

На правах рукописи

Назаров Бадриддин Мухиддинович

**Изучение безопасности и эффективности лечения селективным
β-адреноблокатором больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями
в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями**

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.

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.И. 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 « 2 » июля 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 и на сайте ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения РФ.

Автореферат разослан «_____» 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Полевая Т.Ю.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

β- АБ – β-адреноблокаторы
АГ - артериальная гипертония
БОЗ - бронхообструктивные заболевания
ДАД - диастолическое артериальное давление
ЖЭС- желудочковая экстрасистолия
ИБС - ишемическая болезнь сердца
КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка
КСР ЛЖ - конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ - левый желудочек
НРС - нарушения ритма сердца
НЖЭС - наджелудочковая экстрасистолия
ОФВ1- объем форсированного выдоха за первую секунду
ОХС - общий холестерин
ПЖ - правый желудочек
ПП - правое предсердие
САД - систолическое артериальное давление
СДЛА - систолическое давления в легочной артерии
СМАД - суточное мониторирование артериального давления
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХМ-ЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ
ХС ЛПВ - холестерин липопротеид высокой плотности
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
Эхо-КГ - эхокардиография

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Терапия пациентов сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ), является одной из актуальных проблем медицины на сегодняшний день, что объясняется постоянным ростом числа данной категории пациентов [Васильева Т.Н, 2013, Козлова Л.И. и соавторы 2005, Симонова Ж.Г., соавт., 2003, Чичерина Е.Н., соавт., 2003, Dart R.A., соавт., 2003]. ССЗ и БОЗ наиболее распространенные заболевания в экономически развитых и развивающихся странах мира [Чучалин А.Г, 2008]. Частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) и БОЗ колеблется, по данным различных авторов, от 4 до 50 % [Задонченко В.С., соавт.,2003, Палеев Н.Р., соавт., 2002, Шилова Е.В., 2003, Dart R.A., соавт.,2003].

Воспаление играет важную роль как в патогенезе АГ, так и ХОБЛ. В настоящее время активно исследуется роль воспаления в патогенезе АГ, что подтверждается обнаружением в крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями повышенных концентраций маркеров системного воспалительного ответа, из которых наибольшее значение в клинической практике имеет СРБ. В отечественной и зарубежной литературе много работ, бесспорно доказывающих наличие иммунологических механизмов в патогенезе многих ССЗ и БОЗ.

Так, в работе Хмелевой Е.В и соавт., была проведена оценка иммунной системы у пациентов с коморбидной патологией АГ и ХОБЛ, в сравнении с пациентами ХОБЛ без АГ. Установлено, что для коморбидного течения характерно выраженное нарушение иммунорегуляции, что проявляется в снижении количества CD-4 позитивных клеток, увеличении показателей поздней активации Т- и В-лимфоцитов, цитокинемии, снижением функциональной активности нейтрофилов. Сочетание АГ и ХОБЛ ухудшает прогноз и снижает эффективность терапии. В связи с этим рекомендуется оценка состояния иммунных показателей в стадии ремиссии для выявления стойких нарушений в иммунорегуляции и их своевременной коррекции [Хмелевой Е.В и соав.,2011].

Следует придавать особое значение лечению пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией в сочетании с респираторной патологией. Препараты (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы), применяемые по поводу ССЗ могут ухудшать течение заболеваний с бронхообструктивным синдромом (повышают риск развития кашля, одышки, появление или усиление бронхообструкции), препараты назначаемые по поводу бронхообструктивных заболеваний (бронходилататоры, глюкокортикостероиды, теофиллины) могут влиять на

течение сердечно-сосудистой патологии (увеличивают риск развития сердечной аритмии, повышения АД) [Литвинова И.В. 2006].

В структуре базисной терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией β -адреноблокаторы (β -АБ) занимают одно из ведущих мест. Известно, что применение β -АБ не только эффективно контролирует уровень артериального давления (АД), ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма (НРС), но и предупреждает развитие осложнений АГ и ИБС, уменьшает смертность, что подтверждено результатами многоцентровых исследований [Беленков Ю.Н. и соавт., 1999, Лупанов В.П., 2002, Марцевич С.Ю., 2002, Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers, 2004]. Однако если эти больные имеют сопутствующую патологию со стороны органов дыхания, такую как ХОБЛ или БА, то применение β -АБ традиционно рассматривается нежелательным или даже противопоказанным, так как одним из побочных эффектов препаратов данной группы принято считать возможность появления или усиления бронхообструкции. В основном это относится к неселективным β -АБ и к большим дозам кардиоселективных β 1-АБ. В средних терапевтических дозах селективные β 1-АБ мало влияют на физиологические реакции, опосредуемые через β 2-рецепторы (бронходилатацию, секрецию инсулина, мобилизацию глюкозы из печени, вазодилатацию) что значительно расширяет возможности их применения при сопутствующих заболеваниях и уменьшает риск появления побочных эффектов. Так, селективные β 1-АБ с меньшей вероятностью могут вызвать бронхоспастические явления, поскольку β 2-адренорецепторы расположены в основном в бронхах.

Имеется ряд работ по изучению действия селективных β 1-блокаторов у пациентов с ССЗ и БОЗ, но их результаты весьма противоречивы. По данным ряда авторов применение этой группы препаратов нецелесообразно и даже небезопасно у пациентов с ССЗ и БОЗ [Козлова Л.И., соавт., 2003, Dart R.A., соавт., 2003, Dorow P., соавт., 1990]. В других же работах, более многочисленных, эта группа препаратов не продемонстрировала ухудшение показателей бронхиальной проходимости [Богацкая Е.Е., и соавт., 2003, Карпов Ю.А., и соавт., 2003, Кулес В.Г., и соавт., 2002, Лукина Ю.В., и соавт., 2004, Остроумова О.Д., и соавт., 2003, Симонова Ж.Г., и соавт., 2003, Salpeter et al. 2005, Литвинова И.В., 2006].

Таким образом, существует проблема применения β -АБ у пациентов с ССЗ и БОЗ. Наличие нерешенных и дискуссионных вопросов по использованию β -АБ у этой категории пациентов и побудило к проведению данной работы.

Цель исследования

Возможность оптимизации терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями на основании изучения безопасности и эффективности применения селективного β 1-адреноблокатора.

Задачи исследования

1. Изучить клиническую безопасность и эффективность лечения бисопрололом с учетом показателей ХМ-ЭКГ, СМАД у пациентов с ССЗ и БОЗ.
2. Изучить влияние однократного и длительного применения бисопролола на показатели спирометрии у пациентов с ССЗ и БОЗ.
3. Оценить возможность применения 4-часовой спирометрической пробы с β -блокатором (бисопрололом) для выявления пациентов с высоким риском развития бронхоспазма в группе пациентов с ССЗ и БОЗ.
4. Оценить толерантность к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы при применении бисопролола у пациентов с ССЗ и БОЗ.
5. Изучить изменение выраженности симптомов по шкале MRC и опроснику САТ у пациентов с ССЗ и ХОБЛ исходно и на фоне длительной терапии бисопрололом.
6. Сопоставить клиническую эффективность применения селективного β 1-адреноблокатора (бисопролола) у пациентов с ССЗ и БОЗ и больных с ССЗ без БОЗ.
7. Изучить показатели клеточного иммунитета у больных с ССЗ и БОЗ до начала терапии бисопрололом и после 12 недель терапии.

Научная новизна

В исследовании была показана возможность выявления с помощью 4-часовой спирометрической пробы с применением однократной минимальной дозой β -адреноблокатора пациентов с высоким риском развития бронхоспазма. Такая длительность теста обусловлена тем, что у большинства пациентов с пониженным уровнем ОФВ1 максимальное снижение отмечалось после 4-х часов. Продемонстрирована эффективность и безопасность длительного приема селективного β -адреноблокатора у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией с учетом данного теста. Клиническое состояние пациентов, страдающих ССЗ и БОЗ, на фоне длительного лечения бисопрололом, по данным опросников не ухудшалось. В работе показано, что использование стандартизированного опросника САТ у пациентов с ХОБЛ и ХСН может привести к необоснованному увеличению терапии вследствие взаимного отягощения симптомов данных заболеваний. Обнаружено, что эффективность длительной терапии бисопрололом одинакова как для пациентов с ССЗ и БОЗ, так и с ССЗ без БОЗ по данным СМАД и ХМ-ЭКГ. По данным иммунного статуса и показателей воспаления на фоне терапии наблюдалась положительная динамика в виде увеличения уровня фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня экспрессии молекулы межклеточной адгезии (ICAM3) CD50+.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования доказана безопасность и эффективность

длительного применения селективного β -адреноблокатора (бисопролола), у пациентов с сочетанной патологией ССЗ и БОЗ с учетом данного теста. Однако, для выявления риска развития бронхоспазма на фоне терапии селективным β -адреноблокатором рекомендуется проведение 4-часовой спирометрической пробы. В связи с ограничением использования специализированного опросника САТ при сочетании ХОБЛ и ХСН, целесообразно разработать специальные опросники для оценки выраженности симптомов у пациентов в сочетании с данной патологией.

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 30.06.2014 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ. Материалы диссертации были представлены на: Конгрессе European Society of Hypertension (ESH) и International Society of Hypertension (ISH), Греция, 13-16 июня, 2014 года. European Respiratory Society (ERS), Мюнхен, Германия, 6-10 сентября 2014 года.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, двух клинических примеров и списка литературы, включающего 171 публикации отечественных и иностранных авторов. Работа содержит 26 таблиц и 14 рисунков.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

В исследования было включено 178 пациентов с сердечно-сосудистыми (АГ, ИБС, НРС, ХСН) и бронхообструктивными заболеваниями (ХОБЛ и БА), обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет. 31 (17%) пациентов имели сочетанную патологию ССЗ и БОЗ. Критериями включения были: наличие АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний требующих назначения β -АБ (ИБС, НРС, инфаркт миокарда в анамнезе), наличие подтвержденной ХОБЛ II-IV спирометрического класса и БА легкой и средней степени тяжести. Критериями исключения из исследования являлись: СА-блокада, АВ-блокада 2-3 степени, вторичная АГ, ХСН-3-4 класс по

НУНА, любые клинические ситуации которые, по мнению врача, могут помешать пациенту в исследовании.

Исследование состояло из двух последовательно выполненных этапов, результат первого этапа явился предпосылкой для проведения следующего этапа. Всего было включено 178 больных, из них 31 пациент ССЗ и БОЗ, и 147 пациентов с ССЗ без БОЗ.

На первом этапе проводилась оценка безопасности применения селективных β -блокаторов в группе больных ССЗ и БОЗ, также сравнивалась эффективность приема данного препарата в группе пациентов с ССЗ и БОЗ по сравнению с контрольной группой больных ССЗ без БОЗ. На первом этапе в исследование включен 31 больной ССЗ и БОЗ. Контрольная группа на данном этапе состояла из 35 больных с ССЗ без БОЗ. Клиническая характеристика пациентов первого этапа представлена в таблице 1.

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, по данным антигипертензивной и антиишемической терапии, за исключением уровня ИКЧ, мочевины и креатинина ($p < 0,05$).

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов с ССЗ и БОЗ $n=31$ и ССЗ без БОЗ $n=35$.

| Характеристика пациентов | Пациенты с ССЗ и БОЗ $n=31$ | Пациенты с ССЗ без БОЗ $n=35$ | p |
|---|---------------------------------|----------------------------------|-------|
| Средний возраст, лет | $60 \pm 7,3$ | $60,7 \pm 7,2$ | 0,64 |
| Пол, муж/жен | 20(65%)/11(35%) | 20(57%)/15(43%) | 0,61 |
| ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ | $30,7 \pm 4,6$ | $31,6 \pm 5,7$ | 0,72 |
| ИКЧ, лет | 33 ± 22 | 17 ± 14 | 0,01 |
| АГ I, II, III ст. | 7(22,5%), 13 (41%), 11 (35%) | 7 (20%), 16 (45%), 12 (34%) | 0,64 |
| ИБС Пф.к. | 8 (25%) | 10 (28,5%) | 0,14 |
| ПИКС | 4(12,9%) | 5(14%) | 0,21 |
| НРС | 6(19,3%) | 6(17%) | 0,14 |
| БА | 15(48%) | --- | |
| ХОБЛ | 16(52%) | --- | |
| САД/ДАД, мм.рт.ст. | $145/87 \pm 11/7$ | $143/86 \pm 12/7$ | 0,34 |
| ЧСС, уд/мин | $80 \pm 5,1$ | $82 \pm 6,2$ | 0,51 |
| Креатинин, ммоль/л | $86(72;94)$ | $76(66;85)$ | 0,05 |
| Мочевина, ммоль/л | $6,8(5,4;8,4)$ | $5,8(4,9;6,5)$ | 0,004 |
| Общий холестерин, ммоль/л | $4,8(4,4;5,7)$ | $5,1(4,3;6)$ | 0,64 |
| Терапия блокаторами кальциевых-каналов | 24% | 29% | 1,00 |
| Терапия иАПФ | 51% | 52% | 1,00 |
| Терапия БРА | 38% | 35% | 1,00 |
| Терапия диуретиками | 19% | 23% | 1,00 |

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, и абсолютного числа пациентов (% от общего числа). Биохимические показатели крови представлены в виде медианы (25; 75 перцентиль).

Всем больным из группы ССЗ и БОЗ проводилась 4-часовая спирометрическая проба с β -блокатором на первом визите (начальная доза 1,25 мг). В дальнейшем на 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 неделе пациентам проводилась ФВД, измерения АД, ЧСС, и сатурации в периферической

крови. СМАД, ХМ-ЭКГ, проводилось на 1, 4, и 7 визитах. Эхо-КГ на 1-ом визите. Тест 6 минутной ходьбой, лабораторные и иммунологические исследования на первом и 7 визите наблюдения. Титрование дозы β -АБ проводилось до достижения клинической эффективной и безопасной дозы. Оценка безопасности применения бисопролола в группе ССЗ и БОЗ проводилась на основе динамики респираторных симптомов (наличия кашля, мокроты, одышки) и изменению бронхиальной проходимости (данные аускультации, пикфлоуметрии, по данным компьютерной спирометрии, также по результатам опросника САТ и шкалы MRC). Эффективность оценивали по достижению целевых уровней АД и ЧСС.

Пациенты группы ССЗ и БОЗ получали терапию согласно рекомендациям по ведению пациентов с бронхиальной астмой (GINA, 2011) и с хронической обструктивной болезнью легких (GOLD, 2011), в которую входили ингаляционные ГКС, бронхолитические препараты (β 2-агонист и М-холинолитик).

Всем больным из группы контроля с ССЗ без БОЗ (n=35) также проводились исследования СМАД, ХМ-ЭКГ, Эхо-КГ.

Всем пациентам, при наличии соответствующих показаний до включения в исследование назначались: статины, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ, диуретики, дозы которых оставались неизменными в течение всего периода наблюдения.

На втором этапе проводилась оценка эффективности селективного β -блокатора в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой пациентов в зависимости от наличия конкретной нозологии ССЗ (АГ, ИБС, НРС, ХСН). Исследуемая группа пациентов осталась прежней. В то время как в контрольную группу было включено дополнительно 112 больных без БОЗ. Пациенты с ССЗ без БОЗ были разделены на 4 группы, в соответствии с различными нозологиями по ССЗ, в том числе 52 пациента с АГ, 33 больной с ИБС, 33 с НРС, 29 с ХСН. Клиническая характеристика пациентов второго этапа исследования представлена в таблице 2.

Пациенты во всех группах были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, антигипертензивной и антиишемической терапии, сахарному диабету за исключением ИКЧ и уровня мочевины и креатинина ($p < 0,05$).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов второго этапа.

| Показатель | 1гр. АГ(n=52) | 2гр. ИБС(n=33) | 3гр. НРС(n=33) | 4гр. ХСН(n=29) | 5гр. ССЗ и БОЗ (n=31) | P |
|--|---------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|------|
| Возраст, лет | 61[55;65] | 59[54;65] | 60[51;65] | 62[55;66] | 60[57;70] | 0,5 |
| Мужчины/женщины | 45%/55% | 48%/52% | 51%/49% | 47%/53% | 55%/45% | 0,3 |
| Вес | 81[76;98] | 88[82;95] | 86[79;100] | 87[80;91] | 90[80;98] | 0,8 |
| ИМТ кг/м ² | 30[28,5;32,5] | 30[28;32] | 29,5[27;32] | 29,5[27;31] | 30[27;33] | 0,7 |
| ИКЧ (лет) | 19,4[10;23] | 30[20;39,5] | 22,5[8;30] | 31,5[18;45] | 33[10;40]* | 0,04 |
| БА% | --- | --- | --- | --- | 16(51,6%) | -- |
| ХОБЛ% | --- | --- | --- | --- | 15(48,4%) | -- |
| Сахарный диабет | 12(23%) | 9(27%) | 8(24%) | 9(31%) | 9(29%) | 0,09 |
| Мочевина ммоль/л | 5,95[4,9;6,8] | 5,95[4,9;6,6] | 6,4[5,6;7,8] | 7,4[5,3;9,2] | 7[5,8;8,3] * | 0,03 |
| Креатинин ммоль/л | 83[70;94] | 84[72;99] | 84[56;105] | 87[77;99] | 90[77;96]* | 0,01 |
| Глюкоза ммоль/л | 5,9[5;6,4] | 5,9[5;7] | 5,7[5,1;6] | 5,9[5,3;7] | 5,6[5,2;6,4] | 0,8 |
| Терапия блокаторами кальциевых каналов | 13(25%) | 10(30%) | 8(24%) | 7(24%) | 7(22%) | 0,1 |
| Терапия иАПФ | 22(42%) | 16(48%) | 13(40%) | 14(48%) | 16(51%) | 0,2 |
| Терапия диуретики | 11(21%) | 8(24%) | 6(18%) | 8(27%) | 6(19%) | 0,4 |
| Терапия БРА | 19(35%) | 11(33%) | 11(33%) | 11(37%) | 12(38%) | 0,7 |

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа) также в виде медианы и [25-75 перцентиль].

Инструментальные методы исследования

Для выявления риска развития бронхоконстрикции пациентам группы ССЗ и БОЗ проводили 4-часовую спирометрическую пробу на портативном приборе “ Super Spiro” (Micro Medical Ltd., Великобритания). Пациенту перед назначением первой дозы селективного β-блокатора (бисопролола) 1,25мг исходно проводили компьютерную спирометрию после чего пробу повторяли через 30 мин, 90 мин, 150 мин, и 240 мин. Оценивались следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1), жизненная емкость легких (ЖЕЛ). После проведения пробы, если не наблюдалось значимого уменьшения ОФВ1, рекомендовалась первая доза бисопролола (1,25мг), дальнейший контроль до конца исследования проводился с помощью компьютерной спирометрии. В случае если у пациентов во время проведения пробы наблюдалось уменьшения ОФВ1 более 20% от исходного уровня, пациенту повторно проводили пробу с бисопрололом на фоне одновременного приема тиотропия бромиды. После окончания пробы оценивался уровень ОФВ1, если снижения уровня ОФВ1 в течении 4-часов не наблюдалось, продолжали дальнейший подбор дозы бисопролола, учитывая данные компьютерной спирометрии и динамического наблюдения.

Компьютерная спирометрия проводилась на каждом визите в течение 12 недель (7 визитов) для оценки функционального состояния легких, динамики параметров внешнего дыхания исходно и на фоне проводимой терапии, а также для дальнейшего титрования дозы бисопролола. Компьютерная спирометрия выполнялась на портативном приборе “ Super Spiro фирмы Micro Medical Ltd. Великобритания ”. Рассчитывались следующие объемные и скоростные показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ).

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-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” (США). Перед началом мониторирования проводили серию контрольных верифицирующих измерений.

Эхокардиографическое исследование. Всем пациентам проводилась одномерная эхокардиография (М-режим), двухмерная эхокардиография (В-режим) и доплерэхокардиография в импульсном, непрерывном и цветовом режимах. Эхокардиографическое исследование выполнялось на приборе “Philips-IE 33” (США).

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

Одышка, как один из основных клинических признаков ХОБЛ, оценивалась посредством шкалы MRC, влияние ХОБЛ на самочувствие пациентов оценивалось по опроснику CAT.

Лабораторные методы исследования:

Определение концентрации ОХС, ХС ЛВП, мочевины, креатинина, глюкозы в сыворотке крови проводили по стандартной методике на автоматическом анализаторе Архитект с 8000, фирмы Эббот, США.

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводилось методом проточной цитометрии. Гепаринизированную кровь в объеме 100 мкл помещали в пробирки для цитометрии, добавляли по 20 мкл соответствующих моноклональных антител (Beckman Coulter, США) с двойной меткой – флюоресцеин–5–изотиоцианат/фикоэритрин. Пробы инкубировали при комнатной температуре в защищенном от света месте в течение 20 минут, затем помещали в станцию пробоподготовки TQ-Prep (Beckman Coulter, США). Подготовленные пробы анализировали на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). В результате иммунофенотипирования выделяли следующие типы клеток:

CD3+ -Т-лимфоциты, CD3+/CD4+ - Т-хелперы, CD3-CD(16+56) – NK-клетки, CD19+ - В-лимфоциты, CD3+HLA-DR+-активированные Т-лимфоциты, CD3-HLA-DR+ - активированные В-лимфоциты, NK-клетки, CD50+ - лимфоциты, несущие молекулу межклеточной адгезии (ICAM-3), CD3+CD95+- лимфоциты, несущие Fas-рецептор апоптоза.

Исследование уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), в сыворотке крови проводили методом нефелометрии на анализаторе BN-proSpec (Dade-Behring Marburg GmbH, Германия).

Статистический анализ проводился с использованием компьютерных программ Statistica 6.0. Сравнение средних значений количественных непрерывных переменных между двумя независимыми группами проводилось с помощью критерия Стьюдента (в предположении равенства дисперсий в группах). При сравнении переменных, имеющих существенное отклонение от нормального распределения в исследуемых группах, использовался соответствующий непараметрический аналог - критерий Манна-Уитни. Для исследования эффекта лечения у пациентов в 1-ой и во 2-ой группе использовался парный критерий Уилкоксона. Двусторонний критерий Фишера использовался для анализа таблиц сопряженности 2x2. Динамика повторных измерений оценивалась с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа (ANOVA) критерия Фридмана. Критерий Даннета применялся для сравнения начальных значений с последующими измерениями. При относительно небольшом объеме выборок статистическое сравнение количественных признаков в нескольких параллельных группах проводилось с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа ANOVA - метода Краскела - Уоллиса. В том случае, если этот тест устанавливал наличие статистически значимых различий, проводились дальнейшие по парные сравнения групп. Для выявления взаимосвязей между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона, а при не нормальном распределении выборки или для качественных признаков - коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости для всех использованных критериев $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенной 4-часовой спирометрической пробы достоверно значимого снижения уровня ОФВ1 у 29 пациентов из группы ССЗ и БОЗ не отмечалось, тем не менее у двух пациентов с БОЗ на фоне приема бисопролола в начальной дозе 1,25 мг было отмечено уменьшение величины ОФВ1 до 23-24% соответственно, максимум снижения уровня ОФВ1 регистрировался через 4-часа после приема бисопролола, что может увеличить риск развития бронхоконстрикции на фоне терапии β -блокатором. В связи с чем, двум пациентам была

повторно проведена 4-часовая спирометрическая проба на фоне одновременного приема бисопролола 1,25 мг и тиотропия бромидом 18 мкг, по результатам которой уменьшения уровня ОФВ1 не отмечалось. Результаты 4-часовой спирометрической пробы с β -блокатором (бисопрололом) у пациентов с ССЗ и БОЗ представлены в таблице 3.

Таблица 3. Динамика показателей 4-часовой спирометрической пробы с β -блокатором у пациентов с ССЗ и БОЗ n=31.

| Показатель | Время | Med | [25%-75%] | min | max | p |
|-----------------------------|-------------|------|-------------|------|------|-------|
| ОФВ1 в литрах | исходно | 2,08 | [1,7-2,59] | 0,87 | 3,42 | |
| | 30 мин | 2,05 | [1,72-2,62] | 1 | 3,44 | 0,530 |
| | 90 мин | 2,01 | [1,71-2,77] | 0,96 | 3,52 | 0,074 |
| | 150 мин | 2,08 | [1,62-2,69] | 0,96 | 3,43 | 0,637 |
| | 240 мин | 2,08 | [1,65-2,61] | 0,96 | 3,44 | 0,355 |
| | После пробы | 2,32 | [1,92-2,73] | 0,95 | 3,46 | 0,000 |
| ОФВ1% от должного значения | исходно | 76 | [59-88] | 30 | 110 | |
| | 30 мин | 79 | [60-89] | 35 | 111 | 0,160 |
| | 90 мин | 77 | [62-88] | 33 | 113 | 0,260 |
| | 150 мин | 76 | [66-88] | 33 | 110 | 0,827 |
| | 240 мин | 78 | [64-88] | 33 | 109 | 0,999 |
| | После пробы | 83 | [74-98] | 33 | 111 | 0,000 |
| ФЖЕЛ в литрах | исходно | 3,02 | [2,55-3,56] | 1,9 | 4,5 | |
| | 30 мин | 3,14 | [2,5-3,5] | 1,9 | 4,4 | 0,550 |
| | 90 мин | 3,03 | [2,40-3,6] | 2 | 4,3 | 0,836 |
| | 150 мин | 3,03 | [2,40-3,68] | 1,96 | 4,36 | 0,727 |
| | 240 мин | 2,97 | [2,4-3,6] | 2 | 4,65 | 0,999 |
| | После пробы | 3,17 | [2,60-3,9] | 2,1 | 4,36 | 0,026 |
| ФЖЕЛ % от должного значения | исходно | 95 | [74-103] | 58 | 119 | |
| | 30 мин | 93 | [77-104] | 58 | 117 | 0,952 |
| | 90 мин | 95 | [75-102] | 58 | 117 | 0,998 |
| | 150 мин | 90 | [74-103] | 57 | 117 | 0,439 |
| | 240 мин | 89 | [75-100] | 58 | 116 | 0,189 |
| | После пробы | 97 | [83-105] | 58 | 116 | 0,087 |

Примечание: данные представлены в виде медианы, [25-75% перцентиль], минимум и максимум. Критерий Даннета. По сравнению с исходными данными.

Таким образом, пациентам с БОЗ перед назначением даже высоко селективного β -адреноблокатора, для исключения риска развития бронхоконстрикции рекомендуется проведение 4-часовой спирометрической пробы с β -адреноблокатором.

При изучении динамики показателей спирометрии у всех пациентов в группе ССЗ и БОЗ, к концу 12 недели применения бисопролола, достоверных изменений изучаемых показателей бронхиальной обструкции (ОФВ1 и ФЖЕЛ), отмечено не было. Динамика показателей спирометрии на фоне 12 недельной терапии бисопрололом в группе ССЗ и БОЗ представлена в таблице 4.

Таблица 4. Динамика показателей компьютерной спирометрии исходно и после 12-недель терапии бисопрололом у пациентов с ССЗ и БОЗ, n=31.

| Показатель | Визит | Med | [25%-75%] | min | max | p |
|----------------------------|-------|------|-------------|------|------|-------|
| ОФВ1 в литрах | Исх. | 2,05 | [1,67-2,59] | 0,96 | 3,64 | |
| | 1 | 2,08 | [1,64-2,61] | 0,96 | 3,44 | 0,999 |
| | 2 | 2,13 | [1,6-2,57] | 0,98 | 3,46 | 1,000 |
| | 3 | 2,1 | [1,6-2,57] | 1,09 | 3,56 | 0,557 |
| | 4 | 2,06 | [1,54-2,62] | 0,97 | 3,58 | 0,957 |
| | 5 | 2,03 | [1,60-2,60] | 1,05 | 3,64 | 0,992 |
| | 6 | 2,03 | [1,55-2,67] | 0,97 | 3,62 | 1,000 |
| | 7 | 2,04 | [1,53-2,60] | 0,98 | 3,64 | 0,999 |
| ОФВ1% от должного значения | Исх. | 76 | [62-89] | 33 | 116 | |
| | 1 | 73 | [61-88] | 33 | 109 | 0,962 |
| | 2 | 76 | [57-88] | 34 | 106 | 0,999 |
| | 3 | 79 | [59-90] | 38 | 115 | 0,402 |
| | 4 | 76 | [56-95] | 34 | 115 | 0,917 |
| | 5 | 77 | [57-90] | 36 | 118 | 0,986 |
| | 6 | 80 | [57-87] | 34 | 118 | 1,000 |
| | 7 | 79 | [57-89] | 34 | 118 | 0,996 |
| ФЖЕЛ в литрах | Исх. | 3,2 | [2,11-3,72] | 1,58 | 4,81 | |
| | 1 | 2,98 | [2,36-3,63] | 2 | 4,65 | 0,993 |
| | 2 | 3 | [2,50-3,56] | 2 | 4,8 | 0,987 |
| | 3 | 2,95 | [2,52-3,64] | 2,02 | 5 | 0,406 |
| | 4 | 2,88 | [2,56-3,56] | 1,88 | 4,64 | 1,000 |
| | 5 | 3 | [2,45-3,55] | 2 | 5,1 | 0,983 |
| | 6 | 3 | [2,54-3,81] | 1,88 | 4,7 | 0,97 |
| | 7 | 3 | [2,53-3,67] | 1,7 | 5,2 | 0,955 |
| ФЖЕЛ% от должного значения | Исх. | 91 | [79-97] | 49 | 120 | |
| | 1 | 89 | [72-100] | 58 | 116 | 0,99 |
| | 2 | 93 | [68-105] | 57 | 118 | 0,959 |
| | 3 | 95 | [69-107] | 56 | 119 | 0,548 |
| | 4 | 89 | [66-107] | 51 | 125 | 1,000 |
| | 5 | 88 | [68-105] | 53 | 114 | 0,999 |
| | 6 | 93 | [65-103] | 51 | 121 | 1,000 |
| | 7 | 90 | [73-107] | 49 | 118 | 0,999 |
| Мод. индекса Тиффно | Исх. | 72 | [59-81] | 46 | 94 | |
| | 1 | 72 | [60-80] | 45 | 88 | 0,999 |
| | 2 | 74 | [62-79] | 50 | 87 | 0,999 |
| | 3 | 73 | [63-78] | 52 | 85 | 0,992 |
| | 4 | 72 | [63-78] | 55 | 98 | 0,992 |
| | 5 | 69 | [62-77] | 53 | 85 | 0,973 |
| | 6 | 72 | [64-77] | 50 | 86 | 0,956 |
| | 7 | 73 | [64-77] | 52 | 86 | 0,999 |

Примечание: данные представлены в виде медианы, [25-75% перцентиль], минимум и максимум. Критерий Даннета. По сравнению с исходными данными.

При сравнительной динамике показателей ХМ-ЭКГ в обеих группах наблюдалась положительная динамика по урчающему и антиаритмическому эффекту, на фоне терапии селективным β -блокатором (бисопрололом). По изменению минимального, максимального ЧСС

- только в группе ССЗ без БОЗ средняя ЧСС статистически значимо уменьшилась, в отличие от группы ССЗ и БОЗ ($p < 0,005$). Данное различие можно объяснить тем, что в группе больных с ССЗ и БОЗ почти 50% пациентов принимали бронхорасширяющие препараты из группы β_2 -агонистов, которые увеличивают ЧСС. Результаты сравнения представлены в таблице 5.

Таблица 5. Сравнение показателей ХМ-ЭКГ в группе ССЗ и БОЗ и пациентов с ССЗ без БОЗ после 12 недельной терапии бисопрололом.

| Параметры | ССЗ и БОЗ (n=31) | ССЗ без БОЗ (35) | p |
|-----------------------|------------------|------------------|-------|
| ЧСС макс уд/мин | 105[100;112] | 107[105;115] | 0,134 |
| ЧСС мин уд/мин | 52[45;57] | 50[47;55] | 0,463 |
| ЧСС сред уд/мин | 75[70;81] | 69[63;74] | 0,005 |
| НЖЭС количе. за сутки | 50[8;57] | 115[9;120] | 0,607 |
| ЖЭС количе. за сутки | 403[350;450] | 103[50;110] | 0,794 |

Примечание: Данные представлены в виде медианы [25;75перцентиль].Mann-Whitney U-test.

По данным СМАД на фоне 12 недельной терапии селективным β -блокатором (бисопрололом) в группе ССЗ и БОЗ по сравнению с группой больных с ССЗ без БОЗ получены достоверные различия по данным среднесуточного САД, среднесуточного ДАД, дневного и ночного САД. Так, в группе ССЗ и БОЗ уровень среднесуточного САД после 12 недельной терапии уменьшился до 122 ± 13 мм.рт.ст, в группе ССЗ без БОЗ до $132 \pm 11,9$ мм.рт.ст., ($p = 0,01$), уровень среднесуточного ДАД уменьшился в группе ССЗ и БОЗ до $74,6 \pm 7,3$ мм.рт.ст., в группе ССЗ без БОЗ до $79,1 \pm 6,1$ мм.рт.ст ($p = 0,02$), уровень дневного САД в группе ССЗ и БОЗ уменьшился до $125 \pm 12,9$ мм.рт.ст., в группе ССЗ без БОЗ до $134 \pm 11,4$ мм.рт.ст., ($p = 0,02$), и уровень ночного САД в группе ССЗ и БОЗ $118 \pm 15,3$ мм.рт.ст, в группе ССЗ без БОЗ до $128,5 \pm 16,2$ мм.рт.ст., ($p = 0,02$). Что свидетельствует о положительной динамике уровня АД по данным СМАД на фоне приема бисопролола у пациентов с БОЗ. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Сравнение показателей СМАД в группе ССЗ и БОЗ и пациентов с ССЗ без БОЗ после 12 недельной терапии бисопрололом.

| Показатели | ССЗ и БОЗ(n=31) | ССЗ без БОЗ (n=35) | p |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|------|
| Среднесуточное САД, мм.рт.ст. | 122 ± 13 | $132 \pm 11,9$ | 0,01 |
| Среднесуточное ДАД, мм.рт.ст. | $74,6 \pm 7,3$ | $79,1 \pm 6,1$ | 0,02 |
| САД дневное, мм.рт.ст. | $125 \pm 12,9$ | $134 \pm 11,4$ | 0,02 |
| ДАД дневное, мм.рт.ст. | $77 \pm 7,6$ | $81 \pm 7,2$ | 0,07 |
| САД ночное, мм.рт.ст. | $118 \pm 15,3$ | $128,5 \pm 16,2$ | 0,02 |
| ДАД ночное, мм.рт.ст. | $70,4 \pm 10,5$ | $74,8 \pm 8$ | 0,15 |

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$. t-критерий Стьюдента.

По данным Эхо-КГ у пациентов ССЗ и БОЗ и больных с ССЗ без БОЗ, в группе ССЗ и БОЗ больше выражено ремоделирования левого желудочка, гипертрофия левого желудочка, также выявлены достоверные различия по данным следующих параметров: КДР, КСР, ИОТ. По данным других показателей достоверных различий не выявлено. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Показатели Эхо-КГ в группе ССЗ и БОЗ и пациентов с ССЗ без БОЗ.

| Параметры | ССЗ и БОЗ (n=31) | ССЗ без БОЗ (n=35) | p |
|--------------------|------------------|--------------------|-------|
| ЛП, см | 3,9[3,7;4,1] | 3,8[3,6;4,1] | 0,293 |
| КДР, см | 5,4[5,1;5,5] | 5,1[4,9;5,4] | 0,012 |
| КСР, см | 3,4[3;3,7] | 3,1[2,9;3,4] | 0,042 |
| ФВ% | 60[60;60] | 60[60;60] | 0,102 |
| ТМЖП, см | 1,0[0,9;1,2] | 1,0[1,0;1,1] | 0,899 |
| ТЗС, см | 1,0[0,9;1,1] | 1,0[1,0;1,1] | 0,062 |
| ПП, см | 2,65[2,5;2,9] | 2,5 [2,3;2,7] | 0,392 |
| ПЖ, см | 18 [16,5;19] | 17 [16;18] | 0,283 |
| СДЛА, мм.рт.ст. | 27 [24;29] | 25 [23;28] | 0,492 |
| ММЛЖ, г | 208[180;260] | 198[167;225] | 0,130 |
| иММЛЖ г/м2 | 104[91;125] | 99[87;114] | 0,100 |
| ИОТ | 0,36[0,33;0,39] | 0,49[0,37;0,43] | 0,002 |

Примечание: Данные представлены в виде медианы [25;75перцентиль]. Mann-Whitney U-test. .

По результатом Фремингемского исследования был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии ЛЖ и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз по сравнению с эксцентрической, далее следуют больные с концентрическим ремоделированием, которые также имеют большее количество осложнений, чем больные с нормальной геометрией ЛЖ [Krumholz Н.М. et all., 1995].

Анализ исходных типов геометрии левого желудочка показал нормальную геометрию левого желудочка в группе ССЗ и БОЗ у 19 человек (61,2%), концентрическое ремоделирование у 2 (6,4%), концентрическую гипертрофию у 2 (6,4%), эксцентрическую гипертрофию у 8 (25,9%), в группе ССЗ без БОЗ нормальная геометрия левого желудочка обнаружена у 24 человек (68,5%), концентрическое ремоделирование у 6 (17,1%), концентрическая гипертрофия у 1(2,8%), эксцентрическая гипертрофия у 4 (11,4%). В группе пациентов с ССЗ и БОЗ более выражена как эксцентрическая, так и концентрическая гипертрофия, которая по значимости имеет более неблагоприятный прогноз. При сравнении данных Эхо-КГ в обеих группах, у пациентов ССЗ и БОЗ достоверно больше выражено ремоделирование и гипертрофия левого желудочка, в группе пациентов с ССЗ без БОЗ более выражено концентрическое ремоделирование, что также имеет большое количество осложнений по сравнению с нормальной геометрией левого желудочка.

По результатам теста 6-ти минутной ходьбы выявлено увеличение пройденной дистанции по сравнению с исходными данными на фоне 12 недельной терапии бисопрололом в группе ССЗ и БОЗ. Так, исходно медиана [25;75 перцентиль] пройденного расстояния составила 460[400;530] метров, после 12 недель терапии 485[415;545] метров, что свидетельствует об увеличении толерантности к физической нагрузке. Также выявлено улучшение в показателях сатурации крови кислородом (по данным пульсоксиметрии). Исходно в покое медиана [25;75 перцентиль] сатурации крови кислородом составила 95[94;97], в конце ходьбы 94 [93-96], в то же время через 12 недель терапии – медиана сатурации крови в покое была равна 96 [95;98], в конце ходьбы 97[96;99], данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Динамика теста 6-минутной ходьбы у пациентов ССЗ и БОЗ (n=31).

| Показатель | исходно | на фоне терапии через 12 недель | р |
|-------------------------------------|--------------|---------------------------------|-------|
| Пройденное расстояние, в метрах | 460[400;530] | 485[415;545] | 0,438 |
| SatO ₂ , до ходьбы, % | 95[94;97] | 96 [95;98] | 0,218 |
| SatO ₂ , после ходьбы, % | 94[93;96] | 97[96;99] | 0,307 |

Примечание: данные представлены в виде медианы [25;75 перцентиль] Критерий Уилкоксона.

Оценка выраженности симптомов заболевания БОЗ проводился по данным шкалы MRC и опросника САТ. У всех пациентов было отмечено улучшение состояния в виде уменьшения одышки при физической нагрузке. По данным шкалы MRC отмечалось достоверно значимое уменьшение баллов (p=0,032). Так, медиана баллов [25;75 перцентиль] по опроснику САТ до терапии составила 9,5 [4,0;17] баллов, в то же время на фоне приема селективного β-блокатора – 7,7 [3,0;11] баллов (p=0,014). Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты опросников САТ и MRC исходно и после 12 недельной терапии β-блокатором у пациентов с ССЗ и БОЗ.

| Показатель | 1 визит | 7 визит | р |
|--------------|----------------|----------------|-------|
| Баллы по САТ | 9,5 [4,0-17,0] | 7,7 [3,0-11,0] | 0,014 |
| Баллы по MRC | 2 [1,0-2,0] | 1 [0,0-1,0] | 0,032 |

Примечание: данные представлены в виде медианы [25;75 перцентиль] минимум и максимум. Критерий Уилкоксона.

В нашей работе при анализе динамики респираторных симптомов (кашля, мокроты, одышки) у пациентов с ССЗ и БОЗ по шкале MRC и опроснику САТ выявлена положительная динамика на фоне 12 недельной терапии бисопрололом. Исходя из цели данной работы, важно было выяснить, не ухудшает ли применение бисопролола течение бронхолегочных заболеваний. По данным опросников САТ и MRC у всех пациентов из группы ССЗ и БОЗ было отмечено улучшение состояния в виде уменьшения одышки при физической нагрузке. Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях также изменений по данным опросников и выраженности симптомов со стороны бронхолегочной патологии в сторону ухудшения на фоне

терапии селективными β -блокаторами отмечено не было [Литвинова И.В. 2006, Козлова Л.И. и соавт., 2005].

Оценка клинического состояния, выраженности симптоматики, классификация, а также подбор терапии осуществляется по новым рекомендациям ХОБЛ (GOLD 2011) с помощью стандартизированных опросников САТ и шкалы MRC. На втором этапе нашей работы при увеличении выборки пациентов с ССЗ без БОЗ была проведена оценка выраженности клинической симптоматики по каждой нозологии в отдельности с помощью опросника САТ. При детальном анализе опросника выявлена значительная выраженность симптоматики у пациентов с ХСН по сравнению с пациентами АГ, ИБС и НРС. Детальный анализ результатов межгруппового сравнения по опроснику САТ представлен в таблице 10. Результаты межгруппового сравнения по опроснику САТ и шкале MRC и суммарные баллы представлены в таблице 11.

Таблица 10. Детальный анализ по опроснику САТ.

| Показатель | 1гр. | 2гр. | 3гр. | 4гр. | 5гр. |
|--------------------------------|--------|---------|--------|---------|---------|
| Кашель | 0[0;1] | 0[0;2] | 0[0;1] | 1[0;1] | 2[1;3]* |
| Наличие мокроты | 0[0;1] | 0[0;1] | 0[0;1] | 1[1;2] | 2[1;3]* |
| Стеснение в грудной клетке | 0[0;0] | 0[0;1] | 0[0;0] | 1[0;2]* | 1[0;2]* |
| Одышка при подъеме по лестнице | 0[0;1] | 0[0;1] | 0[0;1] | 2[1;3]* | 2[1;3]* |
| Ограничения активности дома | 0[0;1] | 0[0;2] | 0[0;0] | 1[0;2]* | 1[0;1]* |
| Уверенность в себе в не дома | 0[0;0] | 0[0;0] | 0[0;0] | 0[0;0] | 1[1;1]* |
| Сон | 0[0;1] | 1[1;2] | 1[1;1] | 2[1;2]* | 1[1;3]* |
| Энергичность | 1[0;1] | 1 [1;2] | 1[0;2] | 2[1;2]* | 2[1;3]* |

Примечание: значения представлены в виде медианы и [25-75 перцентиль]. Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. $p < 0,001^*$

Таблица 11. Результаты по опроснику САТ и шкале MRC.

| Показатель | 1гр. АГ(n=53) | 2гр. ИБС(n=33) | 3гр. НРС(n=32) | 4гр. ХСН(n=29) | 5гр. ССЗ и БОЗ (n=62) | Р |
|--------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|------|
| Баллы по САТ | 5[2;8,5] | 5,5[2;10,5] | 4[0;6] | 7,5[5;11]* | 9[0;16]* | 0,02 |
| Баллы по MRC | 1[0;1] | 1[0,5;2] | 1[0;1] | 2[1;2]* | 2[1;2]* | 0,00 |

Примечание: значения представлены в виде медианы и [25-75 перцентиль], Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. $p < 0,05^*$

Полученные данные могут затруднить оценку течения заболевания у пациентов с БОЗ в сочетании с ХСН, т.к. такая симптоматика может быть связана с нарушением насосной функции сердца при сердечной недостаточности, а не с БОЗ. Это необходимо учитывать при оценке тяжести течения ХОБЛ по данным опросников. Следует подчеркнуть то, что при сочетании ХСН и БОЗ информативность опросников уменьшается за счет того, что каждая патология усугубляет течение другой. В связи с чем, создание специализированных опросников для пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией несомненно является актуальной задачей.

При сравнении 5 групп пациентов (АГ, ИБС, НРС, ХСН, и ССЗ и БОЗ) по данным СМАД достоверных различий не выявлено, что подтверждает положительное действия β -адреноблокатора у пациентов с коморбидной патологией при правильном подборе дозы и контроле со стороны бронхолегочной системы. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Результаты показателей СМАД.

| Показатель | 1гр. АГ(n=34) | 2гр. ИБС(n=10) | 3гр. НРС(n=8) | 4гр. ХСН(n=7) | 5гр. ССЗ и БОЗ(n=31) | P |
|----------------------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------------|------|
| САД ₂₄ , мм.рт.ст. | 128[124;142] | 118[117;123] | 127[117;144] | 124[116;142] | 122[114;130] | 0,09 |
| ДАД ₂₄ , мм.рт.ст. | 80[74;82] | 73[70;77] | 76[62;85] | 77[62;85] | 74,6[70;80] | 0,1 |
| ЧСС ₂₄ , мм.рт.ст. | 65[61;74] | 60[51;69] | 63[57;68] | 67[57;72] | 67[63;72] | 0,2 |
| САД дневное, мм.рт.ст. | 133[125;141] | 125[121;129] | 129[119;152] | 123[118;148] | 125[118;134] | 0,3 |
| ДАД дневное, мм.рт.ст. | 80[77;87] | 78[75;80] | 79[63;91] | 76[63;88] | 77[73;83] | 0,1 |
| ЧСС дневное, мм.рт.ст. | 68[63;78] | 63[51;72] | 64[55;71] | 69[57;75] | 71[67;78] | 0,3 |
| САД ночное, мм.рт.ст. | 125[117;132] | 116[114;122] | 121[109;126] | 122[110;127] | 118[106;129] | 0,1 |
| ДАД ночное, мм.рт.ст. | 76[67;81] | 70[66;74] | 68[57;74] | 70[59;77] | 70[64;74] | 0,2 |
| ЧСС ночное, мм.рт.ст. | 62[57;69] | 57[54;70] | 57[57;60] | 60[59;62] | 63[60;67] | 0,1 |

Примечание: значения представлены в виде медианы и [25-75 перцентиль], Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks.

По результатам биохимического анализа крови в группе пациентов с ССЗ и БОЗ уровень мочевины и креатинина достоверно выше по сравнению с пациентами с ССЗ без БОЗ, что подтверждает результаты проведенной нами работы о раннем поражении органов мишеней при сочетанной патологии. Так, в группе пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией поражения органов мишеней развиваются раньше, чем в группе пациентов, где каждое заболевание проявляется по отдельности. Достоверной динамики других параметров биохимического анализа крови и общего анализа крови исходно и через 12 недель терапии бисопрололом не выявлено.

Для определения уровня воспалительного ответа в группе ССЗ и БОЗ всем пациентам исходно и после 12 недель терапии бисопрололом было выполнено исследование показателей клеточного звена иммунного ответа.

При оценке параметров клеточного иммунитета у пациентов ССЗ и БОЗ исходно и после 12 недельной терапии селективным β -блокатором отрицательной динамики показателей иммунного статуса не наблюдалось. Отмечено достоверное уменьшение медианы [25;75 перцентиль] уровня экспрессии молекулы межклеточной адгезии (ICAM-3), которую определяли на поверхности лимфоцитов, с 1961 кл/мкл [1605;2338] до 1860 кл/мкл [1555;2470] ($p=0,042$). CD50+ или ICAM-3 – экспрессируется покоящимися Т-клетками, моноцитами и

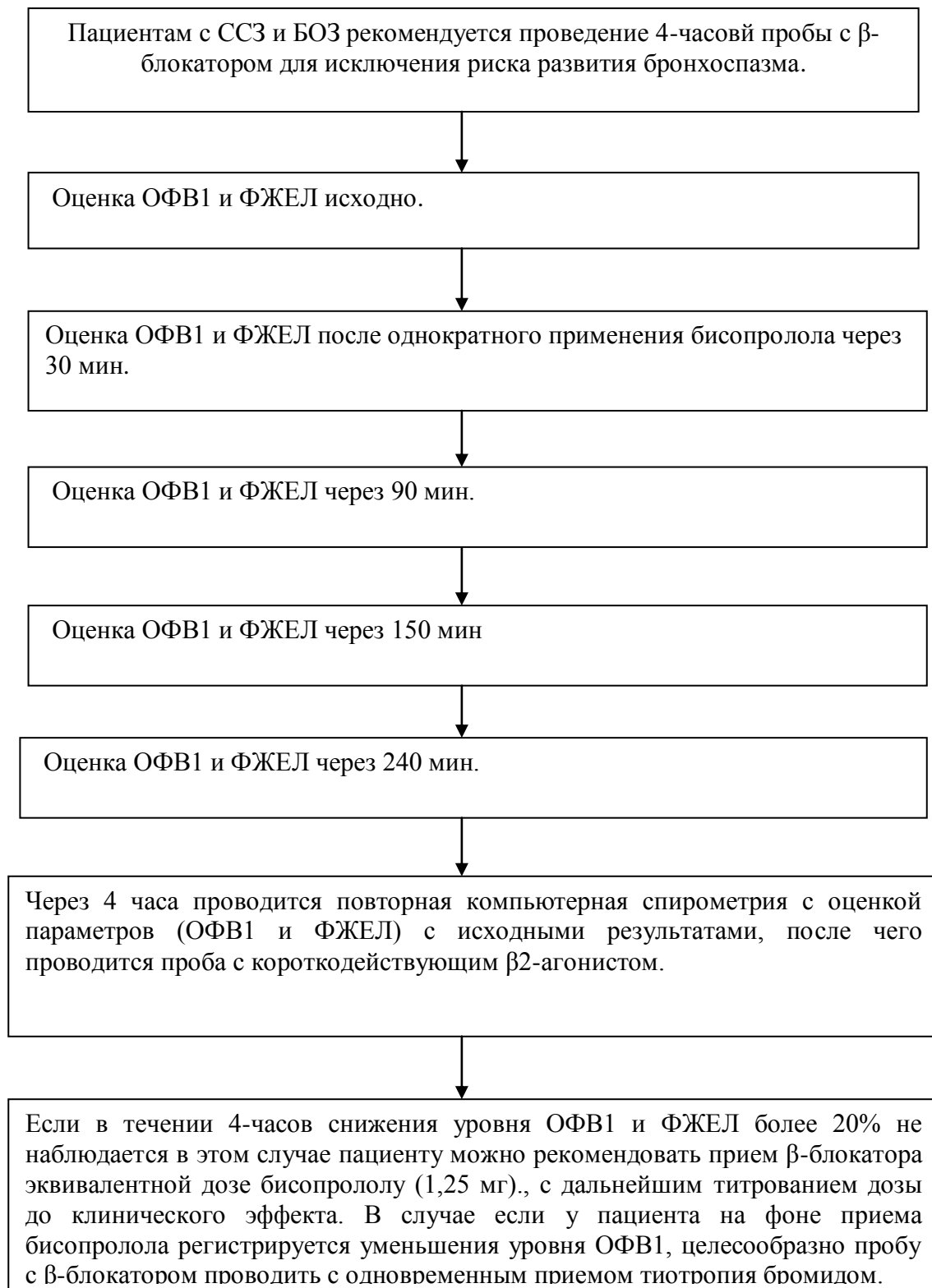
нейтрофилами и обеспечивает взаимодействие Т-лимфоцитов с антиген-презентирующими клетками, а также адгезию нейтрофилов и макрофагов к эндотелиальным клеткам [Fougerolles A.R., et all.,1992, Campanero M. R., et all.,1992.]. Таким образом, при снижении экспрессии молекул клеточной адгезии лейкоцитами крови можно предположить, что меньшее количество Т-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов может рекрутироваться в хронический очаг воспаления у пациентов с бронхообструктивной патологией. Этот противовоспалительный эффект бисопролола не может быть связан с неспецифической активностью препарата в отношении β 2-адренорецепторов, блокада которых приводит к повышению экспрессии молекул клеточной адгезии [Takahashi H.K., et all.,2010]. Поскольку бисопролол является ингибитором ренина, наблюдаемый эффект может быть опосредован снижением уровня ангиотензина II, который, будучи мощным стимулятором иммунного ответа, способен существенно повышать экспрессию молекул клеточной адгезии. Кроме того, обнаружено значимое повышение уровня фагоцитарной активности нейтрофилов медиана [25;75 перцентиль] с 51 [42,5;61,5] до 98,2 [75;99], ($p=0,000$) у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией после 12 недель терапии бисопрололом. Во время проведения исследования более половины больных этой группы продолжали принимать β 2-агонисты, которые при длительном лечении изменяют функцию нейтрофильных гранулоцитов [Yasui K., et all., 2006]. Наблюдаемое повышение фагоцитарной активности может быть связано с частичным восстановлением нарушенных функций нейтрофилов на фоне длительного приема β -блокатора. Безусловно, обсуждаемые изменения показателей иммунного статуса у пациентов с бронхообструктивной патологией являются только “верхушкой айсберга”. Оценка противовоспалительного и иммуномодулирующего потенциала селективных β 1-блокаторов является темой отдельного исследования, или точнее целой серии исследований. Со стороны других показателей достоверной динамики не наблюдалось.

Известно, что СРБ представляет собой мощный независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Например, по данным Фремингемского исследования, уровни СРБ <1; 1—3 и >3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [Ridker P., et all. 2005]. При этом в нашей работе при сравнении между пациентами ССЗ и БОЗ с больными ССЗ без БОЗ статистически значимых различий по уровню С-реактивного белка между группами не выявлено. Концентрация С-реактивного белка в группе пациентов с АГ составила $2,6 \pm 2,3$ мг/л, в группе ИБС - $3,7 \pm 3,6$ мг/л, группе НРС - $2,8 \pm 4,1$ мг/л, в группе ХСН - $3,4 \pm 2,5$ мг/л, в группе ССЗ и БОЗ составила $3,4 \pm 3,8$ мг/л. ($p=0,525$). По данным Фремингемского исследования как пациенты из группы ССЗ и БОЗ и больные с ССЗ без БОЗ соответствуют высокому риску развития сердечно-

сосудистых событий, также высокий уровень С-реактивного белка предполагает воспалительный генез как кардиологической, так и респираторной патологии.

Подводя итог данной работы можно подчеркнуть, что терапия сочетанной кардиореспираторной патологии на сегодняшний день остается актуальной задачей медицины. В результате настоящего исследования получены данные, вероятнее всего указывающие на снижение эффективности применения стандартизированного опросника САТ при сочетании ХОБЛ и ХСН. По данным проведенной работы разработан алгоритм назначения безопасного применения β -блокаторов у пациентов с ССЗ и БОЗ алгоритм представлен на рисунке 1. Внедрение данного алгоритма позволит улучшить вероятность выявления пациентов с наиболее высоким риском развития бронхоспазма на фоне приема данного класса препаратов, что поможет практическим врачам правильно и безопасно назначать β -блокаторы пациентам с ССЗ и БОЗ. Была проведена оценка эффективности приема бисопролола у пациентов с ССЗ и БОЗ и ССЗ без БОЗ, где было показано, что бисопролол может быть также не менее эффективен как у пациентов ССЗ без БОЗ. По данным инструментальных и лабораторных методов исследования длительный прием бисопролола не приводил к ухудшению общего состояния пациентов с ССЗ и БОЗ. По данным показателей иммунного статуса отмечено достоверное уменьшение уровня экспрессии молекулы межклеточной адгезии (ICAM3) и увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов. Необходимо принимать во внимание тот факт, что эффекты лекарственных средств зависят как от фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата, так и от индивидуальной чувствительности к нему конкретного пациента.

Рисунок 1. Алгоритм безопасного применения β -блокатора у пациентов с ССЗ и БОЗ.



ВЫВОДЫ

1. Применение селективного β_1 -адреноблокатора (бисопролола) у пациентов с ССЗ и БОЗ безопасно по данным компьютерной спирометрии и эффективно по результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ), и оправдано при наличии показаний к данному классу препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ).
2. Выявлено, что в 93,6% случаев однократный прием бисопролола в дозе 1,25 мг по результатам 4-часовой спирометрической пробы с β_1 -адреноблокатором уменьшения ОФВ1 не наблюдалось, однако в 6,4% случаев было отмечено снижение ОФВ1 более 20%. В то же время длительное применение β_1 -адреноблокаторов не вызывает снижения ОФВ1 и ФЖЕЛ в целом по группе по результатам компьютерной спирометрии.
3. 4-часовая спирометрическая проба с β_1 -адреноблокатором позволяет выявить пациентов с высоким риском развития бронхоспазма, развивающегося на фоне однократного приема селективного β_1 -адреноблокатора бисопролола.
4. Отмечается тенденция к увеличению толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы у всех пациентов с ССЗ и БОЗ на фоне длительной терапии бисопрололом.
5. У 100% пациентов с ССЗ и ХОБЛ обнаружено достоверное снижение выраженности симптомов на фоне длительной терапии бисопрололом по результатам шкалы MRC и опросника CAT.
6. По результатам СМАД и ХМ-ЭКГ эффективность приема селективного β_1 -адреноблокатора (бисопролола) у пациентов с ССЗ и БОЗ такая же, как у пациентов с ССЗ без БОЗ, средняя доза в обеих группах составила 5 мг.
7. У пациентов с ССЗ и БОЗ выявлено увеличение уровня фагоцитарной активности нейтрофилов и уменьшение уровня экспрессии молекулы межклеточной адгезии (ICAM3) CD 50+ (на лимфоцитах) на фоне 12-недельной терапии бисопрололом, что свидетельствует о нормализации воспалительного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Бисопролол при наличии показаний может быть рекомендован для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей ХОБЛ, как легкого, так и тяжелого течения.

2. Пациентам с ХОБЛ и ХСН целесообразно разработать специализированные опросник для оценки общего состояния и течения заболевания.
3. Пациентам с ССЗ и БОЗ, для исключения риска развития бронхоспазма перед началом терапии β -адреноблокатором, рекомендуется проведение 4-часовой спирометрической пробы с β 1-адреноблокатором (бисопрололом в начальной дозе 1,25 мг с последующим титрованием дозы).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ратова Л.Г., Зыков К.А., Долгушева Ю.А., Агапова О.Ю., Назаров Б.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология-особенности клинической картины Системные гипертензии 2012;№1, с .54-58.
2. 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.
3. 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 гипертензией, в том числе в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и/или бронхиальной астмой. Системные гипертензии 2013;№4, с.59-65.
4. Назаров Б.М., Агапова О.Ю., Долгушева Ю.А., Зыков К.А., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность применения селективного β -блокатора (бисопролола) у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями. Атеросклероз и дислипидемии 2014, №4.
5. Ratova L.G., Zykov K.A., Chazova I. E., Agapova O.U, Dolgusheva Y.A., Nazarov B.M. The influence of a single low dose of cardioselektive beta-bloker on pulmonary function in patients with arterial hypertension and bronchial asthma. Abstracts of the 24th Meeting of the International Society of Hypertension Sydney, Australia (30 September – 4 October 2012) N-464
6. 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
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. Abstracts of the 24th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Greece, June13-16, 2014. PP.31.07

9. 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

10. L. Ratova , O. Agapova., K. Zykov, B. Nazarov , Y. Dolgusheva, I. Chazova. Effects of single low dose of bisoprolol in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Abstracts of the 24th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Greece, June13-16, 2014. PP.31.02

11. O. Agapova, L. Ratova, K. Zykov, B. Nazarov, Y. Dolgusheva, I. Chazova. Reproducibility acute test with a single dose of β -blocker. ERS International Congress 2014 Munich Germany (6-10 September). Eur Respir J 2014; 44: Suppl. 58. 1822

12. O. Agapova, L. Ratova, B. Nazarov, Y. Dolgusheva, I. Chazova, K. Zykov. Effects of beta-blockers on lung function in bronchial asthma patients. ERS International Congress 2014 Munich Germany (6-10 September). Eur Respir J 2014; 44: Suppl. 58. 1771.