного пациента (3,3 ммоль/л), на 28 день - у двух пациентов (3,3 ммоль/л) [Chuchalin A.G.,2007]. Однако, в целом по группе статистически значимого снижения уровня калия не было. В нашем исследовании достоверное снижение уровня калия по сравнению с исходными значениями было получено при лечении КДБА и СДДБА. Более выраженное снижение уровня калия в крови в группе АГ и БА может быть обусловлено не только непосредственным воздействием β -АМ, но и тенденцией к более низкому содержанию калия в группе АГ и БА в начале исследования. Это могло быть связано с регулярным использованием ИГКС [Gennari F.J.,1998], различиями в кардиологической терапии, а также различиями в составе пищи [Cohn J., 2000]. Причем, необходимо отметить, что достоверных различий между группами АГ и ХОБЛ и АГ и БА по принимаемым препаратам, которые могли бы действовать на уровень калия в крови, в том числе диуретикам, получено не было. Снижение уровня калия на фоне применения β -АМ различной длительности действия в нашем исследовании не повлияло на клиническое состояние пациентов, не вызвало достоверного изменения параметров ЭКГ, а также не сопровождалось возникновением тахикардии, потенциально опасных НРС, увеличением

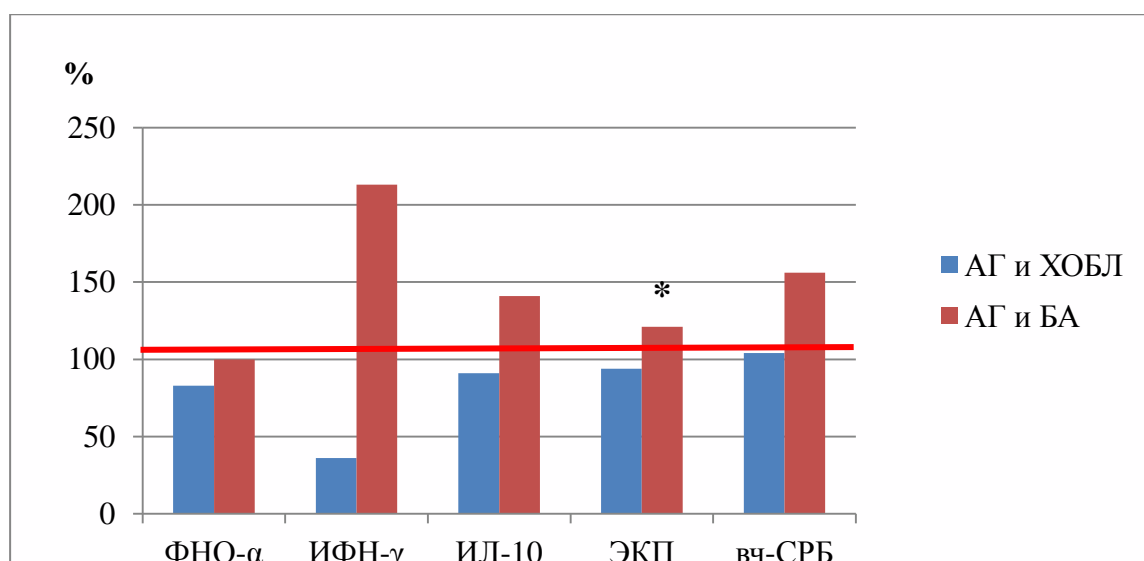
частоты возникновения желудочковых и наджелудочковых аритмий по данным проведенного ХМ-ЭКГ.

Учитывая то, что в патогенезе как АГ, так и БОЗ важную роль играет воспаление, нельзя исключить, что разный ответ со стороны ССС на проводимую бронхолитическую терапию был связан с отличиями в характере воспаления между группами. Достоверные отличия в нашем исследовании были получены при сравнении исходных значений ИФН- γ и ИЛ-10. Оба параметра были выше у пациентов с АГ и ХОБЛ по сравнению с АГ и БА (1,8[0,5;4,2] и 0,38[0,06;0,94], ($p < 0,05$); 1,9[1;4] и 1[1,143] ($p = 0,057$).

Разный ответ на применение β -АМ у пациентов с АГ и ХОБЛ и АГ и БА получен и в отношении анализируемых нами цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ , имеющих важное значение в патогенезе не только ХОБЛ и БА, но и АГ.

Подобная динамика, вероятно, может быть обусловлена отличиями в воспалительном ответе у пациентов с АГ и ХОБЛ и АГ и БА. Причем данные отличия, могут быть связаны как с типом бронхообструктивной патологии, т.к. по наличию и длительности АГ достоверных отличий между группами нет, так и с тем, что проявление подобной динамики может быть фенотипическим признаком сочетания АГ и БОЗ. Необходимо также отметить, что в настоящее время многие авторы делают предположение о том, что дифференцировать ХОБЛ и БА по спектру и динамике маркеров воспаления не целесообразно в связи с тем, что возможно формирование отдельных фенотипов данных заболеваний с частым перекрытием [Bafadhel M., 2012; Ghebre M.A., 2015].

Рисунок 2. Динамика цитокинов, ЭКП, вч-СРБ на фоне лечения β -адреномиметиками у пациентов с АГ и БОЗ.



Примечание: Данные представлены в виде % к исходному значению;

* - $p < 0,05$, от исходного значения

Анализ динамики ЭКП показал, что через три месяца лечения β -АМ у пациентов группы АГ и ХОБЛ и АГ и БА определена разнонаправленная динамика ЭКП: в группе АГ и ХОБЛ наблюдалась тенденция к уменьшению ЭКП ($p>0,05$), а в группе АГ и БА произошло достоверное увеличение ЭКП ($p<0,05$). Таким образом, применение β -АМ в течение трех месяцев у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией вызывало увеличение маркеров воспаления в группе АГ и БА и снижение данных маркеров в группе АГ и ХОБЛ. Нельзя исключить, что данная динамика обусловлена формированием отдельного фенотипа АГ и БОЗ, что требует проведения дальнейших крупных проспективных исследований.

Подводя итог первой части нашей работы, можно сделать предположение, что использование β -АМ у пациентов с АГ и БА, приводит к уменьшению выраженности симптомов основных заболеваний, но не способствует уменьшению активности системного воспалительного процесса. У пациентов с АГ и ХОБЛ применение β -АМ также способствует уменьшению выраженности симптомов, однако, в отличие от пациентов с АГ и БА, сопровождается уменьшением выраженности воспаления. Учитывая то, что воспаление имеет универсальный механизм и участвует не только в патогенезе БОЗ, но и АГ, увеличение воспаления на фоне применения β -АМ, нельзя исключить, что может способствовать прогрессированию АГ. Полученные нами результаты еще раз подтверждают важность дифференцированного подхода к тактике лечения пациентов с АГ и ХОБЛ и АГ и БА.

Для оценки влияния климатических параметров на показатели ССС у пациентов с АГ и пациентов с АГ и БОЗ нами были проанализированы результаты СМАД, полученные в период нормальной температуры и в период аномальной жары. Сравнение данных пациентов в группе АГ в зависимости от температуры, показало, что у лиц с АГ при увеличении среднесуточной температуры отмечается снижение среднесуточного ДАД (с 75 [69;80] мм рт.ст. до 71,5[67;79] мм рт.ст., $p<0,05$), что, вероятно, связано с адаптационной реакцией организма в виде вазодилатации, а также потерей воды и соли [Keele С.А.,1982]. Обратный ответ на воздействие аномального повышения температуры отмечался в группе сочетанной кардиореспираторной патологии, в которой не только не наблюдалось тенденции к понижению уровня АД по данным СМАД, но и выявлена тенденция к более высоким значениям АД в период аномальной жары.

При сравнении данных пациентов с АГ и пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией нами были получены следующие результаты: в «жару» уровни среднесуточного и дневного САД по данным СМАД достоверно были выше ($p<0,05$) у пациентов с АГ и БОЗ и составили 135 [126;140] и 139 [135;143] мм рт.ст. против 117,5 [112;130] и 124 [115;125] мм рт.ст., соответственно. Анализ результатов сравнения пациентов с АГ и пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией в период нормальных температур не показал достоверных различий по данным клинического АД, ЧСС, СМАД, ХМ-ЭКГ между группами, также как и

тенденций. Таким образом, с одной стороны, у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией отмечаются более высокие цифры АД в период аномальной жары, а также отсутствует тенденция к снижению АД, что, вероятно, может снизить риск ССО в период жары. С другой стороны нельзя исключить, возможность повышения уровня АД у данной группы больных, в том числе на фоне терапии β -АМ, что может повысить риск ССО.

В нашей работе было выявлено, что показатели вязкости у пациентов с АГ по сравнению с нормой были повышены при характерной для средней полосы температуре. В период аномальной жары по сравнению с периодом нормальной температуры отмечалось снижение данных показателей у пациентов с АГ ($\eta_1=4,6\pm 0,5$ против $5,1\pm 0,5$; $\eta_2=24,1\pm 6,2$ против $28,1\pm 6,2$, $p<0,05$). Выявлено изменение вязкости в виде ее уменьшения у пациентов с АГ, необходимо учитывать, что большая часть анализируемой группы имела бронхообструктивную патологию. Исходя из полученных данных, мы можем предположить, что адаптивным, физиологическим ответом на жару у больных АГ и БОЗ является уменьшение вязкости крови. Снижение реологических показателей носит компенсаторный характер, облегчая циркуляцию крови на уровне микроциркуляторного русла, повышение скорости кровотока, и как следствие, интенсифицируя теплообмен и обеспечивая ускоренную теплоотдачу.

Определение уровня копептина, отражающего продукцию вазопрессина, в нашем исследовании у пациентов с АГ и пациентов с сочетанной патологией не показало достоверной динамики данного параметра ни при аномальной жаре, ни в условиях нормальной температуры. Более того копептин находился в пределах референсных значений в обеих группах пациентов.

Анализ количества ЭМЧ показал наличие тенденции к более высокому количеству ЭМЧ у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией по сравнению с пациентами с АГ без БОЗ в период нормальной температуры, что может свидетельствовать о более выраженной эндотелиальной дисфункции у данной когорты больных. Анализ выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ показал достоверно более высокое содержание ЭМЧ в период аномальной жары ($p<0,05$) по сравнению с периодом нормальной температуры. Причем, необходимо отметить, что увеличилось количество CD31-позитивных эндотелиальных микрочастиц, образованных апоптотическими эндотелиоцитами. В то время как достоверной динамики CD62E-позитивных микрочастиц, образованных активированными эндотелиоцитами не произошло. Данная динамика ЭМЧ, возможно, свидетельствует об увеличении выраженности эндотелиальной дисфункции [Ельчанинова С.А., 2007] в период аномальной жары у пациентов с АГ.

Таким образом, в нашей работе по результатам проведенного исследования получены данные о различном влиянии аномальной жары на пациентов с АГ и пациентов с сочетанной

кардиореспираторной патологией. Аномальная жара приводит к снижению ДАД у пациентов с АГ и увеличению выраженности эндотелиальной дисфункции. В то время, как у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией не определяется достоверной динамики АД, нарастание дисфункции эндотелий, но выявлены более высокие цифры АД и снижение вязкости крови. Данные изменения могут свидетельствовать о возможном адаптивном механизме у пациентов с кардиореспираторной патологией, при котором в период аномальной жары отмечается ухудшение со стороны ССС, на фоне компенсаторного улучшения течения заболевания легких за счет менее выраженной инфекционной составляющей в летний период, включая аномальную жару. Однако, анализировать климатическое влияние на параметры ССС у пациентов с кардиореспираторной патологией только на основании фактора температуры окружающей среды недостаточно и нельзя исключить влияние других факторов. В первую очередь это относится к качеству окружающего воздуха, ухудшение которого, особенно в период аномальной жары, может отразиться на параметрах ССС у пациентов с кардиореспираторной патологией.

Проведенное исследование свидетельствует о необходимости контроля параметров АД и уровня калия в крови при назначении β -АМ пациентам с сочетанием артериальной гипертонии и бронхообструктивных заболеваний, особенно в период аномальной жары. Назначение бронхолитической терапии пациентам с сочетанной кардиореспираторной патологией требует дифференцированного подхода и способствует разнонаправленной динамике со стороны АД у пациентов с АГ и ХОБЛ и АГ и БА, что может делать необходимым проведение коррекции гипотензивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Применение β -адреномиметиков у пациентов с АГ и БОЗ безопасно по результатам измерения клинического АД, ЧСС, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, уровня калия в крови. По данным СМАД применение β -адреномиметиков различной продолжительности действия у пациентов с АГ и ХОБЛ приводит к достоверному снижению уровня среднесуточного САД, среднесуточного ДАД, в то время как в группе АГ и БА - к достоверному увеличению уровня среднесуточного и ночного САД. При использовании β -адреномиметиков различной продолжительности действия наиболее безопасный профиль имеют β -адреномиметики длительного действия.
2. Применение β -адреномиметиков длительного и сверхдлительного действия сопровождается достоверным увеличением показателей компьютерной спирометрии у пациентов с АГ и БОЗ. На фоне лечения СДДБА выявлено максимальное увеличение значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ по данным компьютерной спирометрии.

3. Применение β -адреномиметиков длительного и сверхдлительного действия у пациентов с АГ и БОЗ достоверно уменьшает сумму баллов по данным опросника САТ и увеличивает сумму баллов по данным АСТ теста, что свидетельствует об уменьшении выраженности симптомов заболевания.

4. Применение β -АМ различной продолжительности действия в течение трех месяцев у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией приводит к разнонаправленной динамике параметров воспаления. В группе АГ и ХОБЛ была выявлена тенденция к снижению ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-10, эозинофильного катионного протеина, в группе АГ и БА тенденция к увеличению ИФН- γ , ИЛ-10, эозинофильного катионного протеина.

5. В летний период во время аномальной жары у пациентов с АГ и БОЗ среднесуточное САД, среднедневное САД было достоверно выше, чем у больных АГ без БОЗ. Воздействие аномальной жары на пациентов с АГ приводит к достоверному снижению уровня среднесуточного ДАД и увеличению количества эндотелиальных микрочастиц. Воздействие аномальной жары на пациентов с сочетанием АГ и БОЗ не приводит к снижению уровня АД. В период аномальной жары у пациентов с АГ и БОЗ отмечалось снижение показателей вязкости крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с АГ и БА при использовании β -адреномиметиков сверхдлительного действия рекомендуется проводить ежедневный самоконтроль АД утром и вечером в течение первого месяца лечения и контроль уровня калия в крови через один месяц лечения.

2. Пациентам с АГ и БОЗ рекомендовано проведение СМАД для оценки суточного профиля АД и адекватного контроля за проводимой гипотензивной терапией на фоне лечения β -адреномиметиками, для оценки выраженности воспалительного ответа на фоне терапии β -адреномиметиками следует контролировать динамику эозинофильного катионного протеина через три месяца от начала лечения.

3. Пациентам с АГ в период аномальной жары необходимо проводить ежедневный самоконтроль АД, обращая внимание на снижение АД у пациентов с АГ без БОЗ и повышение у пациентов с АГ и БОЗ на фоне лечения β -адреномиметиками, исходно имеющих более высокие цифры АД, что может потребовать коррекции гипотензивной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Долгушева Ю.А., Агапова О.Ю., Зыков К.А., Чазова И.Е. Безопасность применения бета-адреномиметиков различной длительности действия у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. Системные гипертензии 2015, № 01, с.65-69.
2. Долгушева Ю.А., Зыков К.А., Чазова И.Е. Бета-агонисты различной длительности действия у пациентов с сочетанием сердечно-сосудистой патологии с бронхообструктивными заболеваниями. Практическая пульмонология 2015; №2, с.
3. Ратова Л.Г., Зыков К.А., Долгушева Ю.А., Агапова О.Ю., Назаров Б.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертония и бронхообструктивная патология - особенности клинической картины Системные гипертензии 2012; №1, с .54-58.
4. Назаров Б.М., Зыков К.А., Ратова Л.Г., Агапова О.Ю., Долгушева Ю.А., Чазова И.Е. Нужна ли спирометрия при сердечно-сосудистых заболеваниях? Системные гипертензии 2013; №2, с.69-74.
5. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Долгушева Ю.А., Назаров Б.М., Агапова О.Ю., Сивакова О.А., Галицин П.В., Рвачева А.В., Кузнецова Т.В., Бейлина В.Б., Ткачев Г.А., Казначеева Е.И., Зыков К.А. Влияние климатических факторов на пациентов с артериальной гипертонией, в том числе в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и/или бронхиальной астмой. Системные гипертензии 2013; №4, с.59-65.
6. Назаров Б.М., Агапова О.Ю., Долгушева Ю.А. Зыков К.А., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность применения селективного бета-блокатора (бисопролола) у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями. Атеросклероз и дислипидемии 2014, №4, стр.30-34 .
7. Y. Dolgusheva, K. Zykov, B. Nazarov, O. Agapova, L. Ratova, E. Shedrina, L. Luticova, G. Ryabykina, I. Chazova. Beta-agonists with different time of action in patients with cardiovascular and broncho-obstructive diseases. Journal of Hypertension. - Volume 32. - e-Supplement 1. 2014. PP.06.33. e207. 24th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Greece, June13-16, 2014.
8. Y. Dolgusheva, K. Zykov, O. Agapova, B. Nazarov, O. Sivakova, P. Galitsin, L. Ratova, I. Chazova. Influence of the broncho-obstructive diseases parameters of cardiovascular in patients with arterial hypertension. PP.31.07. Abstracts of the 24th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Greece, June13-16, 2014.
9. B. Nazarov, L. Ratova, K. Zykov, O. Agapova, Y. Dolgusheva, I. Chazova. Relationship between lung function and cardiac function in patients with cardiovascular disease. Journal of Hypertension. -

Volume 32. - e-Supplement 1. 2014. PP.01.29. e141. 24th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Greece, June13-16, 2014

10. Ratova L.G., Zykov K.A., Agapova O.U, Dolgusheva Y.A., NazarovB.M., Chazova I. E. How chronic obstructive pulmonary disease or asthma affects target organ damage in patients with hypertension? Abstracts of the 24th Meeting of the International Society of Hypertension Sydney, Australia (30 September – 4 October 2012). N-608

11. O. Agapova, Y. Dolgusheva. L. Ratova, I. Chazova,K. Zykov Phenotypic characteristics of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Abstract of the European respiratory society, Austria, 2012

12. P. Galitsin, O. Sivakova, Y. Dolgusheva, O. Agapova, I. Chazova. Analysis of patients with arterial hypertension depending on changes in ambient temperature. Journal of Hypertension Volume 32, e-Supplement 1, 2014.