

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Смолякова Екатерина Владимировна

**Влияние терапии селективным бета1-адреноблокатором и бета2-агонистом на
изменение характеристик бета-адренорецепторов у пациентов с кардиореспираторной
патологией**

14.01.05 - кардиология

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Кандидат медицинских наук

Доктор медицинских наук, профессор РАН

Амбатьелло Лали Гурамовна

Зыков Кирилл Алексеевич

Официальные оппоненты:

Котовская Юлия Викторовна – Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр" ФГАОУВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Донецкова Альмира Дмитриевна – доктор медицинский наук, профессор ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул.3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Ускач Т.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

По данным Всемирной организации здравоохранения все чаще сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сочетаются с бронхообструктивной патологией, в частности, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) [WHO, 2016]. Это сочетание встречается в 13-62% случаев [Anthonisen N.,2002; Curkendall S.,2006; Ратова Л., 2012]. При этом в качестве коморбидных состояний у пациентов с ХОБЛ на первом месте стоит артериальная гипертензия (АГ), увеличивая количество госпитализаций и смертность независимо от ХОБЛ [Perera P.,2012]. У пациентов с БА АГ выявляется в 34% случаев [Sin D.,2005; Кароли Н.,2002]. Частое сочетание АГ и ХОБЛ или БА объясняется общими факторами риска и патогенетическими механизмами [Vaziri N., 2006].

При сочетанной кардиореспираторной патологии сложность выбора терапии состоит в том, что кардиологические препараты могут оказывать влияние на респираторную систему, а препараты, назначаемые по поводу бронхообструктивных заболеваний (БОЗ), могут влиять на течение ССЗ. Это касается β 1-адреноблокаторов и β 2-адреномиметиков, осуществляющих противоположное действие через β 1- и β 2-адренорецепторы (β -АР), которые располагаются в одних и тех же тканях, но в разном соотношении, что определяет физиологический эффект препаратов. Сейчас отсутствуют достоверные данные о механизмах взаимодействия этих классов препаратов на рецепторном уровне.

Характеристики β -адренорецепторов всегда представлялись очень важными, поэтому предпринимались попытки их изучения с помощью ряда прямых и косвенных методов: оценки изменения аффинности, экспрессии рецепторов, а также их активности за счет изменения вторичных мессенджеров. Большой вклад внесли исследования с использованием радиолигандного анализа. Данный метод является наиболее точным для определения количества (плотности) на клеточной мембране и сродства (аффинности) к лигандам β -АР как исходно, так и на фоне применяемых препаратов. Учитывая, что традиционный радиолигандный анализ является трудоемким, дорогостоящим и требует забора большого количества крови, на его основе для практической медицины был разработан модифицированный метод определения активности связывания β -АР Т-лимфоцитов крови с использованием [125 I] цианопиндолола [Агапова О.Ю., 2015]. Данный тест позволяет оценить динамику рецепторного ответа β -АР Т-лимфоцитов периферической крови и затем экстраполировать ее на изменения рецепторного аппарата, происходящие в бронхолегочной и сердечно-сосудистой системах, исходно и на фоне назначаемых препаратов.

Таким образом, в условиях сложных взаимодействий на рецепторном уровне, находящихся под влиянием как системного воспаления как компонента патогенеза, так и терапии препаратами, воздействующими на β -АР, требуется углубленное изучение свойств адренорецепторного аппарата. Применение модифицированного радиолигандного анализа может позволить выработать персонализированные подходы к терапии пациентов с коморбидными ССЗ и БОЗ. Далее полученные данные могут быть применены для выявления

пациентов с высоким риском развития побочных эффектов от назначаемой терапии.

Цель исследования

Изучить изменения характеристик бета-адренорецепторов методом радиолигандного анализа у больных с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией в том числе с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца и хронической обструктивной болезнью легких и/или бронхиальной астмой на фоне назначения селективного бета1-адреноблокатора (бисопролола), бета2-агониста (формотерола) и их комбинации.

Задачи исследования

1. Оценить характеристики бета-адренорецепторов Т-лимфоцитов периферической крови методом радиолигандного анализа у больных с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией в том числе с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца в зависимости от наличия хронической обструктивной болезни легких и/или бронхиальной астмы.
2. Сравнить изменения активности связывания β -адренорецепторов Т-лимфоцитов периферической крови методом радиолигандного анализа при проведении острой пробы с селективным β 1-адреноблокатором, β 2-агонистом короткого и длительного действия у больных с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией в том числе с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца в зависимости от наличия хронической обструктивной болезни легких и/или бронхиальной астмы.
3. Сопоставить изменения активности связывания бета-адренорецепторов Т-лимфоцитов периферической крови с результатами острой спирометрической 4-часовой пробы с селективным бета1-адреноблокатором у больных с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией в том числе с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца в зависимости от наличия хронической обструктивной болезни легких и/или бронхиальной астмы.
4. Оценить клиническую эффективность и безопасность применения селективного бета1-адреноблокатора, бета2-агониста и их комбинации у больных с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией в том числе с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца в зависимости от наличия хронической обструктивной болезни легких и/или бронхиальной астмы.
5. Оценить взаимосвязь клинических, функциональных параметров с характеристиками бета-адренорецепторов, определенных исходно и в острой пробе с селективным бета1-адреноблокатором, бета2-агонистом короткого и длительного действия, у больных с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией в том числе с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца в зависимости от наличия хронической обструктивной болезни легких и/или бронхиальной астмы.

Научная новизна

Впервые в клинико-лабораторных исследованиях введен новый параметр оценки активности связывания поверхностных клеточных рецепторов - *индекс специфического связывания*, представляющий собой безразмерную величину, отражающую долю специфического связывания рецепторов от общего специфического связывания (абсолютные значения активности связывания β -АР (имп./мин)/значения общего специфического связывания).

Установлено, что определение индекса специфического связывания β -рецепторов клинически релевантно, так как тесно связано с клинически значимыми параметрами, что подтверждается наличием тесных корреляционных связей между ними.

Впервые продемонстрировано, что назначение селективного β_1 -блокатора бисопролола даже в низкой дозировке (2,5 мг) отражается на характеристиках β_2 -адренорецепторов в виде изменения их индекса специфического связывания, а назначение селективного β_2 -агониста формотерола – на характеристиках связывания β_1 -адренорецепторов, что доказывает тесные рецепторные взаимодействия между β_1 - и β_2 -адренорецепторами.

Впервые установлено, что тип реакции β -рецепторного звена на сочетанное назначение селективных β_2 -агонистов и β_1 -блокаторов зависит, в том числе, и от последовательности назначения этих препаратов, что отражается как в клинически значимых результатах (снижение частоты бронхоконстрикторных реакций при начальном назначении β_2 -агониста), так и в изменениях на уровне β -рецепторного звена.

Практическая значимость работы

Установлено, что проведение модифицированного радиолигандного метода оценки активности связывания β -АР на Т-лимфоцитах периферической крови целесообразно выполнять на чистом фоне (до назначения препаратов, воздействующих на адренорецепторное звено), без приема иГКС, курения в течение 60 мин до теста для исключения влияния этих дополнительных значимых факторов на физиологические реакции организма. Исследование применимо в условиях практической медицины, как у пациентов с ССЗ, так и у пациентов с коморбидной патологией ССЗ и БОЗ, с целью выявления пациентов, имеющих неблагоприятное течение заболевания на основании изучения динамики активности связывания β -АР относительно исходных величин на фоне проведения острой пробы с сальбутамолом и бисопрололом у пациентов с ССЗ, а также на фоне сальбутамола, бисопролола и формотерола у пациентов с ССЗ и БОЗ, учитывая ассоциацию этих показателей с клиническими параметрами. При необходимости сочетанного назначения селективного β_1 -адреноблокатора и β_2 -агониста пациентам с коморбидной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией предложена оптимальная последовательность назначения препаратов (рекомендуется в качестве стартовой использовать бронхолитическую терапию с последующим присоединением селективного β_1 -адреноблокатора) с целью уменьшения выраженности бронхоконстрикторного эффекта.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в научно-практическую деятельность отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова НМИЦ кардиологии Минздрава РФ.

Апробация диссертации состоялась 27 мая 2019 на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. Диссертация рекомендована к защите.

Публикация результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертаций. Заявление о выдаче патента на изобретение в Евразийское патентное ведомство от 01 ноября 2018 г. Номер 201800542 (уведомление о положительном результате от 05.04.2019 г.). Основные положения работы были доложены на IV Международной конференции при поддержке Европейского общества кардиологов, Кардиоваскулярная фармакотерапия: от популяции к индивидуализации (Москва, 2018), 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Milan, 2019), VIII съезде кардиологов Сибирского Федерального Округа (Кемерово, 2019).

Объем и структура диссертации. Общий объем работы составляет 136 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 39 рисунками. Библиографический указатель содержит 138 отечественных и иностранных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных и дизайн исследования

Работа проводилась в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. А.Л. Мясникова МЗ РФ 2016–2019 гг. Исследование одобрено комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии (протокол № 220 от 31 октября 2016 г.).

Включены 45 пациентов с АГ, АГ в том числе с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца и с подтвержденной ХОБЛ I–III спирометрического класса и легкой и среднетяжелой БА в возрасте от 40 до 80 лет.

Критерии включения:

1. Пациенты в возрасте от 40 до 80 лет.
2. Пациенты с АГ, АГ в том числе с ИБС, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, предусматривающими назначение бета-адреноблокаторов.
3. Пациенты с ХОБЛ I–III спирометрического класса, легкой и среднетяжелой БА.
4. Наличие письменного информированного согласия пациента.

Критерии исключения:

1. Наличие противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов.
2. Инсульт или инфаркт миокарда менее 6 месяцев до включения в исследование.

3. Тяжелые ССЗ (нарушения ритма сердца высоких градаций, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения III и IV ФК, сердечная недостаточность III и IV ФК (NYHA), гемодинамически значимый порок сердца, высокая легочная гипертензия).

4. Установленная вторичная АГ.

5. Обострение ХОБЛ, БА менее чем за 1 месяц до включения в исследование.

6. Сахарный диабет, декомпенсация.

7. Аллергические реакции или противопоказания к исследуемым препаратам.

8. Неспособность пациента выполнять спирометрические маневры.

9. Беременность или грудное вскармливание.

10. Большие оперативные вмешательства в последние 6 месяцев.

11. Онкологические заболевания.

12. Клинические состояния, которые по мнению врача мешают участию в исследовании.

13. Одновременное участие в другом клиническом исследовании.

Дизайн исследования

Дизайн представлен на **рис.1**. После скрининга сформированы группы пациентов, имеющих показания к назначению β -блокаторов. В группе ССЗ без/и БОЗ были пациенты без терапии β -агонистами и β -адреноблокаторами, или состояние которых позволяло отменить прием β -адреноблокатора и β -агониста в течение 5 периодов полувыведения до включения.

По завершению скрининга пациенты с ССЗ и БОЗ были разделены на две группы:

В 1-ой группе: пациентам после рандомизации был назначен бисопролол в дозе 2,5 мг. На втором визите через неделю к терапии был добавлен формотерол 12 мкг 2 раза в день. Контроль проводился на 16-й день.

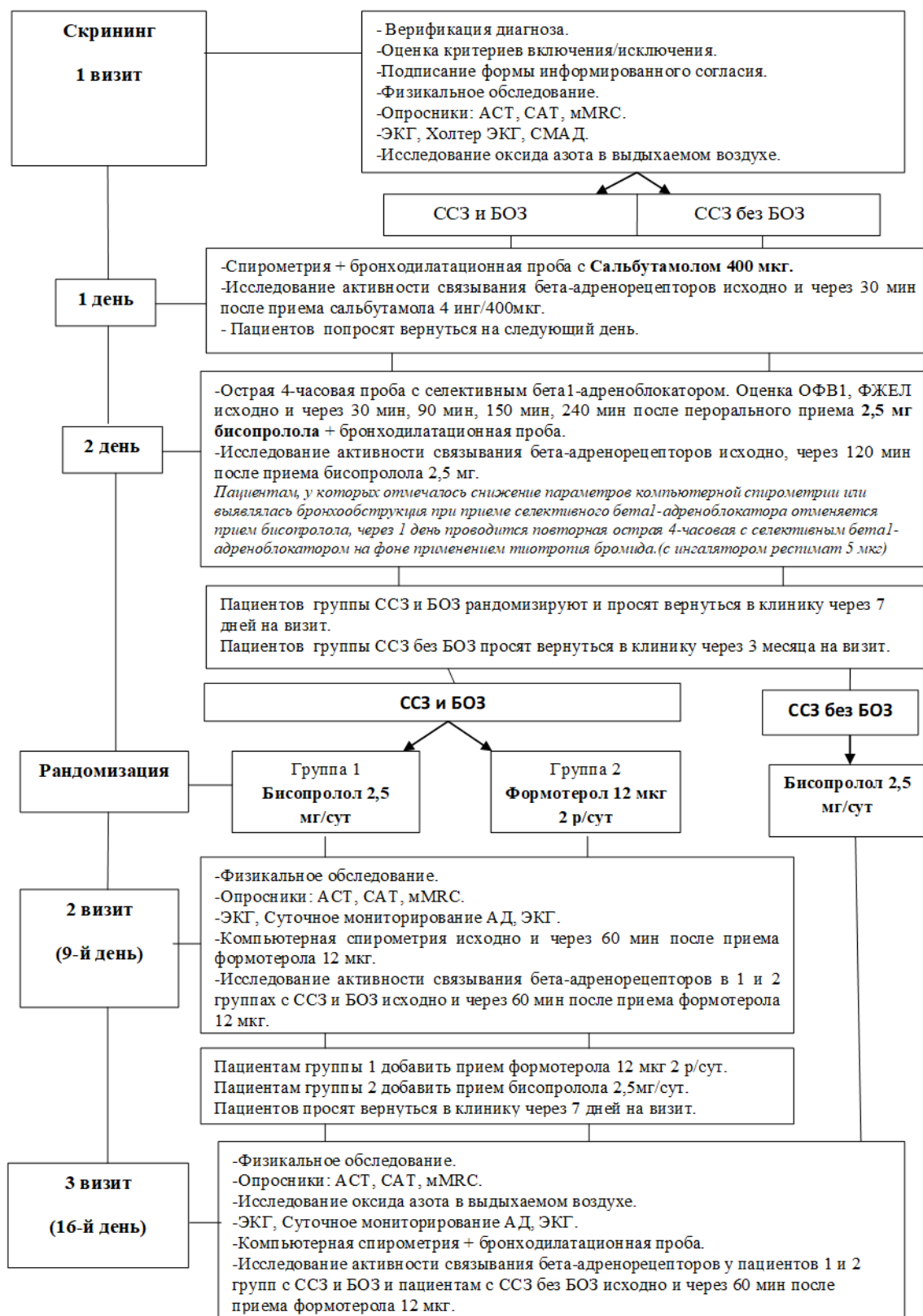
Во 2-ой группе: пациентам после рандомизации был назначен формотерол 12 мкг 2 раза в день. На втором визите через неделю к терапии был добавлен бисопролол в дозе 2,5 мг. Контроль проводился на 16-й день.

На каждом визите проводилось: оценка состояния пациентов (сбор жалоб, физикальный осмотр, измерение АД, ЧСС, заполнение опросников (ACT, CAT, mMRC), регистрация ЭКГ, проведение суточного мониторирования АД и ЭКГ, компьютерная спирометрия, определение оксида азота в выдыхаемом воздухе, активности связывания β -адренорецепторов модифицированным методом радионуклидного исследования. На втором визите проводилась острая 4-часовая спирометрическая проба с селективным β_1 -адреноблокатором для выявления риска бронхоконстрикции.

Безопасность применения β -блокаторов и β -агонистов у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией оценивалась по данным измерения АД и ЧСС на визитах, на основании самоконтроля АД и ЧСС (определяемых в домашних условиях и записанных в дневниках самонаблюдения), регистрации ЭКГ, СМАД, Холтер ЭКГ и по данным спирометрии. Исходно, через одну неделю приема сальбутамола, формотерола, и при завершении исследования проводилось суточное мониторирование АД и ЭКГ.

Эффективность применения β -АМ оценивалась по динамике респираторных симптомов, числу дополнительных вдохов сальбутамола, компьютерной спирометрии.

Рисунок 1.



Клиническая характеристика больных.

Возраст пациентов в группе с ССЗ без БОЗ составил $67 \pm 8,54$ лет, 9 (60%) мужчин и 6 (40%) женщин. Возраст пациентов с ССЗ и БОЗ был $66,97 \pm 9,84$ лет, 18 (60%) мужчин и 12 (40%) женщин. Группы сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, антигипертензивной и антиишемической терапии. Отличия между группами: в группе с ССЗ и БОЗ показатели ОФВ1% от должного, курение в анамнезе, диуретическая терапия, уровень ЭКП, концентрации СРБ, уровень эозинофилов крови в процентах были достоверно выше ($p < 0,05$) (табл. 1).

Методом «конвертов» группа пациентов с ССЗ и БОЗ была разделена на 2 части по 15 человек. Возраст пациентов в 1-ой группе составил $65,93 \pm 10$ лет, 7 (46,7%) мужчин и 8 (53,3%) женщин. Возраст пациентов во 2-ой группе составил $68 \pm 10,26$ лет, 11 (73,5%) мужчин и 4 (26,5%) женщин. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, по данным антигипертензивной и антиишемической терапии.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов с ССЗ без БОЗ (n=15) и с ССЗ и БОЗ (n=30).

Характеристика	Пациенты с ССЗ без БОЗ (n=15)	Пациенты с ССЗ и БОЗ (n=30)
САД/ДАД, мм. рт. ст.	133/81 \pm 8/4	128/79 \pm 10/4,7
ЧСС, уд/мин	67,3 \pm 4,3	69,9 \pm 9,5
АО, см	3,3 \pm 0,3	3,4 \pm 0,4
ЛП, см	3,9 \pm 0,3	3,9 \pm 0,5
ИММЛЖ, г/м ²	93,4 \pm 20,3	102,5 \pm 31,6
Курение в анамнезе	6,7%	60,0%*
ФВ, %	58,7 \pm 2,9	57,9 \pm 6,9
ОФВ1, % от должного	104 \pm 14,2	76,0 \pm 14,8*
Холестерин, ммоль/л	4,6 \pm 0,9	4,3 \pm 1,2
Триглицериды, ммоль/л	1,7 \pm 0,6	1,31 \pm 0,6
Глюкоза, ммоль/л	6 \pm 1,3	5,6 \pm 1,7
Калий, ммоль/л	4,7 \pm 0,4	4,7 \pm 0,5
СОЭ, мм/ч	8,6 \pm 8,9	9,5 \pm 12
ЭКП, мкг/л	10,1 \pm 7,3	15,3 \pm 13,6*
СРБ, мг/л	0,8 \pm 1,9	1,8 \pm 6,2*
Эозинофилы, %	1,6 \pm 1,7	3 \pm 3,2*

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$ и % от общего числа пациентов. *- $p < 0,05$.

Методы исследования

Исследования были выполнены в НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ в отделении гипертензии и отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований и в Институте биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. В работе использованы клинико-инструментальные и лабораторные (общеклинические и специальные) методы.

Клинико-инструментальные методы исследования включали в себя:

1. Клиническое и антропометрическое обследование.
2. Заполнение специализированных опросников (Опросник COPD Assessment Test (CAT), Шкала The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC), Тест Asthma Control Test (ACT)).
3. Измерение уровня АД в плечевых артериях по Короткову,
4. Электрокардиографическое исследование (ЭКГ).
5. Холтеровское мониторирование ЭКГ.
6. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД).
7. Эхокардиографическое исследование.
8. Исследование показателей компьютерной спирометрии.
9. Острая спирометрическая проба с β_1 -адреноблокатором в течение 4-х часов.
10. Оценка уровня NO в выдыхаемом воздухе.

Лабораторные методы исследования:

Образцы периферической крови получены венопункцией с использованием систем Monovette. Пробирки с этилендиаминтетраацетатом использовали для общего анализа крови, пробирки с активатором свертывания - для получения сыворотки.

Материалы и методы определения активности $\beta_1, 2$ -адренорецепторов. Применялись: цианопиндолол, бычий сывороточный альбумин («Sigma», США), лиганды CGP-20712 (β_1 -адреноблокатор) и ICI 118551 (β_2 -адреноблокатор) (Sigma-Aldrich, США), радиоактивный Na^{125}I в растворе NaOH с концентрацией 1000 МБк/мл («Изотоп», Россия). Использовалось меченое соединение цианопиндолола (блокатор β -АР и 5-НТ1А-рецепторов) с радиоактивным изотопом йода ^{125}I . Получение [^{125}I]цианопиндолола проводилось в лаборатории изотопных методов анализа ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (руководитель лаборатории, д.х.н. Скоблов Ю.С.).

Забор крови и выделение клеток. Исследование адренорецепторов производилось на Т-лимфоцитах периферической крови. Забор крови осуществлялся дважды: исходно и после пробы с препаратами (сальбутамол, биспролол, формотерол). Измерение активности связывания всем пациентам осуществлялось исходно и через 120 минут после однократного назначения 2,5 мг биспролола, через 30 минут после назначения 400 мкг сальбутамола и через 60 минут после назначения 12 мкг формотерола. Т-лимфоциты выделяли из фракции суммарных лимфоцитов набором Pan T Cell Isolation Kit II human ("Miltenyi Biotec", Германия) по инструкции производителя.

В работе определялась активность связывания β -рецепторов, отражающая способность рецептора связывать определяемое количество меченого лиганда в строго определенных фиксированных условиях, выраженное в имп./мин. на 1 млн клеток.

Специфическое β_1 - и β_2 -связывание [125 I]цианопиндолола с T-лимфоцитами периферической крови. Все реакции и измерения проводили в трех параллелях (триплеты 100 мкл водного раствора [125 I]цианопиндолола в PBS с концентрацией 1000 имп./мин/мкл, 10 мкл раствора немеченого специфического лиганда (цианопиндолол, CGP-20712, ICI 118551) и 100 мкл суспензии клеток 10 млн./мл инкубировали в течение 1 ч при 37°C при перемешивании на шейкере со скоростью 100 об/мин. в эппендорфах на 1,5 мл. Активность связывания β -АР T-лимфоцитов проводилась по схеме, приведенной в табл. 2.

Таблица 2.

	Клеточная суспензия 10 млн. клеток/мл	Радиоактивный препарат с конц 1000 срм/мкл	Переменный компонент
Пробирка 1	100 мкл	100 мкл	10 мкл - воды
Пробирка 2	100 мкл	100 мкл	10 мкл – «холодного» цианопиндолола
Пробирка 3	100 мкл	100 мкл	10 мкл - раствора лиганда β_1 -рецепторов
Пробирка 4	100 мкл	100 мкл	10 мкл - раствора лиганда β_2 -рецепторов

В расчетах определялись: количество имп./мин 1 пробирки за вычетом количества имп./мин 2 пробирки – **общая специфическая активность связывания рецепторов**; количество имп./мин 1 пробирки за вычетом количества имп./мин 3 пробирки – **активность связывания β_1 -АР**; : количество имп./мин 1 пробирки за вычетом количества имп./мин 4 пробирки - **активность связывания β_2 -АР**.

Статистическая обработка данных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы PSPP 1.2.0. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov Test). Для описательной статистики в случае нормального распределения признака в описании использовалось его среднее значение и стандартное отклонение, при отклонении распределения от нормального для характеристики центральной тенденции в выборке применялась медиана и [25; 75] перцентили. Сравнение средних значений количественных непрерывных переменных между двумя независимыми группами проводилось с помощью критерия Стьюдента (в предположении равенства дисперсий в группах). Сравнение переменных, имеющих

отклонение от нормального распределения в исследуемых группах, проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязей между показателями рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона, а при непараметрическом распределении выборки или для качественных признаков – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости для всех использованных критериев $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентам на каждом визите проводилось измерение АД методом Короткова, измерение ЧСС. Как в группе пациентов с ССЗ без БОЗ, так и у пациентов с ССЗ и БОЗ (1-й и 2-й группах) на фоне терапии бисопрололом по данным измерения клинического АД и ЧСС во время визитов достигнуты целевые уровни САД, ДАД и ЧСС. Сходные результаты были получены по данным СМАД, где у пациентов обеих групп было выявлено снижение уровня среднесуточного, максимального и минимального САД ($p < 0,05$). Имеется много данных, доказывающих что уровень СНС АД, независимо от уровня среднесуточного АД, обладает высоким прогностическим значением в отношении сердечно-сосудистых событий и превосходит в этом отношении дневное АД. Анализ данных по группам показал, что среди больных с ССЗ и БОЗ исходно больше пациентов ($p < 0,05$) с «non-dipper» реакцией АД – 60% пациентов (18 пациентов), при том что пациентов с нормальной степенью ночного снижения 23,33% (7 пациентов). Через 2 недели отмечена положительная тенденция – нормализация степени ночного снижения АД, отражающая эффективность комплексной терапии бисопрололом и формотеролом.

По результатам Холтер ЭКГ отмечены тенденция к снижению ЧСС и достоверные изменения наджелудочковой и желудочковой эктопической активности. Не обнаружено ухудшения течения ХОБЛ и БА, все пациенты хорошо переносили препараты. Пациентам с сочетанной кардиореспираторной патологией необходимо проведение комбинированной терапии, так как качество жизни улучшалось по данным опросников еще на фоне инициального приема β 1-адреноблокатора, а при совместном приеме бисопролола и формотерола по результатам опросников САТ, АСТ и mMRC у всех пациентов отмечено достоверное улучшение состояния в виде уменьшения одышки при физической нагрузке, выраженности ощущения сдавления в грудной клетке, улучшении сна и повышении энергии.

Для оценки эффективности и безопасности применения селективного β 1-адреноблокатора при ССЗ и БОЗ учитывали: результаты клинического измерения АД и ЧСС, ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ и АД, компьютерной спирометрии, опросников САТ, АСТ и mMRC. Также всем пациентам проводилась спирометрическая острая 4-часовая проба с 2,5 мг бисопролола. Ни у одного пациента не было отмечено субъективного ухудшения состояния. Однако у ряда пациентов с БОЗ наблюдалось уменьшение ОФВ1 до 300 мл и 17%, с возвращением к исходным значениям при пробе с 400мкг сальбутамола. Чаще всего снижение ОФВ1 происходило через 30 и 240 мин после приема бисопролола (рис.2). В целом по группе достоверного снижения уровня ОФВ1 и ФЖЕЛ у пациентов с ССЗ и БОЗ не

выявлено, поэтому при наличии показаний к назначению β 1-адреноблокаторов, применение бисопролола в дозировке 2,5 мг у всех пациентов с ХОБЛ и у пациентов с легкой и среднетяжелой БА в нашей работе продемонстрировало безопасность. При этом целесообразно применение 4-х часовой бронхопровокационной пробы с β 1-адреноблокатором при инициальном назначении даже высокоселективного препарата для выявления единичных пациентов с риском развития бронхообструкции.

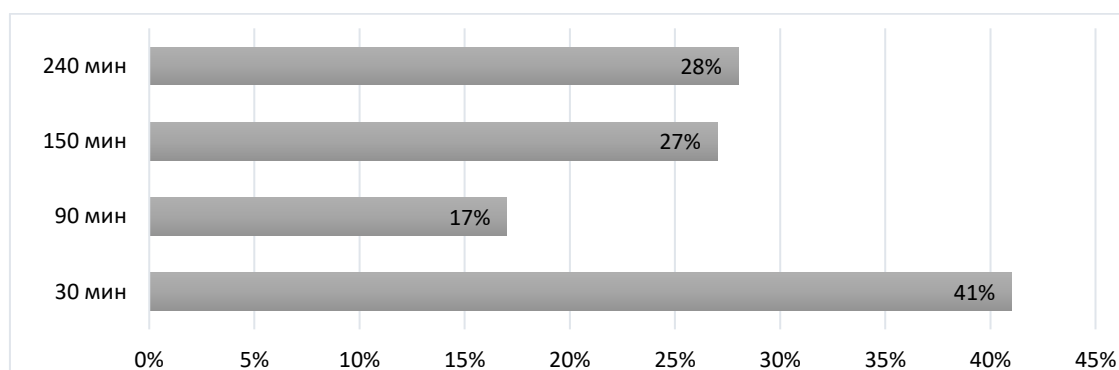


Рисунок 2. Распределение пациентов с наибольшим снижением ОФВ1 % от должного в различные периоды времени среди всех пациентов.

Одним из опасений практических врачей является то, что, даже если β -блокаторы и не вызывают бронхоспазм, то снижают эффективность одновременно назначаемых β -агонистов. В этой связи нами был проведен анализ данных пациентов с ССЗ и БОЗ по группам, в одной из которых (1-я группа) пациенты начинали старт терапии с приема бисопролола 2,5 мг/сут к которой позднее добавляли формотерол 24 мкг/сут, в то время как во 2-й группе назначение формотерола предшествовало началу приема бисопролола.

В 1-й группе были отмечены более частые снижение показателей ОФВ1 более 2% от исходного, а именно у 33,3% человек, а во 2-й группе, где прием бисопролола начинался на фоне предшествующего формотерола 24 мг/сут, снижение ОФВ1 было отмечено лишь у 7% больных более 2% от исходного уровня (**рис.3**).

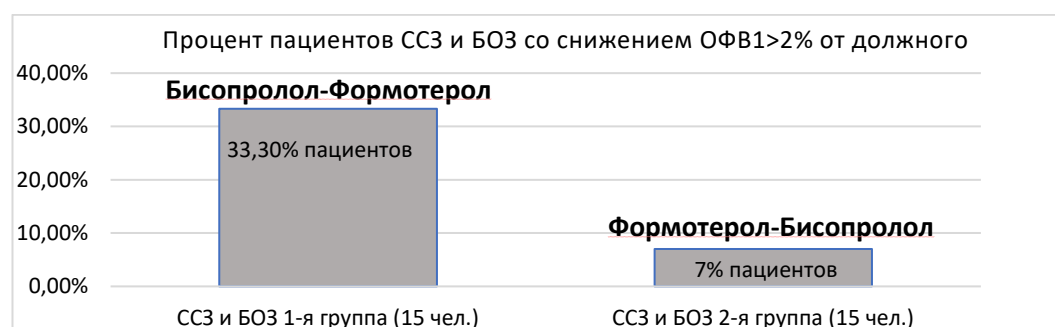


Рисунок 3. Процент пациентов ССЗ и БОЗ со снижением ОФВ1 > 2% от должного.

Необходимо отметить, что это снижение не является клинически значимым, однако, мы полагаем, что наличие выявленного феномена является важным с точки зрения клинической практики, так как все пациенты, включенные в наше исследование, находились в состоянии ремиссии по респираторной патологии, поэтому существует опасность, что при развитии

обострения может быть более выраженная реакция на назначение β -блокаторов, что требует отдельного изучения. Статистическая мощность нашего исследования недостаточна для формирования однозначного заключения, однако, можно предположить, что одновременный прием β_2 -агониста может уменьшить риск развития бронхоспазма при начале приема β -блокатора. Несомненно, этот вывод требует подтверждения в ходе более широких клинических исследований, где изменение ОФВ1 на фоне различной тактики одновременного назначения β_1 -блокаторов и β_2 -агонистов будет первичной конечной точкой.

В литературе имеются неоднозначные данные по безопасности β_2 -агонистов у пациентов с ССЗ и БОЗ. Для оценки эффективности и безопасности β_2 -агонистов у этих пациентов оценивались опросники САТ, АСТ, mMRC, компьютерная спирометрия, данные АД и ЧСС, суточного мониторирования АД и ЭКГ. При терапии формотеролом у всех пациентов фиксировались стабильные среднесуточные показатели АД. По результатам ХМ-ЭКГ на фоне β_2 -агониста, не отмечено тахикардии, потенциально опасных НРС, увеличения частоты возникновения желудочковых и наджелудочковых аритмий. При этом у всех пациентов отмечено достоверное снижение выраженности симптомов по САТ, повысился контроль астмы и уменьшилась выраженность одышки по опроснику mMRC. Изменения показателей превысили минимальную клиническую значимую разницу, что свидетельствует о хорошем терапевтическом эффекте. Примечательно, что при назначении β -блокатора у пациентов с ССЗ без БОЗ (и отсутствии какой-либо респираторной терапии) количество баллов по опроснику САТ снизилось с 16 до 7, что свидетельствует о необходимости тщательной дифдиагностики кардиореспираторной патологии и определении вклада каждого заболевания в формирование клинической картины.

При оценке динамики показателей функции внешнего дыхания (один из маркеров эффективности использования β_2 -агонистов) отмечена тенденция к повышению исходных показателей ОФВ1 в мл и в % от должного и ФЖЕЛ в мл и % от должного через неделю после назначения формотерола 24 мкг/сут, и их значимое увеличение после двухнедельной терапии.

Учитывая необходимость персонифицированного назначения пациентам с ССЗ и БОЗ препаратов, осуществляющих своей эффект через β -АР, всем больным проводили анализ адренорецепторного звена с использованием модифицированного радиолигандного метода оценки активности связывания β_1 - и β_2 -АР на Т-лимфоцитах периферической крови, применимый в условиях повседневной практики. Полученные результаты показали большой разброс абсолютных значений активности связывания β -АР на Т-лимфоцитах крови – от 611 до 41595,5 имп./мин на 1 млн клеток для β_1 -АР и от 271,5 до 40111,5 имп./мин на 1 млн клеток для β_2 -АР в целом по группам. Учитывая полученный разброс данных по абсолютным значениям активности связывания β -АР, не позволяющий ввести понятие «нормальных значений», в своей работе мы использовали **индекс специфического связывания (ИСС)**, представляющего собой безразмерную величину, отражающую *долю специфического связывания рецепторов от общего специфического связывания* (абсолютные значения активности связывания β -АР (имп./мин)/значения общего специфического связывания):

абсолютные значения активности связывания β -АР (имп./мин)
значения общего специфического связывания(имп./мин)

Таким образом нивелировались различия условий постановки, и значения оказывались в одной системе координат, для упрощения расчетов, проводимых между и внутри групп.

Достоверных различий между абсолютными значениями активности связывания β -АР у пациентов с ССЗ без и с наличием БОЗ не выявлено. Но при этом отмечено наличие тенденции к большему (на 612%) значению индекса специфического связывания β 2-АР у пациентов с ССЗ без БОЗ ($p=0.074$) по сравнению с пациентами с ССЗ и БОЗ. Этот факт может иметь большое клиническое значение и требует дальнейшего подробного исследования, так как большой вклад, который вносят β 2-АР в общее специфическое связывание, может обуславливать различия в профиле безопасности при применении β 2-агонистов у пациентов с ССЗ без БОЗ. Подтверждение выявленного феномена может привести к индивидуализации терапии пациентов с кардиореспираторной патологией β -агонистами на основании определения ИСС β 2-АР на Т-лимфоцитах крови. Повышение и снижение ИСС считалось значимым, если изменения превышали 7% от исходной величины. Данные, которые попали в $\pm 7\%$, рассматривались нами как «серая зона» и не учитывались при расчетах.

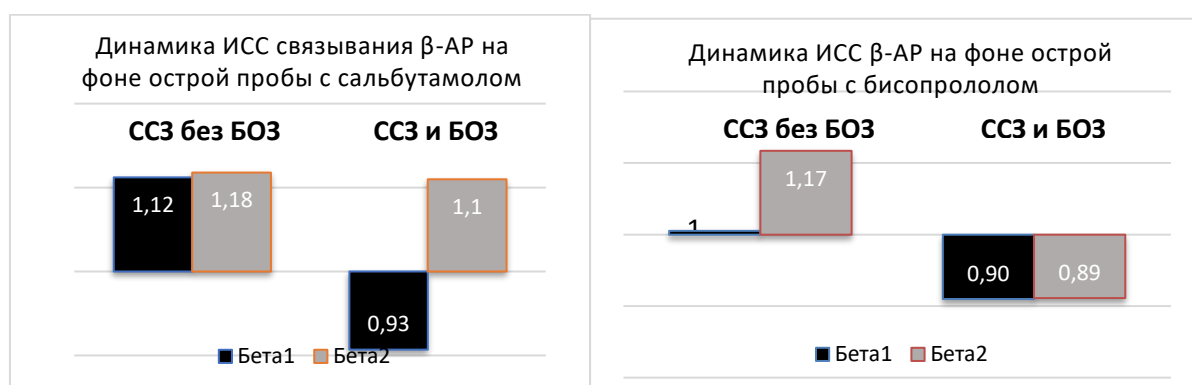


Рисунок 4. Динамика ИСС β -АР на фоне острых проб с сальбутамолом и бисопрололом.

Наши данные об изменении характеристик β -рецепторов на фоне приема β -агонистов и β -блокаторов (**рис.4**) совпадают с результатами многих работ по изучению плотности β -АР при АГ, где было показано, что у пациентов с нетяжелой степенью АГ помимо высокой концентрации катехоламинов крови, отмечается повышение плотности β -АР, при активации которых возникают: учащение сердечных сокращений, нарушения проводимости, ингибирование высвобождения медиаторов из тучных клеток, метаболическое действие (например, гликогенолиз в печени и скелетных мышцах, приводящий к увеличению уровня глюкозы, что мы наблюдали и в нашей работе). На фоне возможного снижения плотности β 1-АР с увеличением длительности и тяжести АГ, ХСН и ИБС, возникает повышенная β 2-стимуляция желудочков сердца, которая по данным ряда авторов, является наиболее аритмогенной, приводя к тяжелым НРС, а в частности, к желудочковой тахикардии.

Большое значение имеет наличие коморбидной патологии. Характер изменений ИСС

у пациентов с ССЗ с наличием и отсутствием БОЗ отличался: при назначении бисопролола ИСС β 1-АР не менялся у пациентов с ССЗ, а при наличии БОЗ – снижался (рис.4). При этом динамика β 2-АР была противоположной – увеличение ИСС при изолированном ССЗ и снижение – при наличии БОЗ. Крайне важным наблюдением является тот факт, что свойства β 2-рецепторов быстро изменялись на фоне применения селективного β 1-адреноблокатора. Можно предположить, что взаимодействие рецепторов при этом осуществляется на уровне вторичных мессенджеров, что необходимо учитывать помимо химической селективности при назначении препаратов пациентам с сочетанной патологией.

При анализе данных пациентов, имеющих изменения ОФВ1 % от должного более 2% на фоне приема бисопролола, было выявлено, что, как у пациентов с ССЗ без БОЗ, так и у пациентов с ССЗ и БОЗ, значимых изменений β 1-АР выявлено не было. При этом изменения индекса специфического связывания β 2-АР носили разнонаправленный характер: повышение у пациентов с ССЗ без БОЗ, и преимущественно снижение в группе ССЗ и БОЗ (рис.5).

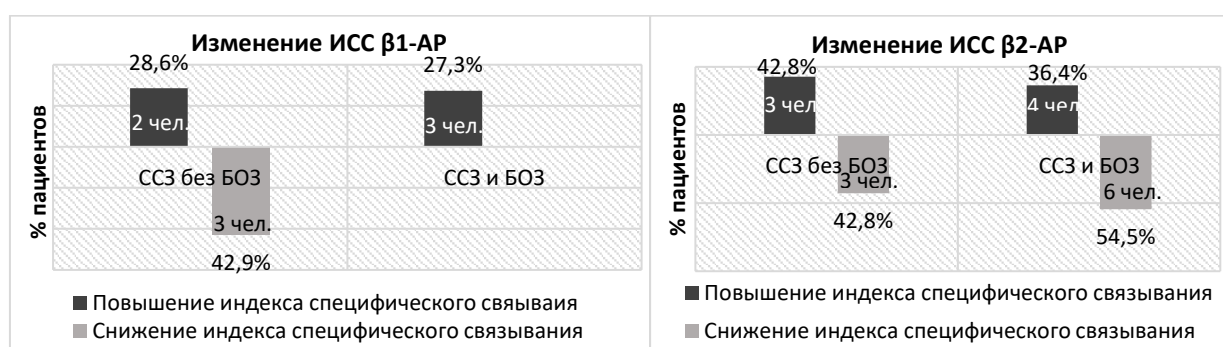


Рисунок 5. Изменение ИСС β 1-АР и β 2-АР у пациентов с ССЗ без БОЗ и ССЗ и БОЗ с изменениями ОФВ1 более 2% от исходного на фоне приема бисопролола. Результаты представлены за вычетом 7% «серой зоны».

Важный факт был отмечен при анализе ИСС пациентов, которым был назначен формотерол (2-я группа), а затем добавлен бисопролол. Анализ показал, что повышение ИСС можно трактовать как негативный фактор, так как оно было ассоциировано со снижением ОФВ1, повышением ЧСС, ЖЭС, лейкоцитарной реакцией. Примечательно, что на фоне формотерола при назначении бисопролола у большинства пациентов с ССЗ и БОЗ отмечено снижение ИСС β 2-АР (рис.6), что ассоциировано со снижением уровня АД и ЧСС, симптоматики, количества ЖЭС и со снижением лейкоцитарной реакции. Таким образом, адекватное сочетанное назначение β -блокаторов и β -агонистов пациентов приводило к клиническому улучшению, опосредованному характерной рецепторной реакцией.

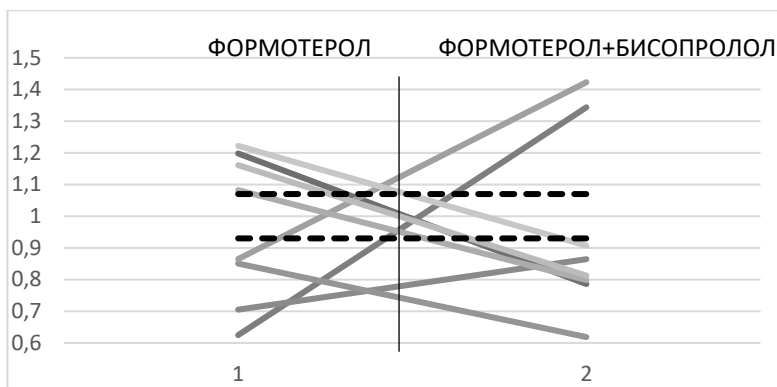


Рисунок 6. Динамика ИСС β 2-АР на фоне сочетанного приема формотерола и бисопролола у пациентов с ССЗ и БОЗ.

Одним из ключевых вопросов являлась трактовка изменений ИСС с клинической точки зрения. Для этого были составлены схематичные изображения достоверных корреляционных взаимосвязей рецепторных характеристик и клинически значимых параметров, определенных в работе. Повышение уровня различных лейкоцитов в крови для удобства без дифференцировки обозначено как повышение лейкоцитарной реакции.

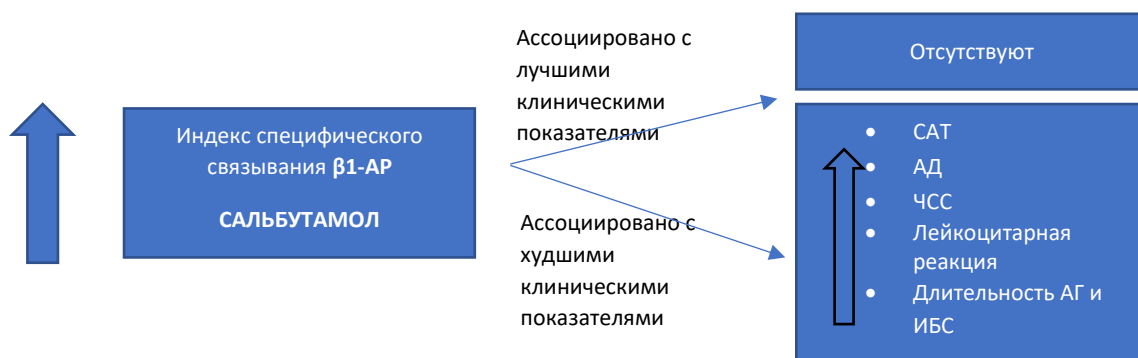


Рисунок 7. Взаимосвязь повышения индекса специфического связывания β 1-АР и клинических параметров на фоне приема салбутамола у пациентов с ССЗ без БОЗ.

На **рис. 7 и 8** представлены данные по изменению ИСС β 1- и β 2-АР после приема салбутамола. Если повышение индекса специфического связывания β 2-АР нельзя трактовать однозначно, так как это изменение ассоциировано как с положительными, так и с отрицательными клиническими изменениями, то повышение ИСС β 1-АР можно трактовать как отрицательный фактор, так как эти изменения ассоциированы с повышением АД, ЧСС, с длительностью АГ и ИБС, а также с повышением симптоматики по шкале САТ.

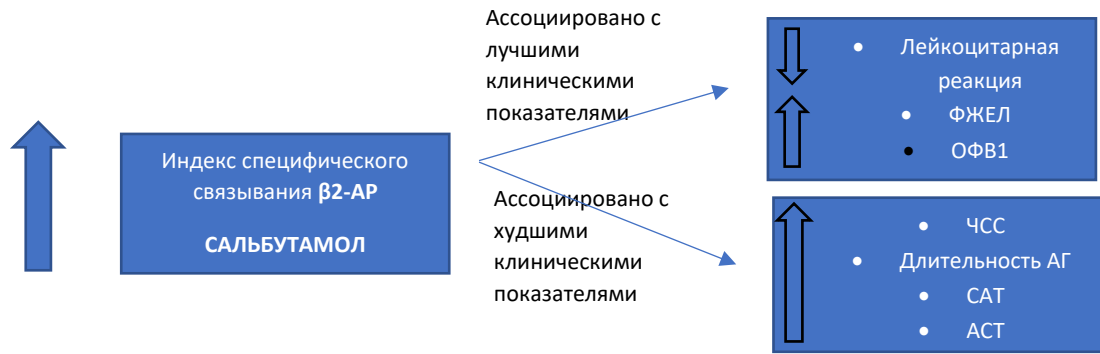


Рисунок 8. Взаимосвязь повышения индекса специфического связывания β 2-АР и клинических параметров на фоне приема сальбутамола у пациентов с ССЗ без БОЗ.

Важность выявления БОЗ у пациентов с ССЗ доказывает тот факт, что при наличии ССЗ и ХОБЛ или астмы рецепторные взаимоотношения резко меняются. У пациентов с ССЗ и БОЗ повышение ИСС β 1-АР ассоциировано с положительными клиническими маркерами: меньшей стадией, длительностью АГ, ХОБЛ, снижением лейкоцитарной реакции и меньшим уровнем глюкозы (**рис.9**). Повышение ИСС β 2-АР ассоциировано, в основном, с отрицательными проявлениями: повышением ЧСС, падением ОФВ1, ФЖЕЛ, повышением лейкоцитарной реакции, симптоматики по mMRC (**рис.10**).

Таким образом, можно заключить, что β -рецепторное звено играет важную роль в патогенезе как ССЗ, так и БОЗ, и трактовать рецепторную реакцию на β -блокаторы и β -агонисты надо с учетом коморбидной патологии.

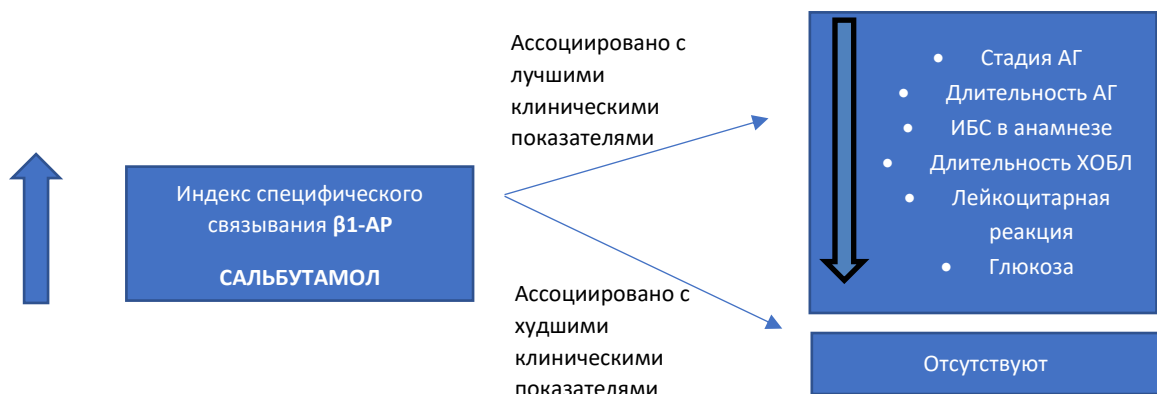


Рисунок 9. Взаимосвязь повышения индекса специфического связывания β 1-АР и клинических параметров на фоне приема сальбутамола у пациентов с ССЗ и БОЗ.

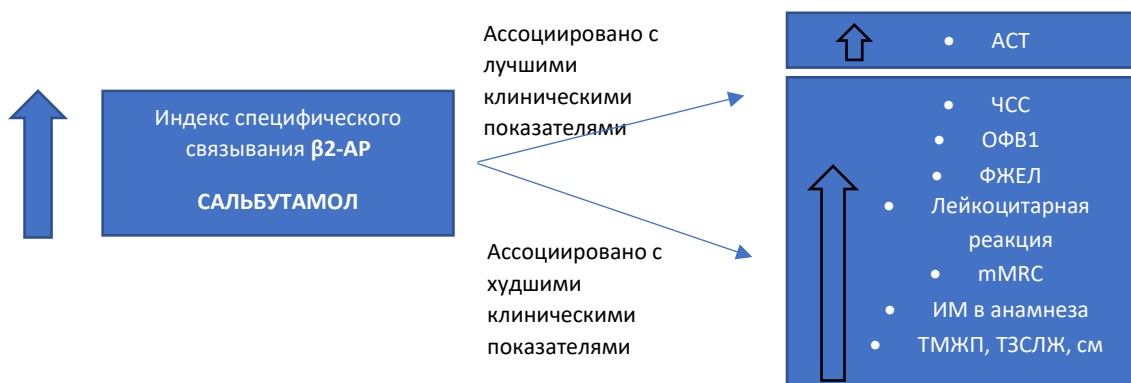


Рисунок 10. Взаимосвязь повышения индекса специфического связывания β 2-АР и клинических параметров на фоне приема салбутамола у пациентов с ССЗ и БОЗ.

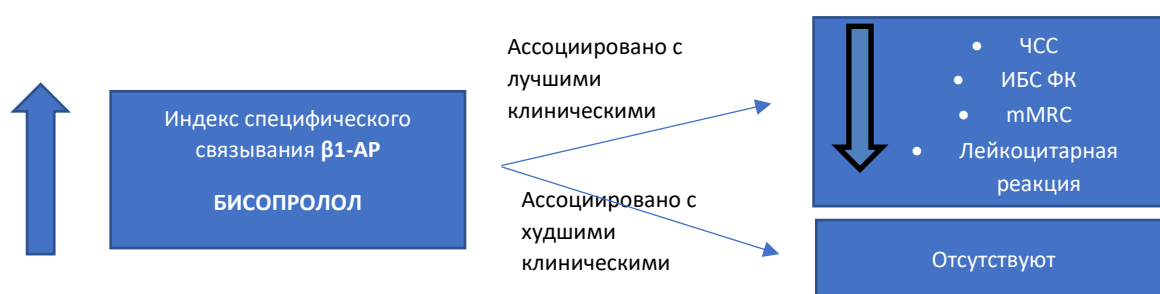


Рисунок 11. Взаимосвязь повышения индекса специфического связывания β 1-АР и клинических параметров на фоне приема бисопролола у пациентов с ССЗ без БОЗ.

При назначении β -блокатора характер взаимосвязей также значительно меняется. У пациентов с ССЗ без наличия БОЗ (в отличие от воздействия салбутамола) повышение ИСС β 1-АР ассоциировано с однозначно положительными маркерами: снижением ЧСС, функционального класса ИБС, снижением одышки по mMRC, снижением активности лейкоцитарной реакции (**рис.11**).

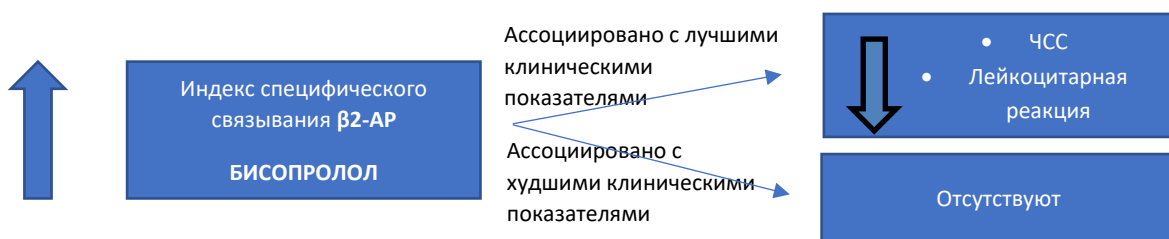


Рисунок 12. Взаимосвязь повышения индекса специфического связывания β 2-АР и клинических параметров на фоне приема бисопролола у пациентов с ССЗ без БОЗ.

Повышение ИСС β 2-АР на бисопрололе ассоциировано со снижением ЧСС и снижением выраженности лейкоцитарной реакции, т.е. может расцениваться как положительный фактор (**рис.12**).

Если у пациента есть кардиореспираторная патология, то картина, как и с салбутамолом, принципиально отличается, так как повышение ИСС β 1-АР является

негативным маркером, так как эти изменения ассоциированы с повышением АД, ЧСС, снижением ОФВ1, отрицательными анамнестическими данными, что отражено на **рис.13**.

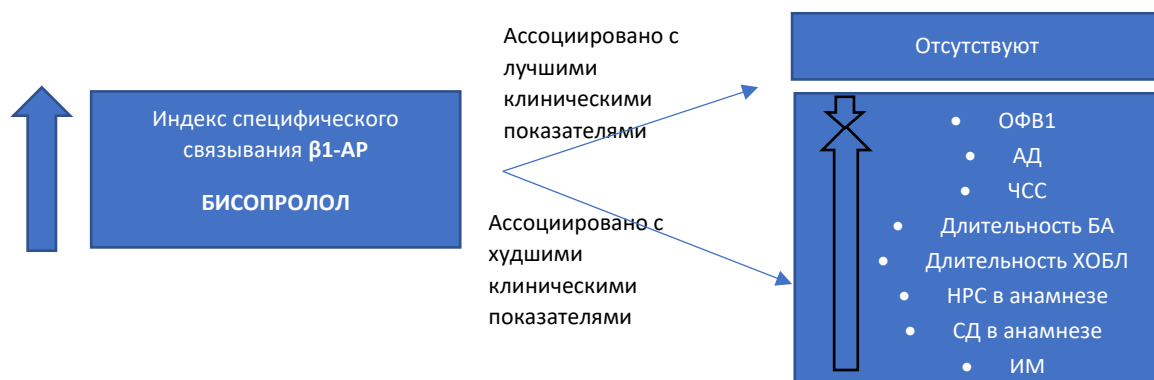


Рисунок 13. Взаимосвязь повышения индекса специфического связывания β 1-АР и клинических параметров на фоне приема бисопролола у пациентов с ССЗ и БОЗ.

При оценке изменений β 2-АР на фоне инициального приема бисопролола установлено, что повышение ИСС также однозначно негативный фактор, так как ассоциировано с повышением ЧСС, повышением лейкоцитарной реакции, падением ОФВ1, как представлено на **рис.14**. Наблюдаемые резкие различия на фоне приема сальбутамола и бисопролола свидетельствуют о том, что важно учитывать как наличие коморбидной патологии, так и прием различных лекарственных средств, воздействующих на β -рецепторы, для правильной трактовки изменений их характеристик. Таким образом, учитывая тот факт, что подавляющее число пациентов (более 90%) с ХОБЛ имеют коморбидную патологию, то необходим индивидуальный подход к пациентам на основании анализа их коморбидома.

Доказательством неслучайности и клинической релевантности отмеченных изменений ИСС является тот факт, что динамика ИСС у пациентов с БОЗ и ССЗ на фоне приема формотерола в значительной степени соответствует таковой на сальбутамоле.

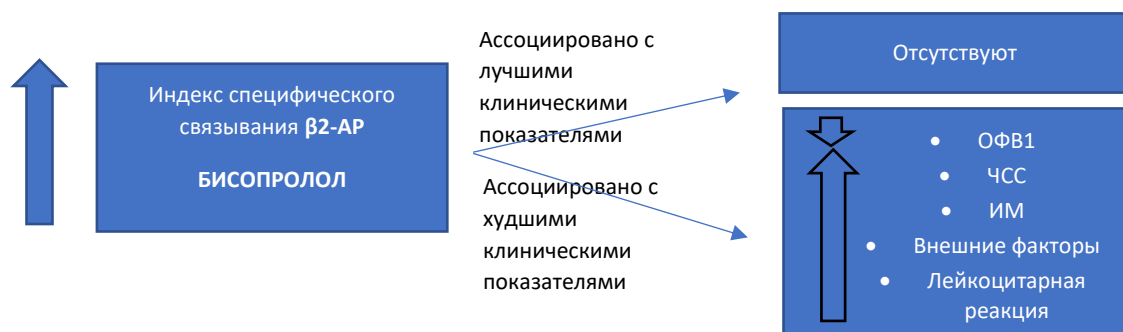


Рисунок 14. Взаимосвязь повышения индекса специфического связывания β 2-АР и клинических параметров на фоне приема бисопролола у пациентов с ССЗ и БОЗ.



Рисунок 15. Взаимосвязь повышения индекса специфического связывания β 1-АР и клинических параметров на фоне приема формотерола у пациентов с ССЗ и БОЗ.

Так повышение ИСС β 1-АР при приеме формотерола можно трактовать как положительный фактор (**рис.15**), а повышение ИСС β 2-АР – как отрицательный, учитывая, что это достоверно ассоциировано с увеличением ЧСС, падением ОФВ1 и ФЖЕЛ, а также повышением ЖЭС и лейкоцитарной реакции (**рис.16**).

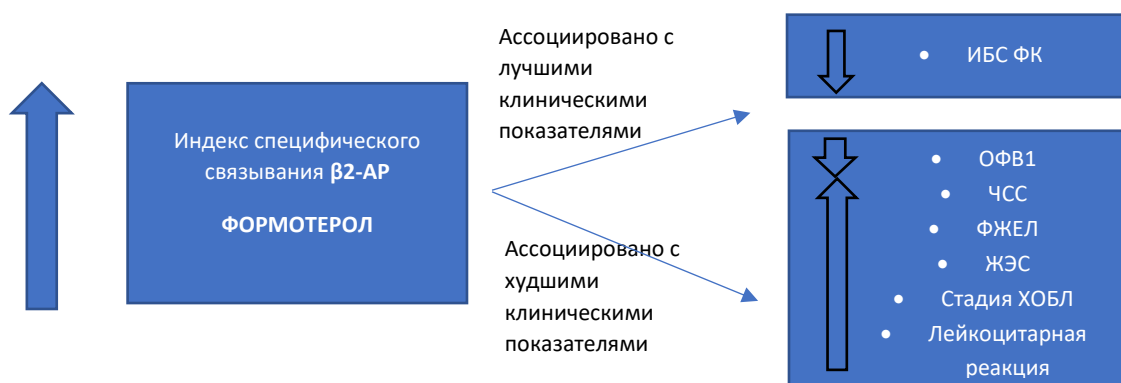


Рисунок 16. Взаимосвязь повышения индекса специфического связывания β 2-АР и клинических параметров на фоне приема формотерола у пациентов с ССЗ и БОЗ.

Проанализировав представленные данные исследования особенностей β -адренорецепторного звена у пациентов с ССЗ и БОЗ можно заключить:

1. Определение индекса специфического связывания β -рецепторов клинически релевантно, так как тесно связано с клинически значимыми параметрами, что подтверждается наличием тесных корреляционных связей между ними.
2. Характеристики активности связывания β -АР у пациентов с ССЗ зависят от наличия коморбидной бронхообструктивной патологии.
3. Характеристики активности связывания зависят от назначаемых препаратов, воздействующих на β -адренорецепторы, при этом назначение β 1-блокаторов отражается на β 2-АР в виде изменения их характеристик, а назначение β 2-агонистов – на изменении активности связывания β 1-адренорецепторов, что позволяет предположить тесные рецепторные взаимодействия и заставляет пересмотреть привычную парадигму специфичности препаратов, основанную на их химическом сродстве с рецепторами.

4. Реакция β -рецепторного звена на сочетанное назначение β 2-агонистов и β 1-блокаторов зависит, в том числе, и от последовательности их назначения, что отражается как в клинически значимых результатах (снижение частоты бронхоконстрикторных реакций), так и в изменениях на уровне β -рецепторного звена.

Выводы

1. У пациентов с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией в том числе с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца и хронической обструктивной болезни легких и/или бронхиальной астмы учитывая широкий разброс абсолютных значений активности связывания β -АР для оценки характеристик (плотности и аффинности) β -АР Т-лимфоцитов периферической крови целесообразно использовать ИСС β -АР, который представляет собой долю специфического связывания рецепторов от общего специфического связывания (абсолютные значения активности связывания β -АР (имп./мин)/значения общего специфического связывания).

2. У пациентов с ССЗ без БОЗ и ССЗ с БОЗ отсутствуют достоверные отличия исходных значений индекса специфического связывания β 2-АР и β 2-АР, вследствие чего целесообразно оценивать не исходные характеристики индекса специфического связывания β -АР на Т-лимфоцитах периферической крови, а их динамические изменения под воздействием специфичных лигандов (β 1-адреноблокаторов, β 2-агонистов).

3. При проведении острой спирометрической пробы с селективным адреноблокатором у пациентов с ССЗ без БОЗ, так и у пациентов с ССЗ и БОЗ значимых изменений β 1-АР выявлено не было. При этом изменения активности связывания β 2-АР носили разнонаправленный характер: повышение в группе пациентов с ССЗ без БОЗ (в 60% пациентов с изменениями более 7% от исходного), и преимущественно снижение у пациентов в группе ССЗ и БОЗ (в 71% пациентов с изменениями более 7% от исходного).

4. Применение селективного β 1-адреноблокатора (бисопролола) в дозировке 2,5 мг/сут у пациентов с кардиореспираторной патологией безопасно по результатам компьютерной спирометрии и специализированных опросников (САТ, АСТ, mMRC) (отсутствие бронхоконстрикции, снижение выраженности симптомов и повышение качества жизни) и в составе комплексной терапии эффективно по результатам оценки клинического АД, ЭКГ, СМАД и ХМ-ЭКГ (ритмурежающий и гипотензивный эффект).

Применение β 2-агонистов длительного действия (формотерола) 24 мкг/сут у пациентов с кардиореспираторной патологией безопасно по результатам измерения клинического АД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, СМАД (стабильные среднесуточные показатели АД, отсутствие тахикардии, потенциально опасных нарушений ритма сердца, увеличения частоты возникновения желудочковых и наджелудочковых аритмий) и эффективно по результатам компьютерной спирометрии и специализированных опросников (САТ, АСТ, mMRC) (повышение показателей компьютерной спирометрии, снижение респираторной симптоматики и повышение качества жизни).

5. У пациентов с кардиореспираторной патологией при необходимости одновременного назначения селективного β 1-адреноблокатора (бисопролола) и β 2-агониста длительного действия (формотерола) предварительное назначение формотерола уменьшает выраженность бронхоконстрикторного эффекта.

6. Исследование применимо в условиях практической медицины, как у пациентов с ССЗ без БОЗ, так и у пациентов с коморбидной патологией ССЗ и БОЗ, с целью выявления пациентов, имеющих неблагоприятное течение заболевания. Повышение индекса специфического связывания β 1,2-АР на фоне проведения острой пробы с сальбутамолом и снижение индекса специфического связывания β 1,2-АР на фоне проведения острой пробы с бисопрололом у пациентов с ССЗ без БОЗ, а также снижение индекса специфического связывания β 1-АР на фоне инициальной пробы с сальбутамолом и формотеролом, и его повышение на фоне острой пробы с бисопрололом, и повышение индекса специфического связывания β 2-АР при проведении острой пробы с сальбутамолом, формотеролом и бисопрололом у пациентов с ССЗ и БОЗ ассоциируется с худшими клиническими показателями (АД, ЧСС, параметры компьютерной спирометрии, выраженность респираторной симптоматики).

Практические рекомендации

1. Проведение модифицированного радиолигандного метода оценки активности связывания β -АР на Т-лимфоцитах периферической крови у пациентов с АГ, АГ в том числе с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца с ХОБЛ и/или БА рекомендовано выполнять на чистом фоне (до назначения препаратов, воздействующих на адренорецепторное звено) для уменьшения влияния физиологической реакции на дополнительные значимые факторы (коморбидная патология, прием ИГКС) и перекрестных влияний препаратов, воздействующих на β -рецепторное звено.

2. Для выявления пациентов с неблагоприятным течением заболевания целесообразно определение индекса специфического связывания β 1- и β 2-АР на фоне острых проб с бисопрололом и формотеролом. Повышение ИСС β 1,2-АР на фоне проведения острой пробы с сальбутамолом и снижение ИСС β 1,2-АР на фоне проведения острой пробы с бисопрололом у пациентов с ССЗ без БОЗ, а также снижение ИСС β 1-АР на фоне инициальной пробы с сальбутамолом и формотеролом, и его повышение на фоне острой пробы с бисопрололом, и повышение ИСС β 2-АР при проведении острой пробы с сальбутамолом, формотеролом и бисопрололом у пациентов с ССЗ и БОЗ ассоциируется с худшими клиническими показателями (АД, ЧСС, параметры компьютерной спирометрии, выраженность респираторной симптоматики).

3. При необходимости одновременного назначения селективного β 1-адреноблокатора (бисопролола) и β 2-агониста длительного действия (формотерола) пациентам с коморбидной кардиореспираторной патологией рекомендовано предварительное назначение β 2-агониста длительного действия (формотерола) для уменьшения выраженности

бронхоконстрикторного эффекта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Е.В. Смолякова, Л.Г. Амбатьелло, А.А. Климова, С.Ю. Нистор, О.Ю. Агапова, П.В. Галицин, И.Е. Чазова, К.А. Зыков. Новые возможности изучения адренорецепторного аппарата в условиях современной клиники. Кардиологический вестник 2017.-N 4.-С.88-93
2. А.А.Климова, Л.Г.Амбатьелло, Е.В. Смолякова, С.Ю.Нистор, К.А.Зыков, И.Е.Чазова. Проблемы раннего выявления бронхообструктивной патологии у кардиологических больных. Обзор специализированных респираторных опросников и особенности их применения у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией. Системные гипертензии. 2018; 01: 38-44.
3. С.Ю. Нистор, Е.В. Смолякова, А.А. Климова, А.В. Рвачёва, К.А. Зыков. Ингаляционные бета2-агонисты при кардиореспираторной патологии: про- или противовоспалительные эффекты? Клиническая практика. 2018;9(4).
4. Е.В. Смолякова, Ю. С. Скоблов, Н.А. Скоблова, О.Ю. Агапова, Л.Г. Амбатьелло, А.А. Климова, Т.В. Кузнецова, В.П. Масенко, С.Ю. Нистор, А.В. Рвачева, И.Е. Чазова, К.А. Зыков. Специфичность и селективность модифицированного радиолигандного метода оценки рецепторной активности β 1-адренорецепторов Т-лимфоцитов человека. Биоорганическая химия. 2019.-N 3.-С.295-301.
5. К.А. Зыков, Е.В. Смолякова, Ю.А. Скоблов, Н.А. Скоблова, В.П. Масенко, Л.Г. Амбатьелло, А.В. Рвачева, И.Е. Чазова. Заявление о выдаче патента на изобретение в Евразийское патентное ведомство от 01 ноября 2018 г. Номер 201800542. Уведомление о положительном результате от 05.04.2019 г.
6. Smolyakova E. V., Skoblov Yu. S., Skoblova N. A., Klimova A. A., Masenko V. P., Ambat'ello L.G., Chazova I. E., Zykov K. A. The effect of selective β 1-adrenoblocker on the characteristics of β 2-adrenoreceptors in patients with cardiorespiratory pathology. 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. June, Italy, 2019, Milan. J.Hypertension.
7. Smolyakova E. V., Skoblov Yu. S., Skoblova N. A., Klimova A. A., Masenko V. P., Ambat'ello L.G., Chazova I. E., Zykov K. A. A new radioligand method for evaluation of the characteristics of β 1-and β 2-adrenergic receptors in patients with cardiorespiratory pathology. 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. June, Italy, 2019, Milan. J.Hypertension.