

На правах рукописи

Одегова Алла Андреевна

**СОЧЕТАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ:
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ВОЗМОЖНОСТИ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Тарловская Екатерина Иосифовна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Шапошник Игорь Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом на сайтах <http://vak.ed.gov.ru/> и <http://www.psm.ru/>

Автореферат разослан « ____ »

2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Одной из особенностей современной клиники внутренних болезней является полиморбидность. Ее повышенная частота не может объясняться только высокой распространенностью болезней. Взаимодействие нозологий, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет течение основного заболевания, тяжесть и характер осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс (Кароли Н.А., 2014; Соловьева И.А., 2016).

По мнению различных исследователей, сочетание артериальной гипертензии (АГ) и бронхообструктивных заболеваний колеблется в довольно широком диапазоне – 6,8–76,3 %, в среднем составляя 34,3 % (Дворецкий Л.И., 2013). В последние годы отмечается достоверное увеличение удельного веса больных с сочетанием этих заболеваний (Белан О.В., 2014; Гринберг Н.Б., 2012; Рябова А.Ю., 2013; Соловьева И.А., 2016; Яковлева О.А., 2016).

В настоящее время препаратами выбора для пациентов с АГ на фоне БА считаются антагонисты кальция (АК) недигидропиридинового ряда, они оказывают дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения и обладают свойствами бронходилататоров, уряжают ЧСС (Акрамова Э.Г., 2014; Демко И.А., 2015; Карпов Ю.А., 2003).

Применение сартанов у пациентов с АГ в сочетании с БА – хорошо изучено (Чазов Е.И., 2012; Mancía G., 2013) и не ново для данной категории больных.

Современные тиазидоподобные диуретики могут эффективно использоваться у пациентов с сочетанием АГ и БА. Известно, что индапамид обладает выраженным органопротективным эффектом – приводит к регрессу гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (Weidmann P., 2001). В доступной нам литературе недостаточно данных об эффективности индапамида у пациентов с АГ на фоне БА.

Учитывая, что в настоящее время большое значение придается профилактике хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ФВ), основным источником которой являются полиморбидные пациенты, мы изучили, какие варианты терапии и в какой степени препятствуют ремоделированию сердца у пациентов с сочетанием БА и АГ, а значит профилактируют развитие ХСН с сохранной ФВ.

Степень разработанности темы исследования

В современном мире повсеместно продолжающаяся урбанизация, бурное развитие химической и фармацевтической индустрии, миграция населения, увеличение количества экоаллергенов, эмоциональные стрессы, стремительный темп жизни приводят к тому, что диагноз АГ мы верифицируем все в более раннем возрасте, и эти же факторы повышают потенциальный риск возникновения БА в популяции. В научной литературе накоплен большой материал, свидетельствующий о неуклонном росте заболеваемости АГ и БА, неблагоприятной динамике ее эволюции и глобальном подъеме летальности (Гаджиева Т.А., 2011; Иванова Е.В., 2015; Козулина И.Е., 2014; Овсянников Н.В., 2012).

Причины взаимовлияния АГ и БА сложны и продолжают изучаться. Наличие низкоинтенсивного воспаления и гипоксии при БА может ускорять темпы развития АГ, атеросклеротических изменений сосудов, ГЛЖ, поражения правых отделов сердца с формированием хронического легочного сердца и нарушений сердечного ритма. В свою очередь устойчивое

повышение системного артериального давления (АД) при БА способствует посткапиллярной легочной гипертензии (ЛГ), отеку интерстиция и пневмосклерозу с закреплением необратимых компонентов бронхиальной обструкции.

Отработка клинико-лабораторных и инструментальных приемов, позволяющих объективно оценить степень сердечно-сосудистого ремоделирования, определить возможные факторы риска кардиоваскулярной патологии у коморбидных пациентов, является актуальной проблемой современной медицины.

В целом существующая в настоящее время неоднозначная ситуация в отношении лечебных подходов к больным с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы является основанием для более углубленного изучения данного вопроса.

Цель исследования

Изучить особенности структуры и функционального состояния сердца у пациентов с артериальной гипертензией на фоне БА по мере нарастания тяжести бронхообструктивного синдрома и рассмотреть возможности современной антигипертензивной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить ЧСС у пациентов с АГ при различной степени тяжести БА.
2. Провести анализ структурно-функциональных особенностей левых и правых отделов сердца у больных с АГ в зависимости от степени тяжести БА.
3. Дать оценку частоте и характеру нарушений сердечного ритма у пациентов с АГ на фоне БА.
4. Проанализировать липидный профиль у испытуемых с АГ при различной степени тяжести БА.
5. Изучить динамику АД, проводящей функции сердца, структурных и функциональных особенностей миокарда в процессе терапии дилтиаземом ретард и индапамидом у пациентов с АГ на фоне БА.
6. Провести анализ изменений структурно-функциональных параметров сердца, его проводящей функции и динамики АД на терапии ивабрадином и индапамидом у больных с сочетанием АГ и БА.

Научная новизна исследования

Проведен анализ нарушений ритма сердца, морфофункционального состояния миокарда у больных АГ в зависимости от степени тяжести БА, включающий оценку состояния внутрисердечной гемодинамики и типов ремоделирования миокарда. Изучена антигипертензивная, антиаритмическая и кардиопротективная эффективность дилтиазема ретард в комбинации с индапамидом у пациентов с сочетанием АГ и БА по сравнению с комбинацией индапамида и ивабрадина. Установлено, какие варианты антигипертензивной терапии и в какой степени препятствуют ремоделированию сердца у пациентов с сочетанием АГ и БА, а значит являются профилактикой развития ХСН с сохранной ФВ.

Практическая и теоретическая значимость работы

Изучены основные морфофункциональные показатели состояния сердечно-сосудистой системы, структура нарушений ритма сердца у больных АГ в зависимости от степени тяжести БА. Данные характеристики обосновывают необходимость ранней диагностики нарушений ритма и структурных изменений миокарда у данной категории пациентов.

С целью оценки и контроля состояния кардиореспираторной системы у пациентов с АГ на фоне БА предложен комплекс обследования, включающий ЭХО-КС, суточное мониторирование ЭКГ, пикфлоумониторирование, ведение дневника АД, регулярное анкетирование с помощью опросника ASCQ 5.

Разработаны рекомендации по оптимальному выбору длительной комплексной терапии у пациентов с АГ в сочетании с БА, включающие применение ивабрадина и дилтиазема ретард с целью коррекции структурно-функциональных изменений миокарда и нарушений сердечного ритма.

Методология и методы исследования

В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – больные АГ в сочетании с БА различной степени тяжести. Предмет исследования – результаты комплексной оценки в группах структурного и функционального состояния сердца исходно и после запланированной терапии АГ.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АГ в сочетании с БА в результате взаимоотношения развиваются более выраженные патологические структурные и функциональные изменения миокарда, чаще регистрируются нарушения ритма сердца и сдвиги показателей липидного спектра по сравнению с изолированным течением данных нозологий.

2. В структуре нарушений ритма сердца у пациентов с сочетанием АГ и БА преобладают наджелудочковые аритмии. Количество и тяжесть наджелудочковых и желудочковых аритмий увеличиваются по мере нарастания тяжести БА.

3. Применение дилтиазема ретард или ивабрадина на фоне приема индапамида у пациентов с АГ в сочетании с БА позволяет улучшить структурно-функциональные показатели левых и правых отделов сердца, снизить среднее давление в легочной артерии и частоту нарушений ритма.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу КГБОУЗ «Кировская городская клиническая больница № 1», терапевтического отделения клиники ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет». Материалы диссертации используются для преподавания на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет».

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации темы АААА-А16-116032910008-5.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (п. 5 – изучение заболевания (патологии) артериального и венозного русла, артериальная гипертония; п. 7 – изучение нарушений ритма и проводимости, электрофизиология миокарда; п. 14 – медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний).

Личное участие автора в получении результатов исследования

На основании изучения данных литературы, использования практического опыта ведения пациентов автором была сформулирована гипотеза о возможном влиянии латентного воспаления у больных АГ на фоне БА на функционально-анатомическое состояние сердечно-сосудистой системы, проводящую систему сердца, что позволило определить цель и задачи исследования, разработать дизайн, выбрать оптимальные методы для решения поставленных задач. У каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании. Проведен сбор анамнестических данных, объективный осмотр пациентов с последующим решением о включении пациента в работу. Выполнена оценка данных лабораторных анализов, анкет, данных ФВД, рентгена грудной клетки, ЭХО-КС, ХМ-ЭКГ. Статистическая обработка данных, формирование выводов и заключений проведены автором лично. Доля личного участия автора составляла не менее 95 %.

Апробация работы и публикации

Основные результаты работы представлены и обсуждены на III Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (г. Пермь, 2015), IV Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов (г. Нижний Новгород, 2016), V Конференции Юга России Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» (г. Ростов-на-Дону, 2016), XX Юбилейном международном кардиологическом форуме «Кардиология XXI века: наши успехи» (г. Нижний Новгород, 2016), Congress Heart Failure (Florence, 2016); 26st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention (Paris, 2016); The 84th EAS (Insbruck, 2016).

Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для публикации результатов исследований по кандидатским диссертациям.

Апробация диссертации состоялась на расширенном межкафедральном заседании ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания №1 от 17.03.2017 года).

Структура и объем работы

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 114 машинописных страниц и состоит из введения, четырех глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 134 литературных источника, из которых 77 – отечественных и 57 – зарубежных. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы, методы и дизайн исследования

Работа проводилась на базе поликлиники и клиники ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2011 по 2016 год. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 12–13 от 07.11.2012 года).

На первом этапе работы с целью изучения клинико-функциональных особенностей ССС у больных АГ в зависимости от наличия БА и ее тяжести было проведено когортное одномоментное сравнительное исследование. Исходно были осмотрены 160 амбулаторных па-

циентов с АГ и/или с БА. В исследование были включены 153 пациента, из них 91 с сочетанной патологией, а также 30 человек с АГ без значимой сопутствующей патологии и 32 – с БА без сердечно-сосудистой патологии.

Качественная представительность (репрезентативность) объекта исследования определялась критериями включения и исключения.

Критерии включения следующие: возраст пациентов от 40 до 68 лет; наличие АГ I–II стадии, 1–2-й степени повышения АД на фоне персистирующей контролируемой БА; как минимум полугодичное отсутствие госпитализаций по любому поводу; подписанное в двух экземплярах добровольное информированное согласие (один из которых остается у исследователей). У пациентов допускалась ХСН I–IIА, 1–2-го ФК, и/или ДН I ст., ЛГ I–II ст., ГЛЖ, компенсированное ХЛС по клиническим симптомам/признакам, результатам проводимой ЭХО-КС.

Критерии исключения: вторичная артериальная гипертензия; наличие ассоциируемых клинических состояний при включении в исследование и в анамнезе (цереброваскулярная болезнь: ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака в анамнезе; заболевания сердца и сосудов: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность ХСН IIБ и выше, 3–4-го ФК по NYHA, ревматические пороки сердца в анамнезе; поражение почек: диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит, поликистоз почек, амилоидоз почек при исходной СКФ (СКД-EPD) < 30 мл/мин/1,73 м², поражение периферических артерий: гемодинамически значимый атеросклероз периферических артерий, фиброзно-мышечная дисплазия, неспецифический аортоартериит, васкулиты; тяжелая ретинопатия: кровоизлияния и экссудаты, отек соска зрительного нерва в анамнезе); наличие нарушений ритма сердца и проводимости при включении в исследование и в анамнезе (фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая тахикардия, синдромы преждевременного возбуждения желудочков, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады выше I степени, синдром слабости синусного узла); неконтролируемая, частично контролируемая БА или ее обострение, ДН II–III, ХОБЛ и любые другие заболевания легких, декомпенсированное ХЛС; курение в анамнезе либо в настоящий момент; наличие острых инфекционных заболеваний; наличие психических заболеваний в анамнезе, затрудняющих возможность динамического наблюдения и соблюдения требований протокола исследования (в том числе в анамнезе), тяжелая депрессия, в анамнезе злоупотребление алкоголем и наркотиками; наличие злокачественных опухолей любой локализации в настоящее время или в анамнезе; врожденные или приобретенные нарушения свертывания крови, требующие применения низкомолекулярного гепарина; сахарный диабет 1-го и 2-го типов в анамнезе; тяжелые нарушения функции печени, сопровождающиеся печеночно-клеточной недостаточностью или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 2,5 верхних границ нормы; микроальбуминурия > 30 мг/сут, гипокалиемия < 3,4 ммоль/л; некомпенсированные эндокринные нарушения; некомпенсированные заболевания желудочно-кишечного тракта; беременность и лактация; противопоказания для назначения дилтиазема ретард и ивабрадина; иные причины (переезд, проживание в отдаленных районах и т.п.), препятствующие дальнейшему контакту с испытуемым в период наблюдения.

Диагноз БА был выставлен согласно критериям GINA (2014). Диагноз АГ и степень повышения АД устанавливали на основании критериев, рекомендованных экспертами ESH/ESC (2013).

Все включенные пациенты находились на амбулаторном лечении, обследованные с сочетанием АГ и БА придерживались стандартных протоколов лечения БА, а также получали адекватно подобранную базисную терапию ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) – флутиказоном (Фликсотид, Glaxo Wellcome), суточная дозировка зависела от степени тяжести БА согласно GINA (2014), β_2 -адреномиметиков (β_2 -АМ) пролонгированного действия пациенты ни одной из групп не получали, пациенты с сочетанием АГ и БА тяжелой степени совместно с ИГКС в высоких дозах принимали антилейкотриеновый препарат монтелукаст (Сингуляр, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) согласно GINA (2014). Испытуемым разрешалось использовать β_2 -АМ короткого действия по потребности.

По поводу АГ больные ранее не получали постоянной антигипертензивной терапии.

После оформления согласия на медицинское вмешательство и в соответствии с критериями исключения были сформированы три группы пациентов с АГ в зависимости от степени тяжести сопутствующей БА. Первая группа состояла из 26 пациентов с АГ на фоне легкой степени тяжести БА – далее эта группа именуется, как БАЛАГ: 11 мужчин (42,3 %) и 15 женщин (57,7 %), средний возраст пациентов в группе $54,4 \pm 6,2$ года, стаж заболевания АГ – 9,1 [7,2;11,7] года, стаж БА – 14,1 [8,2;19,7] года. Вторую группу составили 34 пациента с АГ на фоне средней степени тяжести БА – группа БАСАГ: 12 мужчин (35,3 %) и 22 женщины (64,7 %), средний возраст пациентов в группе $56,2 \pm 4,7$ года, стаж заболевания АГ – 11,9 [7,8;15,4] года, стаж БА – 14,9 [8,6;19,1] года. Третья группа состояла из 31 испытуемого с АГ на фоне тяжелой степени тяжести БА – группа БАТАГ: 12 мужчин (38,7 %) и 19 женщин (61,3 %), средний возраст пациентов в группе $54,8 \pm 5,3$ года, стаж заболевания АГ – 11,6 [8,2;13,9] года, стаж БА – 15,6 [8,5;24,3] года.

Опрос, анализ амбулаторных карт и заполнение опросника АСQ-5 проводились с целью выявления жалоб со стороны дыхательной и ССС у пациентов. Исходно всем больным было проведено лабораторное обследование: общий анализ крови (ОАК), креатинин, АСТ, АЛТ, липидный профиль, газовый состав крови, ЭКГ, ФВД, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КС. Рекомендовано ежедневное ведение дневника АД и пикфлоумониторирование в течение всего периода исследования.

Для оценки результатов исследования были отобраны две контрольные группы. Первую группу сравнения составили 32 пациента с БА различной степени тяжести в стадии контроля без значимой сопутствующей патологии – далее эта группа именуется как группа БА: 11 мужчин (34,4 %) и 21 женщина (65,6 %), средний возраст в группе $48,2 \pm 5,1$ года, стаж заболевания БА 16,0 [11,3;24,3] года. Вторая группа сравнения – 30 пациентов с АГ 1, 2-й степени без нарушения ФВД и без значимой сопутствующей патологии. Пациенты были амбулаторно обратившиеся, не получающие регулярной медикаментозной антигипертензивной терапии, находящиеся на немедикаментозных методах коррекции, – далее эта группа именуется как группа АГ: 14 мужчин (46,7 %) и 16 женщин (53,3 %), средний возраст в группе $53,3 \pm 4,3$ года, длительность АГ 9,6 [7,2;12,9] года.

Пациенты контрольных и основных групп были сопоставимы по полу и возрасту, продолжительности АГ и БА, показателям АД, ЧСС, ИМТ и наличию допустимых сопутствующих заболеваний, $p_{mg} > 0,0127$.

В ходе первого этапа нашей работы было установлено, что жалобы на ощущение периодического ритмичного сердцебиения предъявляли 9 больных (34,6 %) при легкой степени БА, 15 (44,1 %) – при средней степени и 24 (77,4 %) – при тяжелой степени БА (рис. 1).

В группе АГ эти симптомы встречались у 10 пациентов (33,3 %), в группе БА – у 18 (56,3 %). Средняя ЧСС по данным ХМ-ЭКГ составила 74,6–78,7 уд./мин, а частота выявления синусной тахикардии от 11,5 до 58,0 % по ХМ-ЭКГ.

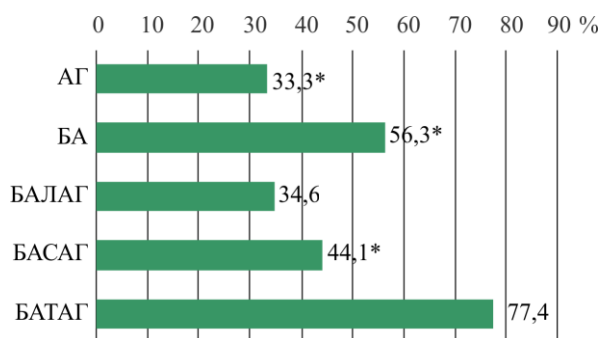


Рисунок 1 – Частота жалоб на ощущение сердцебиения

Примечание: * – различия с группой БАТАГ достоверны ($p < 0,0127$), считать здесь и далее при p_{mg} ($p_{multigroup}$) $< 0,0127$

Учитывая результаты, полученные нами и данные доступной научной литературы, которые свидетельствуют, что вообще для пациентов с БА характерно повышенное ЧСС и склонность к ощущению сердцебиения, было принято решение добавить к антигипертензивной терапии индапамидом ретард пульсурежающие лекарственные средства без достижения какой-либо целевой ЧСС в среднетерапевтических дозах, в одной из групп используя дилтиазем ретард, а в другой – ивабрадин.

Если в настоящее время для таких заболеваний, как ИБС, ХСН (синдром), определена целевая ЧСС, то для пациентов с АГ и БА нет таких данных. В нашей работе мы пытались выяснить, как ЧСС влияет на качество жизни пациентов с АГ и БА, на ремоделирование сердца и приносит ли пользу этим пациентам пульсурежающая терапия. На первом этапе мы выявили, что даже в диапазоне нормальных значений у пациентов с АГ на фоне тяжелой БА ЧСС 78 уд./мин уже составляет проблему, она снижает качество жизни и, вероятно, способствует ремоделированию сердца.

Известно, что опыт применения ивабрадина у пациентов с АГ и с сохранной фракцией выброса уже существует, он описывается в работах Н.А. Козиоловой (2012), зарубежных коллег (Oliphant C., 2016; Oluwaseyi B., 2016; Schulze V., 2008); исследователи уже порядка 5–10 лет применяют ивабрадин в терапии идиопатической синусной тахикардии, у пациентов с ортостатической гипотензией, фибрилляцией предсердий.

С этой целью **на втором этапе** больные с АГ в сочетании с БА ($n = 91$) были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел на три группы для получения терапии. В первую группу (группа 1, или ИНД: индапамид ретард, 1,5 мг – Арифон ретард, Servier, Франция) вошли 27 пациентов с АГ в сочетании с БА, средний возраст $56,4 \pm 5,7$ года. Монотерапия планировалась только на старте лечения, если пациент не достигал целевого давления через 2–3 недели, к терапии мог быть добавлен сартан.

Группу 2 (ИНД/Д) составили 32 пациента, средний возраст $58,5 \pm 6,9$ года, которые на фоне индапамида ретард получали недигидропиридиновый антагонист кальция – дилтиазем ретард, 90 мг (Дилтиазем Ланнахер, Lannacher Heilmittel GmbH, Австрия). Доза исходно титровалась, изначально она составляла 90 мг в два приема, с постепенной коррекцией под контролем уровня АД и ЧСС. Средняя суточная доза дилтиазема ретард составила $168,0 \pm 18,5$ мг/сут.

В группу 3 (ИНД/ИВ) вошли 32 пациента, средний возраст $55,2 \pm 5,3$ года, которые получали индапамид ретард и ивабрадин (Кораксан, Servier, Франция). Начальная доза ивабрадина составила 2,5 мг два раза в сутки, с последующим увеличением дозы, средняя суточная доза ивабрадина составила $12,6 \pm 2,25$ мг/сут.

Пациенты, вошедшие в группы, исходно были сопоставимы по признакам ($p > 0,0,017$): возраст, факт курения, индекс массы тела (ИМТ), длительность заболевания, семейный анамнез, результаты опросника ACQ-5 и проводимое ранее лечение АГ и БА.

Наблюдение продолжалось в течение 24 недель с промежуточным контролем через 12 недель. На визитах оценивали комплайнс, «офисное» АД, ЧСС, динамику анкеты ACQ-5, ЭКГ, ФВД, ХМ-ЭКГ и показателей ЭХО-КС. Схематично дизайн исследования представлен на рис. 2.

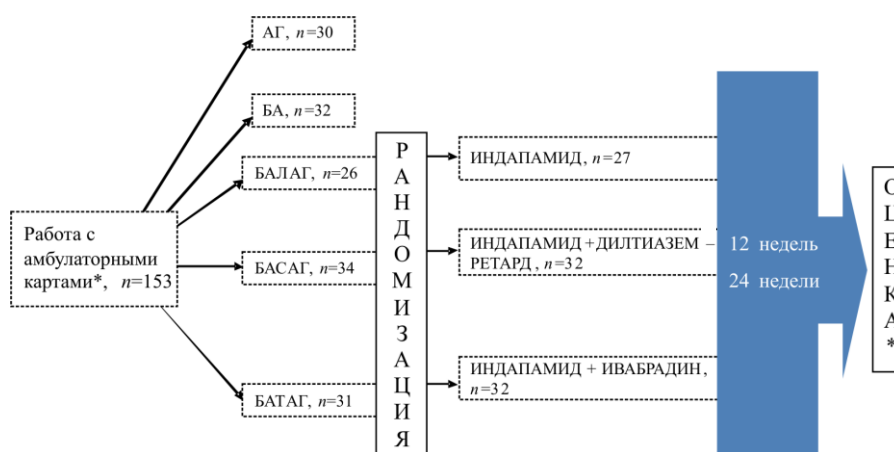


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Примечание: оценка* – осмотр, опросник ACQ-5, ЭКГ, ЭХО-КС, ХМ-ЭКГ, ФВД

Оценка контроля БА по опроснику ACQ-5 осуществлялась при каждом визите. Каждому из пунктов опросника присваивается значение по 7-балльной шкале (0 – хороший контроль, 6 – плохой контроль). Результат теста рассчитывался путем суммирования баллов по каждому из пунктов, затем полученное значение делилось на количество вопросов (5). Общий индекс может быть в пределах от 0 до 6. Неконтролируемое течение БА устанавливалось при результатах теста $> 1,5$. Максимально возможное количество баллов (6 баллов) свидетельствовало об отсутствии контроля БА. Чем меньше результат теста, тем лучше контроль симптомов БА. Хорошо контролируемая БА устанавливалась при показателях $\leq 0,75$.

Рентгенологическое исследование грудной клетки проводилось на диагностическом комплексе Siregraph CF фирмы Siemens.

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось на аппарате FUCUDA ST-93 и «Спирограф 1».

Пикфлоуметрия проводилась исходно и по ходу исследования пациентам с сопутствующей БА на аппарате Omron PFM-20. Измеренные значения заносились в график в специальные дневники, которые выдавались пациентам.

Методы исследования сердечно-сосудистой системы. При каждом визите измерялось АД посредством традиционной методики определения тонов Короткова с помощью стетофонендоскопа и сфигмоманометра.

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась в 12 отведениях на электрокардиографе Fukuda FX-73026-канальный по общепринятой методике, с последующей оценкой стандартных параметров.

24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) осуществлялось на аппарате GE SEER MC Marquette Medical System с обработкой результатов программой Software Version 2A. Учитывались субъективные ощущения пациента на основании дневника самонаблюдения.

Эхокардиоскопия (ЭХО-КС) велась на аппарате Acuson 128XP\10с (США).

Данные, полученные в результате исследования, обрабатывали с помощью методов вариативной статистики с применением программного статистического пакета Statistica 6.0. Выполнены сравнительный и корреляционный анализы, а также оценка мощности исследования. В представленной работе выборка пациентов с сочетанием АГ и БА различной степени тяжести, а также групп сравнения – больных с изолированной АГ и БА (всего 153 человека; в группах от 26 до 34 человек), достаточна для получения устойчивого и достоверного результата. Необходимое число единиц наблюдения для получения устойчивого результата при минимальной точности и достоверности составило для каждой группы в исследовании 16–25 ($K = 0,4; 0,5; p = 0,95$). Проверка параметров на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Описательные данные для количественных признаков с нормальным распределением представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), с ненормальным распределением в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [25; 75]$); для качественных признаков – абсолютная частота проявления признака (число обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Учитывая ненормальное распределение признаков, использовали непараметрические методики расчетов: в случае проведения множественного сравнения 3 групп и более применялся критерий Крускала–Уоллеса с поправкой Бонферрони. Достоверными считались различия при $p < 0,017$. При сравнении пяти групп p считался достоверным при результате $< 0,0127$. При обнаружении значимых межгрупповых различий проводился апостериорный (post-hoc) анализ, заключающийся в попарном сравнении групп с использованием критериев Дункана и Тьюки. Для оценки показателей в динамике применяли парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона. Для сравнения независимых выборок по качественным признакам использовался точный критерий Фишера. Для исследования связи двух признаков вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Силу корреляции оценивали в зависимости от значения коэффициента корреляции: $r \leq 0,25$ – слабая корреляция; $0,25 < r < 0,75$ – умеренная корреляция; $r \geq 0,75$ – сильная корреляция. Результаты статистической обработки данных визуализированы с помощью таблиц, графиков и диаграмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние БА на миокард многообразно и приводит к синдрому «взаимного отягощения», что и определяет особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных БА.

При сравнительном анализе уровня «офисного» ЧСС у больных группы АГ ($66,2 \pm 7,82$) выявлены различия с группой БАЛАГ ($74,8 \pm 7,27$) ($p = 0,0042$), БАСАГ ($76,2 \pm 7,62$) ($p = 0,005$), БАТАГ ($78,1 \pm 6,07$) ($p = 0,0012$) и даже с группой изолированной БА ($74,3 \pm 5,23$) ($p = 0,002$). Группа пациентов БА отличалась от БАТАГ ($p = 0,009$), были выявлены различия

между БАЛАГ и БАТАГ ($p = 0,0014$), а также между БАСАГ и всеми представленными группами: АГ ($p = 0,0001$), БА ($p = 0,0081$), БАЛАГ ($p = 0,009$), БАТАГ ($p = 0,0073$).

При анализе величины ЧСС у больных АГ в сочетании с БА отмечался рост данного показателя в зависимости от степени тяжести бронхообструктивного заболевания. Этот факт был подтвержден проведенным корреляционным анализом, при котором была выявлена обратная связь средней силы между показателями ЧСС и ОФВ₁ у пациентов с сочетанной патологией ($r = -0,58$, $p = 0,0046$).

В исследуемых группах «офисное» САД и ДАД были соизмеримы и достоверно не отличались в группах, где присутствовала АГ.

С целью проведения сравнительного анализа особенностей структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с АГ в сочетании с БА и контрольных групп была проведена ЭХО-КС, данные представлены в табл. 1.

Наибольшие различия в сравниваемых группах касались ЛЖ. В частности, ИММЛЖ, ОТСЛЖ, ТЗСЛЖ и ТМЖП в группах с сочетанной патологией нарастали по мере утяжеления степени БА. ИММЛЖ был достоверно больше во всех группах с АГ на фоне БА, по сравнению с группой БА: БА – $97,6 \pm 18,7$, БАЛАГ – $117,5 \pm 23,2$, $p = 0,004$, БАСАГ – $124,1 \pm 19,4$, $p = 0,001$, БАТАГ – $136,5 \pm 23,7$, $p = 0,0015$, ИММЛЖ в группе АГ был меньше аналогичных показателей в группах БАСАГ, $p = 0,003$, и БАТАГ, $p = 0,0014$, и больше, чем в группе БА, $p = 0,011$. При сравнении ИММЛЖ в группах БАТАГ и БАСАГ достоверность различий была значимой, $p = 0,002$, с БАЛАГ – $p = 0,0018$.

ТЗСЛЖ у пациентов с сочетанной патологией превышала аналогичный показатель группы БА – $0,93 \pm 0,21$ с достоверностью, в группах БАСАГ – $1,17 \pm 0,14$, $p = 0,004$, и БАТАГ – $1,28 \pm 0,24$, $p = 0,001$. В группе АГ ТЗСЛЖ – $1,08 \pm 0,19$, также отличалась от таковой в группе БА ($p = 0,005$). Разница была значимой при сравнении размера ТЗСЛЖ у пациентов групп БАТАГ и БАЛАГ – $0,96 \pm 0,14$, $p = 0,001$, и БАТАГ и БАСАГ, $p = 0,003$.

Оценена и проанализирована диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ), а также оценивались два показателя – отношение Е/А и ВИВРЛЖ. Е/А было значимо меньше, $p < 0,0127$, а ВИВРЛЖ – больше во всех группах с АГ на фоне БА по сравнению с группой БА и АГ без значимой сопутствующей патологии, $p < 0,0127$ (см. табл. 1).

Таблица 1 – Показатели ЭХО-КС в исследуемых группах

Величина	АГ ($n = 30$)	БА ($n = 32$)	БАЛАГ ($n = 26$)	БАСАГ ($n = 34$)	БАТАГ ($n = 31$)	p_{mg}
ЛП, см	$3,02 \pm 0,43$	$2,98 \pm 0,51$	$2,92 \pm 0,44\#$	$4,12 \pm 0,37^{*\wedge}$	$4,47 \pm 0,52^{*\wedge}$	0,0083
ПЖ, см	$3,64 \pm 0,36$	$4,1 \pm 0,47$	$3,8 \pm 0,36\#$	$5,2 \pm 0,27^{*\wedge}\#$	$7,15 \pm 0,41^{*\wedge}$	0,0024
ТЗСЛЖ, см	$1,08 \pm 0,19^*$	$0,93 \pm 0,21$	$0,96 \pm 0,14\#$	$1,17 \pm 0,14^{*\wedge}\#$	$1,28 \pm 0,24^{*\wedge}$	0,0092
ТМЖП, см	$0,98 \pm 0,21$	$0,91 \pm 0,13$	$0,98 \pm 0,17\#$	$1,12 \pm 0,13^{*\wedge}$	$1,15 \pm 0,23^{*\wedge}$	0,0057
ИММЛЖ, г/м ²	$116,1 \pm 19,3^*$	$97,6 \pm 18,7$	$117,5 \pm 23,2^*\#$	$124,1 \pm 19,4^{*\wedge}\#$	$136,5 \pm 23,7^{*\wedge}$	0,0015
ОТСЛЖ	$0,44 \pm 0,11$	$0,41 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,07\#$	$0,52 \pm 0,12^{*\wedge}$	$0,54 \pm 0,08^{*\wedge}$	0,0113
Е/А	$1,01 \pm 0,14$	$1,04 \pm 0,12$	$0,96 \pm 0,13\#$	$0,88 \pm 0,11^{*\wedge}$	$0,86 \pm 0,09^{*\wedge}$	0,0109
ВИВРЛЖ, мс	$103,5 \pm 12,3$	$97,2 \pm 12,5$	$108,4 \pm 16,8^*\#$	$113,7 \pm 18,3^{*\wedge}\#$	$120,3 \pm 21,1^{*\wedge}$	0,0004
СДЛА, мм рт. ст.	$18,7 \pm 3,81^*$	$23,1 \pm 4,34$	$21,1 \pm 4,17\#$	$23,3 \pm 3,21^{\wedge}\#$	$26,1 \pm 4,37^{*\wedge}$	0,0072
ФВ ЛЖ, %	$64,5 \pm 8,64$	$63,1 \pm 8,41$	$63,7 \pm 9,83$	$62,9 \pm 11,52$	$61,3 \pm 10,81$	0,637

Примечание: p_{mg} ($p_{multigroup}$) – критерий множественного межгруппового сравнения, межгрупповые различия считать здесь и далее достоверными при условии $p_{mg} < 0,0127$; * – достоверность различий с группой БА; ^ – достоверность отличий с группой АГ; # – достоверность отличий от группы БАТАГ.

Полученные данные указывают на повышение жесткости и ригидности миокарда пациентов с сочетанной патологией по сравнению с АГ и БА без значимой сопутствующей патологией.

При ЭХО-КС выявлено повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА), достоверно большее в группах с сердечно-сосудистой патологией, по сравнению с группой пациентов с АГ или БА. Причем по мере нарастания тяжести БА СДЛА также возрастало.

Установлено, что количество случаев ЛГ при изолированной АГ и БА достоверно меньше, чем при сочетании среднетяжелой и тяжелой БА на фоне АГ ($p < 0,0127$), что подтверждается взаимоотношающим влиянием сочетанной патологии (рис. 3).

Систолическая дисфункция не зарегистрирована ни в одной из групп данного исследования.

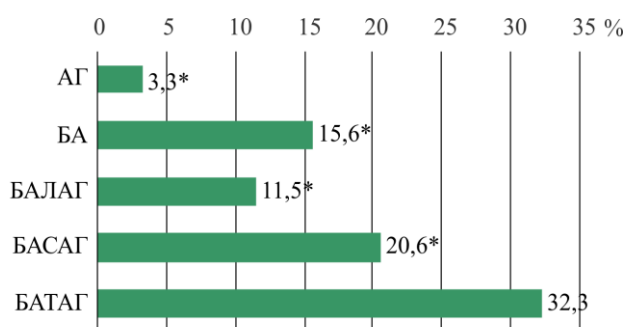


Рисунок 3 – Частота выявления легочной гипертензии

Примечание: * – различия с группой БАТАГ достоверны ($p < 0,0127$)

Изменения ПЖ у больных БА с АГ и без нее протекали сходно, с достоверно более неблагоприятной ситуацией при сочетанной патологии: так, число случаев гипертрофии ПЖ у пациентов с сочетанием БА и АГ повышалось по мере прогрессирования бронхообструктивного синдрома (рис. 4).

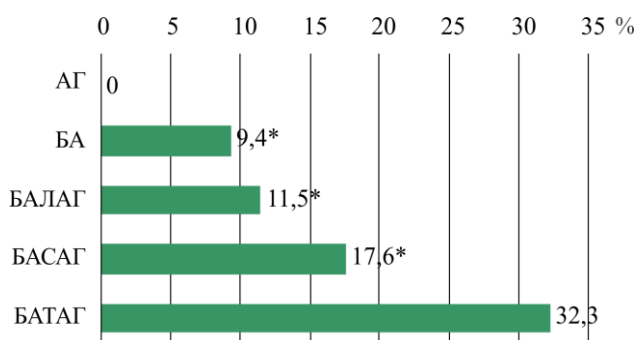


Рисунок 4 – Частота встречаемости гипертрофии ПЖ

Примечание: * – различия с группой БАТАГ достоверны ($p < 0,0127$)

Ремоделирование ЛЖ развивалось параллельно ПЖ, изменения структуры ЛЖ были различными в зависимости наличия или отсутствия сочетанной патологии (рис. 5).

В группах с сочетанной патологией по мере утяжеления степени выраженности бронхообструктивного синдрома удельный вес ремоделирования ЛЖ снижался, уступая место гипертрофии ЛЖ. Различия в группах были достоверны, $p < 0,0127$.

При проведении корреляционного анализа представленные заключения были подтверждены. Выявлена обратная, высокой степени зависимости связь между результатами

ИММЛЖ ($r = -0,77, p = 0,0051$), обратные, средней степени корреляционные связи между показателями ТМЖП ($r = -0,43, p = 0,011$), ТЗСЛЖ ($r = -0,56, p = 0,0024$), ВИВРЛЖ ($r = -0,62, p = 0,014$), ОТСЛЖ ($r = -0,48, p = 0,001$), ПЖ ($r = -0,68, p = 0,0112$); прямые, средней степени связи между отношением Е/А ($r = 0,59, p = 0,002$), СДЛА ($r = 0,38, p = 0,0072$) и ОФВ₁ у пациентов с сочетанной патологией.

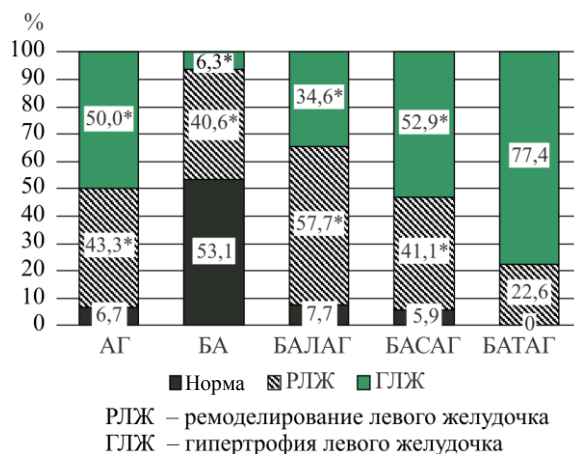


Рисунок 5 – Частота выявления ремоделирования и гипертрофии ЛЖ
Примечание: * – различия с группой БАТАГ достоверны ($p < 0,0127$)

По результатам ХМ-ЭКГ средняя суточная ЧСС составила в группе БА – $76,3 \pm 5,6$ уд./мин, в группе АГ – $70,1 \pm 5,9$ уд./мин, БАЛАГ – $74,6 \pm 6,8$ уд./мин, БАСАГ – $76,9 \pm 6,4$ уд./мин, БАТАГ – $78,7 \pm 6,6$ уд./мин.

При сравнении групп испытуемых выявлены достоверные отличия по ЧСС между АГ и БА ($p = 0,005$), между АГ и БАЛАГ ($p = 0,0045$), АГ и БАСАГ ($p = 0,0032$) и АГ и БАТАГ ($p = 0,0011$), а также между БАТАГ и БАЛАГ ($p = 0,0014$), БАТАГ и БАСАГ ($p = 0,0017$).

Частота регистрации эпизодов синусной тахикардии нарастала среди пациентов с сочетанной патологией по мере утяжеления БА (рис. 6).

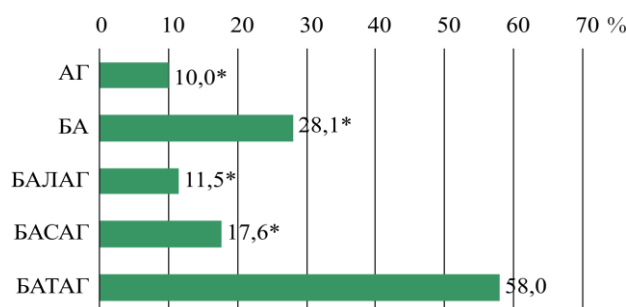


Рисунок 6 – Частота регистрации синусной тахикардии
Примечание: * – различия с группой БАТАГ достоверны ($p < 0,0127$)

Также установлено, что у пациентов с АГ в сочетании с БА чаще, чем при изолированной АГ, имеют место ЖЭС.

В группе БАЛАГ ЖЭС зарегистрированы в 6 (23,1 %) случаях. В группе БАСАГ – в 5 (14,7 %), при тяжелом течении БА – в 12 (38,7 %). Выявлены достоверные различия между группой БАТАГ и БА, $p = 0,004$, БАТАГ и АГ, $p = 0,0019$. При сравнении внутри групп, сочетанных по заболеваниям, по общему количеству ЖЭС обнаружены достоверные отличия между БАЛАГ и БАТАГ, $p = 0,008$, между БАСАГ и БАТАГ, $p = 0,011$.

При изучении НЖЭС выявлено значимое увеличение их частоты при нарастании степени тяжести БА. НЖЭС зафиксированы у 84 % больных БАТАГ, ЖЭС – в 38,7 %, преобладали ЖЭС 1-го класса, пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий зарегистрированы не были (рис. 7).

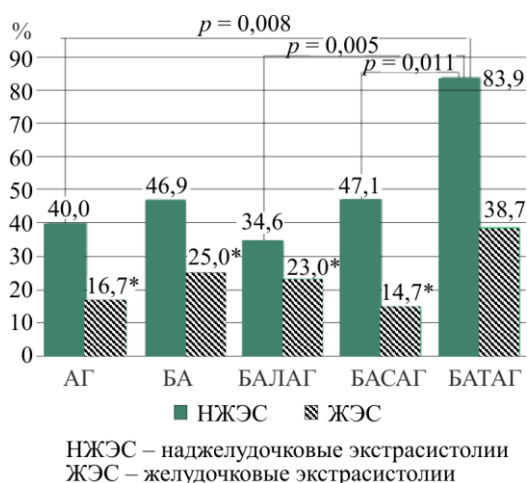


Рисунок 7 – Частота регистрации НЖЭС и ЖЭС

Примечание: * – различия с группой БАТАГ достоверны ($p < 0,0127$)

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что в нашем исследовании в структуре нарушений ритма у больных БА преобладают наджелудочковые нарушения ритма, причем с нарастанием степени БА увеличивается частота выявления данных нарушений ритма. По результатам статистической обработки данных была выявлена обратная, средней степени зависимости корреляционная связь между $ОФВ_1$ ($r = -0,61$, $p = 0,0084$); прямая, высокой степени зависимости связь между количеством доз сальбутамола, потребляемого в неделю ($r = 0,84$, $p = 0,0015$), и количеством регистрируемых НЖЭС.

В исследуемых группах был изучен уровень содержания в крови общего ХС (ОХС) и липопротеидов (ЛП). Так, содержание ОХС было достоверно выше у больных АГ с тяжелой БА. При сравнительном анализе уровня ХС ЛПНП в группах выявлено, что у пациентов БАТАГ данный показатель выше, чем в группе изолированной АГ и группы БАЛАГ: $p = 0,011$ и $p = 0,0123$ соответственно. При изучении уровня ЛПВП выявлено, что у пациентов группы БАТАГ данный показатель ниже, чем в группах АГ, БА и БАЛАГ: $p = 0,010$, $p = 0,006$ и $p = 0,011$ соответственно. ТГ у пациентов группы БАТАГ выше, чем в группах БАЛАГ и БА: $p = 0,010$, $p = 0,004$ соответственно.

Дислипидемия и гиперхолестеринемия у больных с сочетанием АГ и БА нарастали при прогрессировании степени БА (табл. 2).

Таблица 2 – Показатели липидного спектра у пациентов исследуемых групп

Показатель	АГ (n = 30)	БА (n = 32)	БАЛАГ (n = 26)	БАСАГ (n = 34)	БАТАГ (n = 31)	p_{mg}
ОХС, ммоль/л	$6,3 \pm 1,2^*$	$6,2 \pm 1,2^*$	$6,5 \pm 0,9^*$	$6,7 \pm 2,1^*$	$7,2 \pm 1,8$	0,005
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,4^*$	$1,2 \pm 0,4^*$	$1,13 \pm 0,4^*$	$1,1 \pm 0,5^*$	$1,0 \pm 0,6$	0,011
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,4 \pm 0,9^*$	$2,2 \pm 0,9^*$	$2,2 \pm 0,8^*$	$2,7 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,7$	0,009
ТГ, ммоль/л	$2,1 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,6^*$	$1,7 \pm 0,4^*$	$1,9 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,9$	0,010

Примечание: * – достоверность различий с группой БАТАГ ($p < 0,0127$).

Данный факт подтверждает выявленная обратная, средней силы корреляционная связь между уровнем ОХС ($r = -0,51, p = 0,0093$), ЛПНП ($r = -0,44, p = 0,0017$), ТГ ($r = -0,36, p = 0,011$); прямая средняя корреляционная зависимость между уровнем ЛПВП ($r = 0,67, p = 0,0052$) и ОФВ₁ у пациентов с сочетанием АГ и БА. Также выявлена прямая, слабая корреляционная связь между уровнем ОХС ($r = 0,18, p = 0,003$), ЛПНП ($r = 0,24, p = 0,016$); прямая, средней силы корреляционная зависимость между уровнем ТГ ($r = 0,33, p = 0,0071$); обратная, средней силы корреляционная зависимость между уровнем ЛПВП ($r = 0,67, p = 0,0052$) и количеством доз сальбутамола, потребляемого в неделю, у пациентов с сочетанной патологией. Результаты нашего исследования соотносятся с последними общемировыми тенденциями, согласно которым хроническое низкоинтенсивное воспаление, к которому относится БА, может лежать в основе гиперхолестеринемии, дислипидемии и способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза.

Второй этап исследования продолжался 24 недели с промежуточным контролем через 12 недель. На визитах оценивали комплайнс, «офисное» АД, ЧСС, динамику анкеты ASCQ-5, ЭКГ, ФВД, ХМ-ЭКГ и показателей ЭХО-КС.

Данный срок обоснован фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами изучаемых препаратов, позволяющими реализовать полный эффект, а также достаточным временным ресурсом для подбора оптимальных доз препаратов.

Пациенты групп были сопоставимы по исходным данным, $p > 0,017$ (табл. 3).

Таблица 3 – Характеристика пациентов, включенных во второй этап исследования ($n = 91$)

Показатель	Группа 1 (ИНД) ($n = 27$)	Группа 2 (ИНД/Д) ($n = 32$)	Группа 3 (ИНД/ИВ) ($n = 32$)	p_{mg}
Возраст, годы	$56,4 \pm 5,7$	$58,5 \pm 6,9$	$55,2 \pm 5,3$	0,164
Муж/жен	10/17	11/21	14/18	0,074/0,058
Стаж БА, годы Me[LQ;UQ]	13,9 [8,2;24,3]	12,1 [8,8;19,4]	15,5 [10,5;19,7]	0,189
Стаж АГ, годы Me[LQ;UQ]	10,8 [8,2;13,4]	11,3 [8,6;14,7]	11,1 [7,2;15,4]	0,234
САД, мм рт. ст.	$150,3 \pm 15,1$	$148,3 \pm 12,6$	$148,7 \pm 11,8$	0,612
ДАД, мм рт. ст.	$95,1 \pm 10,9$	$93,8 \pm 9,2$	$95,4 \pm 12,0$	0,347
ЧСС, уд/мин	$78,9 \pm 5,47$	$76,9 \pm 4,31$	$78,3 \pm 5,53$	0,217

Примечание: p_{mg} ($p_{multigroup}$) – критерий множественного межгруппового сравнения, межгрупповые различия считать здесь и далее достоверными при условии $p_{mg} < 0,017$.

У всех пациентов старались достичь целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст., пациенты вели ежедневный дневник АД и ЧСС.

Минимальный антигипертензивный эффект получен в группе 1 при сопоставлении с группой 2 и 3 как на 12-й, так и на 24-й неделе. Причем антигипертензивный эффект комбинации индапамид/дилтиазем реализовался быстрее. Через 12 недель в группе 2 наблюдалось снижение САД в среднем на $14,9 [8,1;20,7]$ %, что значимо отличалось от аналогичного показателя пациентов группы 1 – Δ САД $3,5 [1,7;5,2]$ % ($p_{1-2}=0,0001$) и группы 3 – Δ САД $10,5 [6,1;14,7]$ % ($p_{2-3} = 0,004$). Показатели Δ САД групп 3 и 1 также отличались ($p_{1-3} = 0,0031$). Результаты Δ ДАД на 12-й неделе в группе 2 (Δ ДАД $11,3 [8,1;14,7]$ %) были значимо лучше, чем результаты в группе 3 и в группе 1: Δ ДАД $8,8 [6,3;10,8]$ % ($p_{2-3} = 0,011$) и $2,7 [1,2;3,9]$ % ($p_{1-2} = 0,0015$) соответственно.

До начала исследования показатели утреннего систолического и диастолического АД в группах лечения не отличались, $p > 0,017$.

Однако через 24 недели терапии при сравнении Δ САД и Δ ДАД пациентов групп 2 и 3 результаты оказались сопоставимы. Так, в группе 2 наблюдалось снижение САД в среднем на 13,1 [11,5;15,2] %, в группе 3 Δ САД 15,2 [13,3;17,1] %, что значительно отличалось от аналогичного показателя пациентов группы 1 Δ САД 3,8 [2,4;4,6] %; соответственно $p_{1-2} = 0,0013$ и $p_{1-3} = 0,005$. В группе 2 наблюдалось снижение ДАД в среднем на 13,4 [11,8;14,3] %, в группе 3 – Δ ДАД 11,2 [10,1;12,8] %, что значительно отличалось от аналогичного показателя пациентов группы 1 – Δ ДАД 4,5 [3,4;5,6] %; $p_{1-2} = 0,0013$ и $p_{1-3} = 0,0024$ соответственно (рис. 8).

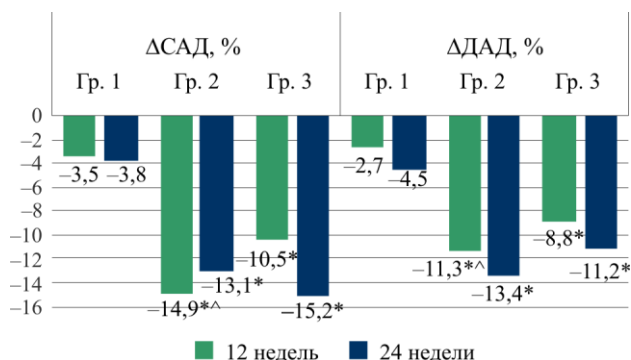


Рисунок 8 – Динамика АД у больных АГ в сочетании с БА на фоне лечения

Примечание: * – различия с группой 1 достоверны; ^ – различия с группой 3 достоверны ($p < 0,017$)

Динамики показателей ХМ-ЭКГ у пациентов с АГ в сочетании с БА на фоне лечения индапамидом в монотерапии через 12 и 24 недели ни по одному из представленных показателей выявлено не было.

В группах 2 и 3 на фоне терапии отмечалось достоверное снижение среднесуточной ЧСС, частоты регистрации ЖЭС, НЖЭС за сутки по сравнению с исходными данными ($p < 0,017$). Это сопровождалось улучшением клинического состояния, в частности, уменьшились жалобы на перебои в работе сердца. Данная динамика симптомов регистрировалась уже на 3–4-й день терапии и стабильно сохранялась к 12-й и 24-й неделе.

При сравнении показателей ЧСС через 12 недель между группами отмечено снижение среднесуточной ЧСС от исходного на $\Delta 15,6$ % на фоне приема индапамида и дилтиазема ретард, $\Delta 16,63$ % на фоне приема индапамида и ивабрадина. Показатели среднесуточной ЧСС групп 2 и 3 значительно отличались от таковых при приеме только индапамида, $p_{1-2} = 0,0061$ и $p_{1-3} = 0,004$. К 24-й неделе в группе 2 Δ ЧСС составила 16,13 % от исходного, в группе 3 – 15,41 % (табл. 4).

Таблица 4 – Сравнение среднесуточной ЧСС у больных с АГ в сочетании с БА на фоне лечения

Δ ЧСС, %	Группа 1 (ИНД) (n = 27)	Группа 2 (ИНД/Д) (n = 32)	Группа 3 (ИНД/ИВ) (n = 32)	p_{mg}
Через 12 недель, $Me[LQ;UQ]$	1,81 [0,7;2,8]	15,6 [11,8;18,3]*	16,63 [12,4;20,1]*	0,0018
Через 24 недели, $Me[LQ;UQ]$	1,49 [0,9;2,1]	16,13 [12,1;18,9]*	15,41 [10,7;18,4]*	0,0026

Примечание: * – различия с группой 1 достоверны ($p < 0,017$).

Количество НЖЭС через 24 недели на фоне приема дилтиазема ретард – уменьшилось на 91,0 %, а на терапии ивабрадином – на 78,9 %, изменения были значимы по сравнению с группой 1, $p_{1-2} = 0,0016$, $p_{1-3} = 0,0073$.

Через 24 недели количество ЖЭС на фоне терапии дилтиаземом ретард уменьшилось на $\Delta 70,9\%$, на терапии ивабрадином – на $75,2\%$, изменения были значимы в обеих группах при сопоставлении с группой 1, $p_{1-2} = 0,0028$, $p_{1-3} = 0,00011$ (рис. 9).

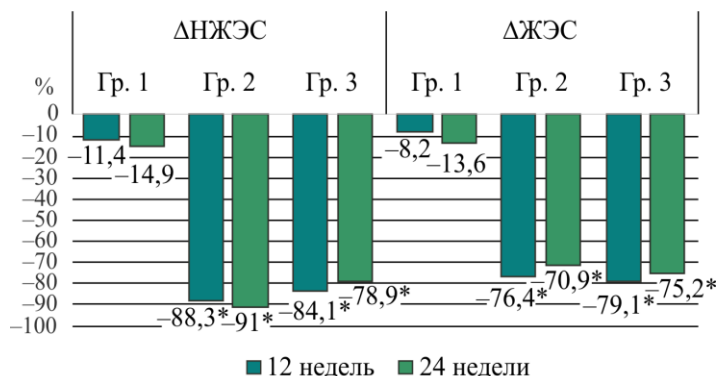


Рисунок 9 – Сравнительная динамика НРС у больных АГ и БА на фоне лечения
Примечание: * – различия с группой 1 достоверны ($p < 0,017$)

ЭХО-КС выполняли исходно, через 12 и 24 недели лечения. Типы ремоделирования ЛЖ и изменения в процессе наблюдения представлены на рис. 10.

Через 24 недели терапии в группах 2 и 3 достоверно увеличилось количество пациентов с нормальными размерами ЛЖ ($p > 0,017$), а доля пациентов с ГЛЖ сократилась.

При анализе гемодинамических показателей левых отделов сердца у больных группы 1 (ИНД) через 24 недели мы наблюдали достоверный регресс ряда параметров ЛЖ: ТМЖП ($p = 0,014$), ТЗСЛЖ ($p = 0,009$), ИММЛЖ ($p = 0,011$), ОТСЛЖ ($p = 0,016$).

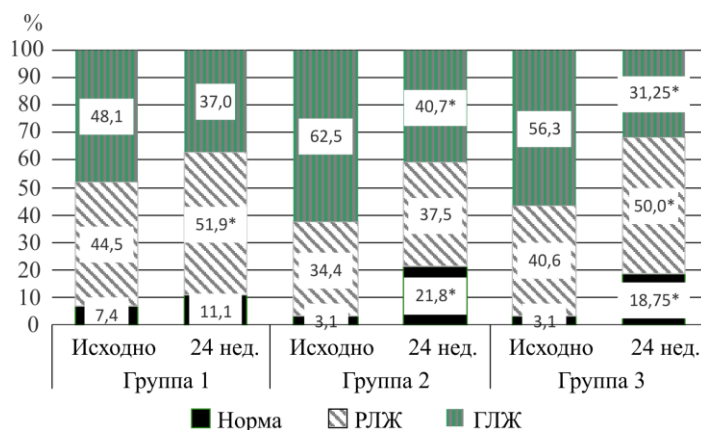


Рисунок 10 – Геометрия ЛЖ у больных АГ и БА на фоне лечения
Примечание: * – достоверность исходно и после лечения ($p < 0,017$)

У пациентов группы 2 (ИНД/Д) при сравнительной оценке геометрических и морфометрических показателей ЛЖ положительная тенденция в плане регресса ЛЖ наблюдалась нами уже к 12-й неделе терапии, но значимые результаты по всем изучаемым параметрам появились к 24-й неделе наблюдения: ТМЖП ($p = 0,01$), ТЗСЛЖ ($p = 0,002$), ИММЛЖ ($p = 0,015$), ОТСЛЖ ($p = 0,009$), ЛП ($p = 0,004$).

У пациентов группы 3 (ИНД/И) при сравнении геометрических и морфометрических показателей ЛЖ значимые результаты были уже к 12-й неделе терапии: ТМЖП ($p = 0,0024$), ТЗСЛ ($p = 0,013$), ИММЛЖ ($p = 0,007$), ОТСЛЖ ($p = 0,012$). К 24-й неделе терапии данная

группа показала еще более лучший регресс показателей ЛЖ и ЛП. Результат межгруппового сравнительного анализа левых отделов сердца через 12 и 24 недели терапии показал, что у пациентов группы 3 регресс геометрических и морфометрических показателей происходил быстрее. Пациенты этой группы уже к 12-й неделе имели значимые отличия от исходных данных, причем достоверно отличающиеся от показателей двух других групп, $p < 0,017$. Так, к 12-й неделе терапии между группами 1 и 3 выявлены следующие отличия результатов: по ТМЖП ($p = 0,0047$), ТЗСЛЖ ($p = 0,0014$), ИММЛЖ ($p = 0,010$), ОТСЛЖ ($p = 0,003$); между группами 2 и 3 значимые отличия были по данным: ТМЖП ($p = 0,001$), ТЗСЛЖ ($p = 0,0011$), ИММЛЖ ($p = 0,0056$). Через 24 недели после проведенной оценки выявлены отличия между показателями групп 1 и 3 по данным результатов ТМЖП ($p = 0,0052$), ТЗСЛЖ ($p = 0,001$), ИММЛЖ ($p = 0,0013$), ОТСЛЖ ($p = 0,0054$), ЛП ($p = 0,011$). Между группами 2 и 3 отличия были незначимы.

Изучен размер полости ПЖ в группах в динамике. К 12-й неделе его размеры уменьшились от исходных в группах 2 и 3 ($p = 0,012$, $p = 0,0084$). К 24-й неделе результаты продолжили изменяться в том же направлении, но только в группах 2 и 3 были достоверны: $p = 0,0081$, $p = 0,003$ соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии дилтиазема ретард и ивабрадина на процессы ремоделирования миокарда, регресс гипертрофии ЛЖ и уменьшение размеров полости ПЖ.

В результате регресса гипертрофии ЛЖ отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ во всех группах: результат проявлялся в разной степени и в разное время. В группе 1 наблюдалась тенденция без достоверности, в группе 2 – значимое улучшение Е/А и ВИВРЛЖ на 24-й неделе терапии, через 12 недель терапии была установлена лишь тенденция к их улучшению. При межгрупповом сравнении на 12-й неделе показатели диастолической функции (Е/А и ВИВРЛЖ) в группах 1 и 2 не отличались, через 24 недели различия были значимы, $p < 0,017$. В группе 3 достоверные изменения, свидетельствующие об улучшении диастолической функции, зарегистрированы к 12-й неделе. Результаты отличались от данных групп 1 и 2, $p < 0,017$.

Через 12 недель терапии у пациентов группы 3 достоверно снизилось СДЛА ($p = 0,001$), $\Delta\%$ СДЛА – 9,38 [5,26;13,32] %, причем результаты значимо отличались от данных СДЛА групп 1 и 2, $p = 0,001$ и $p = 0,0017$ соответственно. После анализа результатов через 24 недели в группе 3 среднее давление в легочной артерии продолжило снижаться $\Delta\%$ СДЛА – 10,03 [5,16;15,92] %, а в группе 2 $\Delta\%$ СДЛА соответствовало 9,45 [5,27;13,7] % и достигло достоверного снижения ($p = 0,007$), межгрупповое различие к 24-й неделе между группами 1 и 2 было достоверным, $p = 0,0023$, как и между группами 1 и 3 ($p = 0,005$).

Таким образом, проведенные исследования позволили оценить особенности ремоделирования миокарда у больных с сочетанием АГ и БА в зависимости от степени тяжести БА и оценить эффективность антигипертензивной терапии индапамидом в монотерапии и в сочетании с дилтиаземом ретард или ивабрадином с помощью данных ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ЭХО-КС.

Комбинированная терапия в большей степени способствовала регрессу ремоделирования ЛЖ и диастолической дисфункции, чем монотерапия. Известно, что положительный эффект пульсурежающих препаратов складывается как из гипотензивного, так и пульсурежающего эффектов и способствует снижению АД, а как следствие, регрессу ремоделирования ЛЖ и диастолической дисфункции. Это свидетельствует о том, что, вероятно, пациенты с АГ на фоне БА также нуждаются в определении оптимальной ЧСС.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с АГ на фоне бронхиальной астмы наблюдается увеличение ЧСС по мере нарастания тяжести БА.

2. У больных АГ в сочетании с БА по мере утяжеления БА нарастают нарушения геометрии сердца в виде гипертрофии ЛЖ, ПЖ, диастолической дисфункции ЛЖ, увеличения размеров ЛП и ПЖ, нарастания легочной гипертензии.

3. У испытуемых с АГ и сопутствующей БА возрастает частота нарушений ритма сердца, особенно наджелудочковой экстрасистолии и эпизодов синусовой тахикардии.

4. У пациентов с АГ на фоне БА тяжелой степени выше уровень ХС, ЛПНП и ТГ, ниже – ЛПВП.

5. Терапия индапамидом в комбинации с дилтиаземом или ивабрадином у пациентов с АГ на фоне БА позволяет добиться снижения ЧСС, АД, уменьшения количества НЖЭ, ЖЭ, эпизодов синусовой тахикардии и приводит к регрессу гипертрофии ЛЖ, улучшению диастолической функции ЛЖ, уменьшению полости ЛП, ПЖ, снижению СДЛА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При проведении диспансеризации рекомендуется применять ХМ-ЭКГ с целью ранней диагностики нарушений ритма сердца и возможной ишемии у больных АГ на фоне БА вне зависимости от степени тяжести бронхообструктивного синдрома.

Для ранней диагностики значимых структурно-функциональных изменений миокарда рекомендуется проводить ежегодное ЭХО-КС пациентам с сочетанием АГ и БА с бронхообструктивным синдромом средней и тяжелой степени.

Для коррекции структурно-функциональных изменений миокарда, для уменьшения ЧСС, а также для регрессии сердечных эктопий рекомендуется включать в комплексную терапию ивабрадин пациентам с АГ в сочетании с БА.

С целью кардиопротективного, антигипертензивного и пульсурежающего эффектов, а также регрессии сердечных эктопий рекомендуется включать в комплексную терапию дилтиазем ретард пациентам с АГ на фоне БА.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Одним из перспективных аспектов дальнейшей разработки темы может стать углубленный анализ качества жизни у пациентов с АГ на фоне БА, принимающих различные комбинации антигипертензивной терапии, а также изучение влияния многолетней антигипертензивной терапии на динамику состояния кардиореспираторной системы с обоснованием методов профилактики и лечения возможных осложнений.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Список статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК
Министерства образования и науки РФ*

1. **Одегова, А.А.** Особенности ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести в сочетании с артериальной гипертензией / А.А. Одегова, Е.И. Тарловская // Сердечная недостаточность. – 2016. – № 1. – С. 10–14.
2. Тарловская, Е.И. Оценка эффективности медикаментозной терапии в коррекции структурно-функциональных изменений сердечной мышцы у больных с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой / Е.И. Тарловская, **А.А. Одегова** // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 6. – С. 91–95.
3. **Одегова, А.А.** Влияние степени тяжести бронхиальной астмы на ремоделирование сердца у пациентов с артериальной гипертензией / А.А. Одегова, Е.И. Тарловская // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22 (2). – С. 84–91.
4. Тарловская, Е.И. Нарушения ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией и бронхиальной астмой в процессе лечения дилтиаземом или ивабрадином гипертензией / Е.И. Тарловская, **А.А. Одегова** // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 23 (1). – С. 74–82.

Публикации в других изданиях

1. Тарловская, Е.И. Изучение влияния бронхиальной астмы на структурно-функциональные показатели левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / Е.И. Тарловская, **А.А. Одегова** // Материалы международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов. – Пермь, 2015. – С. 29.
2. Тарловская, Е.И. Антиаритмическая эффективность ивабрадина у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и бронхиальной астмы / Е.И. Тарловская, **А.А. Одегова** // Тезисы XX Юбилейного международного кардиологического форума «Кардиология XXI века: наши успехи». – Н. Новгород, 2016. – С. 118.
3. Тарловская, Е.И. Изучение антигипертензивной эффективности медикаментозной терапии у больных с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией / Е.И. Тарловская, **А.А. Одегова** // Тезисы XX Юбилейного международного кардиологического форума «Кардиология XXI века: наши успехи». – Н. Новгород, 2016. – С. 121.
4. Тарловская, Е.И. Изучение особенностей ремоделирования сердца у больных с артериальной гипертензией на фоне бронхиальной астмы / Е.И. Тарловская, **А.А. Одегова** // Материалы международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов. – Н. Новгород, 2016. – С. 22.
5. Тарловская, Е.И. Изучение эффективности медикаментозной терапии ивабрадином у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой / Е.И. Тарловская, **А.А. Одегова** // Материалы V Конференции Юга России Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности». – Ростов-н/Д, 2016. – С. 105.
6. Тарловская, Е.И. Кардиопротективная эффективность ивабрадина у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и бронхиальной астмы / Е.И. Тарловская, **А.А. Одегова** //

Тезисы XX Юбилейного международного кардиологического форума «Кардиология XXI века: наши успехи». – Н. Новгород, 2016. – С. 115.

7. Tarlovskaya, E.I. Effects of asthma severity on remodeling of right ventricular in patients with arterial hypertension / E.I. Tarlovskaya, **A.A. Odegova** // Abstracts of the Congress Heart-Failure 2016. – Florence, 2016. – P. 149.

8. Tarlovskaya, E.I. Effects of asthma severity on left ventricle of cardiac remodeling in patients with arterial hypertension / E.I. Tarlovskaya, **A.A. Odegova** // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol 34, suppl. 2. – P. e 293.

9. Tarlovskaya, E.I. Effects of asthma severity on change of pressure of pulmonary artery in patients with arterial hypertension / E.I. Tarlovskaya, **A.A. Odegova** // Abstracts of the 84th EAS Congress. – Innsbruck, 2016. – P. 746.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	РЛЖ – ремоделирование левого желудочка
АД – артериальное давление	САД – систолическое артериальное давление
БА – бронхиальная астма	СДЛА – среднее давление в легочной артерии
ВИВРЛЖ – время изоволюметрического расслабления левого желудочка	ССС – сердечно-сосудистая система
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	ТГ – триглицериды
ДАД – диастолическое артериальное давление	ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ЖЭС – желудочковые экстрасистолы	ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ТСПЖ – толщина стенок правого желудочка
ЛГ – легочная гипертензия правого желудочка	ФВ – фракция выброса
ЛП – левое предсердие	ХМ-ЭКГ – 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	ЭХО-КС – эхокардиоскопия
НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы	Е/А – отношение максимальной скорости раннего (Е) наполнения ЛЖ к максимальной скорости позднего (А) наполнения ЛЖ
НРС – нарушения ритма сердца	ESH/ESC – European Society of Hypertension / European Society of Cardiology
ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка	GINA – Global Initiative for Asthma
ОХС – общий холестерин	
ПЖ – правый желудочек	