

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВОАСТМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Мошкина А. А., Зонов О. А., Зонова Ю. А.

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», Киров, Россия (610000, Киров ул. К. Маркса 112), e-mail: moshkinaaa@mail.ru

В последние годы отмечается увеличение удельного веса больных с сочетанием болезней органов дыхания и сердечно-сосудистой системы (ССС). Частота выявления артериальной гипертензии (АГ) у лиц с бронхиальной астмой (БА) в среднем составляет 34,3 %. Мы обследовали 93 пациента со среднетяжелой БА и АГ 1–2 степени тяжести. Оценивалось влияние различных вариантов базисной терапии БА и, в частности, влияние пролонгированных β_2 -адреномиметиков (β_2 -АМ), сальметерола и кленбутерола, в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) на течение АГ. Через 14 дней терапии, включающей симпатомиметики, уровень АД не повысился при сравнении с исходным, а выраженность бронхообструктивного синдрома была меньше, чем в группах, получавших только высокие дозы ИГКС. Через 1 месяц терапии тенденция к снижению АД сохранялась и имела умеренную прямую корреляционную связь с потребностью в короткодействующих β_2 -АМ. Таким образом, базисная терапия БА средней степени тяжести, включающая пролонгированные β_2 -АМ, не способствует утяжелению течения АГ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, артериальная гипертензия, β_2 -адреномиметики, ингаляционные глюкокортикостероиды.

COMPARATIVE EVALUATION AND ESTIMATION OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DIFFERENT SCHEMES OF ANTI-ASTHMATIC THERAPY FOR PATIENTS WITH A COMBINATION OF BRONCHIAL ASTHMA AND ARTERIAL HYPERTENSION

Moshkina A. A., Zonov O. A., Zonova Yu. A.

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Kirov State Medical Academy of the Health Care and Social Development Ministry of Russia", the city of Kirov, Russia (112, Karl Marx Street, Kirov, 610000), e-mail: moshkinaaa@mail.ru

For the past years, the number of patients with a combination of respiratory and cardiovascular diseases (CVD) has increased. The prevalence of arterial hypertension (AH) in patients with bronchial asthma (BA) is on average 34.3 %. 93 patients with BA of moderate severity and AH of 1 and 2 degrees of severity were studied. Influence of different options of basic therapy for BA, in particular influence of long-acting β_2 -adrenometrics salmeterol and clenbuterol in combination with inhaled glucocorticosteroids on the course of AH was evaluated and estimated. After the 14-day therapy including sympathomimetics, the level of arterial pressure (AP) did not increase in comparison with the initial AP, and bronchoobstructive syndrome was less evident than in the groups of patients who received only high doses of inhaled glucocorticosteroids. After 1-month therapy, the tendency to reduction of AP remained and had moderate direct correlation with the needs for short-acting β_2 -adrenometrics. Thus, the basic therapy for BA of moderate severity, that includes long-acting β_2 -adrenometrics, does not contribute to worsening of the course of AH.

Key words: bronchial asthma, arterial hypertension, long-acting β_2 -adrenometrics, inhaled glucocorticosteroids.

Ведение

Нозологическая синтропия остается очень важной для научной и практической медицины, поскольку изучение проявлений сочетанной патологии разных систем организма может способствовать раскрытию механизмов формирования болезней и разработке патогенетически обоснованной и безопасной терапии [1]. Это особенно актуально по отношению к широко распространенным и социально значимым заболеваниям, к которым относятся БА и АГ. Частота выявления АГ у лиц, с БА, в среднем составляет 34,3 % [1, 4].

При БА выделяют 3 типа системной АГ: АГ, возникшая до клинических проявлений, БА, проявившаяся одновременно с БА и, дебютировавшая после манифестации БА [3, 4].

Основными патогенетическими механизмами развития АГ у больных бронхолегочными заболеваниями (БЛЗ) являются: артериальная гипоксемия, гиперкапния, нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения, колебания внутригрудного давления вследствие бронхиальной обструкции [3].

Но существует и другая группа пациентов, у которых АГ развилась еще до манифестации БА. Как у таких пациентов длительная базисная терапия БА влияет на динамику АГ? Вопрос остается спорным до сих пор и в доступной нам современной российской и зарубежной научной литературе окончательного ответа на него не встретилось.

Подавляющее большинство авторов считают, что ввиду сосуществования двух патологий первичные изменения на уровне микроциркуляции, характерные для АГ, дополнительно могут усугубляться сопутствующей преходящей гипоксией, характерной для БА [3, 4]. Кроме того, использование симпатомиметиков, возможно, дополнительно оказывает нагрузку на систему микроциркуляции.

Известно, что выбор антигипертензивных препаратов для больных АГ с БА ограничен [2, 5, 6]. Базисными препаратами в лечении БА являются ИГКС [2]. В настоящее время достоверно доказано, что ИГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными средствами для лечения персистирующей БА [2]. Ингаляционные β_2 -АМ длительного действия не используются в качестве монотерапии БА, они входят в состав комбинированной терапии БА, что позволяет быстрее достигнуть контроля над БА у большего числа больных [1, 2]. Данные выводы были сделаны на работах по исследованию сальметерола в комбинации с беклометазоном дипропионатом (БМД). В 2005 году немецкий ученый Лифдах представил данные, где было доказано влияние ИГКС, как в средних, так и в максимальных дозах, на уменьшение кардиоваскулярного риска у больных с бронхиальной обструкцией [2, 6]. Но не встретилось данных о том, как они действуют на течение АГ в монотерапии или в комбинации с пролонгированными β_2 -АМ.

Наиболее важным в оценке влияния лекарственных препаратов являются те варианты БА, когда пациент должен принимать базисную терапию длительно. Интерес представляет изучение влияния лекарственной терапии при среднетяжелой БА, поскольку на данном этапе болезни патофизиологические процессы микроциркуляции будут еще обратимы. Допускается несколько вариантов базисной терапии БА средней степени тяжести [2], но в

современной научной литературе практически не встречается информации о том, каким образом каждая из них влияет на течение сопутствующей АГ.

Таким образом, несмотря на достаточное изучение ступенчатой терапии БА, неясным остается вопрос об особенностях лечения больных БА средней степени тяжести при сопутствующей АГ. Это и послужило поводом для проведения нами сравнительного исследования влияния на течение АГ у пациентов со среднетяжелой БА 3-х медикаментозных программ.

Цель работы: оценить эффективность и безопасность различных вариантов базисной терапии у пациентов с сочетанием среднетяжелой БА и АГ по динамике АД, бронхообструктивного синдрома.

Материалы и методы: обследовано 125 пациентов с БА средней степени тяжести в стадии частичной контролируемости на момент включения в исследование с сопутствующей АГ I–II ст. тяжести. Возраст больных составлял от 30 лет до 69 лет, в среднем – $45,63 \pm 17,4$ года. Из них 43 (33,6 %) – мужчины и 82 (66,4 %) – женщины.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA 2009). Диагноз АГ и степень повышения АД устанавливали на основании критериев, рекомендованных группой экспертов ВОЗ 2010. Время от начала манифестации АГ – $9,8 \pm 5,71$ года, бронхообструктивного синдрома – $11,64 \pm 7,53$ года.

Критерии включения больных в исследование: достоверный диагноз персистирующей БА средней степени тяжести в стадии частичной контролируемости, на момент включения в исследование с сопутствующей АГ 1–2 степени тяжести, с низким или средним риском сосудистых осложнений, не требующей на момент включения в исследование применения постоянной антигипертензивной терапии, отсутствие приема базисной терапии в течение 2 недель до начала лечения, информированное согласие пациента на проведение терапии.

Критерии исключения: пациенты моложе 30 лет и старше 69 лет, наличие сахарного диабета (СД), ИБС, нарушения ритма, синдром WPW, ХОБЛ, декомпенсированное хроническое легочное сердце, ДН III ст., острая недостаточность мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки в анамнезе, АГ 3 степени тяжести, необходимость постоянной антигипертензивной терапии, другие хронические заболевания в фазе обострения.

Исследуемые были разделены на 4 группы: три группы вмешательства и одна группа сравнения. В группу сравнения вошло 32 пациента с БА средней степени тяжести в стадии частичной контролируемости без значимой сопутствующей патологии, сопоставимых по полу, возрасту и стажу бронхообструктивного синдрома ($p > 0,05$) с больными с БА и АГ.

Распределение пациентов по группам вмешательства проводилось методом простой рандомизации (с помощью подбрасывания кубика). В ходе рандомизации сформированы 3 группы: группа 1 (n = 31) – группа пациентов, получающих в качестве базисной терапии БА ИГКС в средних дозах + ингаляционный β 2-АМ продленного действия сальметерол; группа 2 (n = 32) – получавших в качестве базисной терапии БА ИГКС в средних дозах + пероральный β 2-АМ продленного действия кленбутерол; 3 группа (n = 30) пациенты, получающие в качестве базисной терапии бронхиальной астмы ИГКС в высоких дозах; группу сравнения (n=32) составили пациенты с БА без значимой сопутствующей патологии. В группах вмешательства исходно не было статистически значимых различий среднего АД, офисного САД, среднесуточного САД, ЧСС, группы были сопоставимы по возрасту и полу $p > 0,05$, а также стажу бронхообструктивного синдрома (1 группа $-13,4 \pm 5,2$ года, 2 группа $-11,4 \pm 6,8$ года, 3 группа $-10,8 \pm 8,3$).

Кроме базисной терапии БА все пациенты получали β 2-АМ короткого действия «по требованию». Пациентам были даны рекомендации по поводу немедикаментозной терапии АД, изменению образа жизни и коррекции факторов риска (ФР). При необычно высоких цифрах АД и тахикардии в ходе исследования, с целью их купирования разрешался прием изоптина. При необходимости постоянного приема антигипертензивных средств пациент исключался из исследования.

Контроль динамики АД, бронхообструктивного синдрома, парциального давления кислорода проводился через 14 дней, 1 и 6 месяцев.

Исследование кислородного режима тканей (парциальное давление кислорода, pO_2) и скорости восстановления кровотока после регионарной ишемии (ишемическая проба) проводилось всем пациентам исходно и на каждом из этапов контроля терапии с помощью чрескожного датчика типа «CLARK» и транскутанного оксимонитора TCM-2 / «RADIOMETER», Дания/.

Исходно и в ходе исследования всем пациентам проводилась пикфлоуметрия с определением пикового экспираторного потока (ПЭП). График составлялся по принципу «зонности», на основании значения ПЭП, выраженного в процентах от наилучшего показателя индивида. Так же подсчитывалась пиковая суточная вариабельность (ПСВ) по формуле $(\max \text{ ПЭП} - \min \text{ ПЭП}) / (\max \text{ ПЭП} + \min \text{ ПЭП}) \cdot 2 \cdot 100 \%$.

Статистическая обработка показателей проводилась с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Достоверность различия средних значений показателей оценивалась с помощью t-критерия по Стьюденту, сравнение трех независимых групп осуществлялось методом Краскела-Уоллиса, корреляция – методом Спирмена.

Результаты и их обсуждение: в группах вмешательства исходно не было статистически значимых различий офисного САД (1 гр. – 144,2/-8,3, 2 гр. – 145,7+/-10,1 мм рт.ст., 3 гр. – 148,2+/-4,3), среднесуточного САД (1 гр. – 139,5+/-6,2, 2 гр. – 138,7+/-5,3 мм рт.ст., 3 гр. – 136,8+/-7,2), ЧСС (1 гр. – 78,4+/-6,2, 2 гр.-81,3+/-4,1 мм рт.ст., 3 гр. – 76,6+/-8,1), среднего АД (1 гр. – 128,4+/-7,4 мм рт.ст, 2 гр. – 127,1+/-7,8 мм рт.ст., 3 гр. – 130,6+/-8,2 мм рт.ст).

Исходно 90 % пациентов находились в желтой зоне контроля над астмой, утренние показатели ПЭП в исследуемых группах статистически не различались ($p>0,05$): в 1 гр. наблюдаемых ПЭП составлял 76,7+/- 9.1 % от наилучшего за последний год, во 2 гр. – ПЭП соответствовал – 75,4+/-8.2%, в 3 гр. ПЭП – 73,5+/-8,8 %, в гр. сравнения – 78.2+/-6,8 %. ПСВ во всех группах исходно не имела достоверных различий ($p>0,05$), в 1 гр. составляла – 28,7+/-9.3 %, во второй – 31,4+/-11.8 %, в третьей – 31,9+/-7,8 %.

Потребность в короткодействующем β 2-АМ на момент начала исследования в 1 гр. была 6,2+/-2,8 вдохов/сут., 2 гр. – 6,8+/- 3,4 вдохов/сут., 3 гр. – 6,1+/-3,7 вдохов/сут.

Через 14 дней терапии (промежуточный контроль) производилась оценка клинического состояния пациентов, потребности в короткодействующих β 2-АМ, показателей ПЭП, среднего АД и показателей кислородного режима тканей. У пациентов 1 и 2 гр. отмечалась тенденция по снижению показателей среднего АД, у пациентов 1 гр. – 124,7+/-5,2 мм рт.ст. ($p=0,8$), 2 гр. – 122,3+/-6,7 мм рт.ст. ($p=0,1$), а в 3 гр. не отмечалась подобной тенденции к снижению среднего АД 131,8+/-7,3 мм рт.ст., АД продолжало оставаться стабильно повышенным, что, возможно, связано с большей потребностью в коротких β 2-АМ в этой группе (таблица 1, график 1). Показатель ЧСС у исследуемых 1 гр. составлял – 83,7+/-9,2, 2 гр. – 84,1+/-11,3 мм рт.ст., 3 гр. – 74,6+/-8,5).

Таблица 1. Результаты среднего АД исходно и на фоне терапии

	1 гр. (n=31)	2 гр. (n=32)	3 гр. (n=30)	гр. сравнения (n=32)
Исходно, мм рт.ст.	128,4+/-7,4	127,1+/-8,1	130,6+/-8,6	110,4+/-5,3
14 дней, мм рт.ст.	124,7+/-5,2*	122,3+/-6,7*	131,8+/-7,3*	108,2+/-6,8*
30 дней, мм рт.ст.	116,8+/-3,7**	114,5+/-4,3**	116,1+/-3,5**	105,3+/-4,31**
6 мес., мм рт.ст.	111,3+/-4,6**	108,2+/-4,1**	107,5+/-7,2**	102,8+/-4,37**
Достоверность различий: * – $p>0,05$; ** – $p<0,01$				

Через 14 дней в 1 и 2 гр. под воздействием лечения достоверно увеличился показатель ПЭП – 80.3+/-4.34 % от наилучшего ($p=0,002$) и 84.6+/-4.88 % от наилучшего ($p=0,01$). У

пациентов 3 гр. отмечалась лишь тенденция к увеличению ПЭП до 76,2+/-5,33 % ($p>0.05$). При межгрупповом сравнении промежуточных результатов лечения достоверно 1 и 2 группы по приросту ПЭП не отличались ($p=0,4$) (таблица 2, график 2). Так же во всех группах была выявлена тенденция к снижению ПСВ, не имеющая достоверных межгрупповых различий ($p>0,05$), в 1 гр. – 25,2+/-7.8 %, во 2 гр. – 26,8+/-9.3 %, в 3 гр. – 29,8+/-9,1 %.

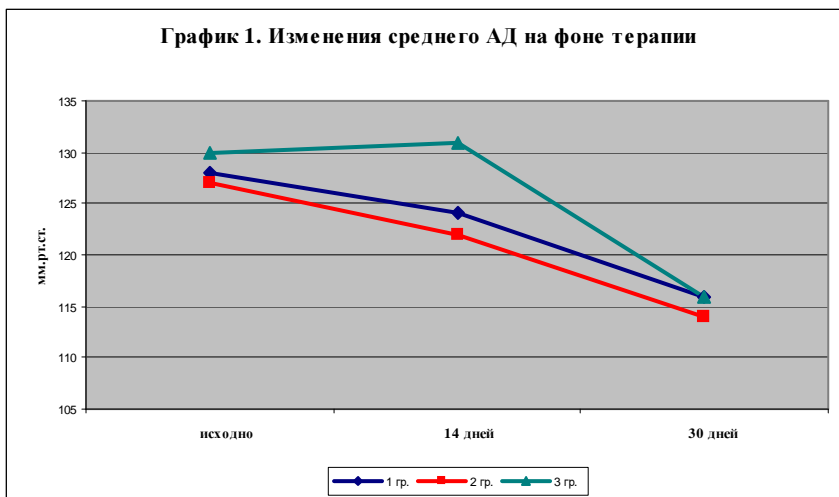
Таблица 2. Результаты ПЭП исходно и на фоне терапии

	1 гр. (n=31)	2 гр. (n=32)	3 гр. (n=30)	гр. сравнения (n=32)
Исходно, %	76.7+/- 9.1	75,4+/-8.2	73,5+/- -8,8	78.2+/-6.8
14 дней, %	81.3+/-4.34**	84.6+/-4.88**	76,2+/-5,33*	81,7+/-6,27*
30 дней, %	88.2+/-2.4**	90.4+/-4.1**	85.1+/-4.8**	91.8+/-7.3**
6 мес., %	93.2+/-5.4**	96.4+/-3.1**	98.1+/-7.8**	93.8+/-6.2**
Достоверность различий: * – $p>0.05$; ** – $p<0.01$				

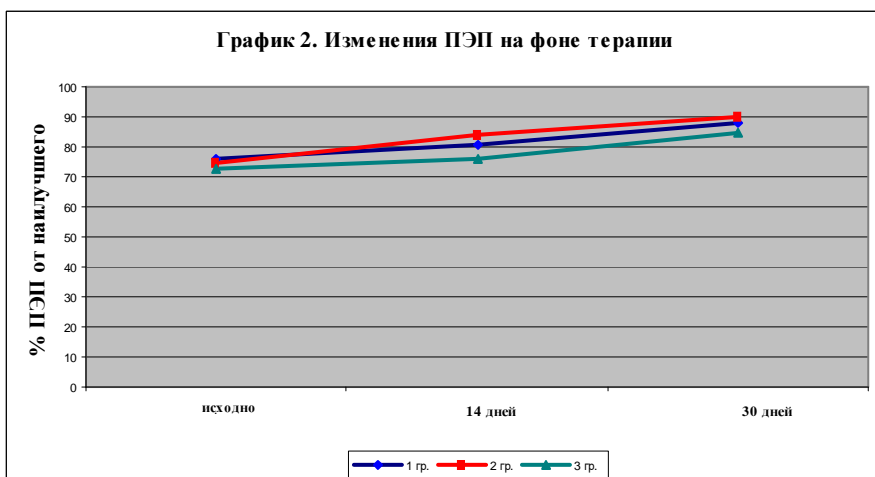
Потребность в короткодействующем β_2 -АМ через 14 дней терапии в 1 гр. составила 3,8+/-2,5 вдохов/сут., 2 гр. – 3,1+/- 2,8 вдохов/сут., 3 гр. – 6,8+/-3,1 вдохов/сут.

Базисная терапия БА в течение 14 дней сопровождалась достоверным приростом ПЭП и снижением в потребности коротких β_2 -АМ у пациентов, получавших схемы лечения, включавшие пролонгированные β_2 -АМ сальметерол или кленбутерол (гр. 1, гр. 2). В 3 гр. была выявлена тенденция к снижению ПЭП, потребность в короткодействующих β_2 -АМ продолжала оставаться приблизительно на том же уровне. При межгрупповом сравнении промежуточных результатов достоверно большим был прирост ПЭП у пациентов 2 гр. ($p=0.04$), по снижению потребности в коротком β_2 -АМ 1 и 2 гр. между собой не отличались. Показатели среднего АД имели тенденцию к снижению в группах пациентов, получавших пролонгированные β_2 -АМ. У тех пациентов, которые были на высоких дозах ИГКС, без пролонгированных β_2 -АМ, подобной тенденции не отмечалось.

При контрольном визите через 30 дней от начала лечения производилась повторная оценка состояния и эффективности лечения БА и АГ. Все пациенты отмечали значительное улучшение состояния по сравнению с исходными данными. У пациентов всех исследуемых групп под воздействием лечения показатель среднего АД снизился и составлял соответственно: в 1 гр. наблюдаемых – 116,8+/-6.4 мм рт.ст., во 2 гр. – 114,5+/-4,3 мм рт.ст., в 3 гр. – 116,1+/-7.5 мм рт.ст. с достоверным отличием от исходного ($p=0.001$), но без достоверной разницы при межгрупповом сравнении ($p>0.05$) (таблица 1, график 1). При этом ЧСС у исследуемых 1 гр. составляли – 78,2+/-11,2 уд. в мин, 2 гр. – 76,4+/-11,3 уд. в мин, 3 гр. – 72,9+/-6,8 уд. в мин.



Произошёл достоверный прирост ПЭП: в 1 гр. – до 88.2+/-2.4 % (p=0.01), во 2 гр. – до 90.4+/-4.1 % (p=0.001) и в 3 гр. – до 84.1+/-4.3 % (p=0.001) (таблица 2, график 2); выявлено достоверное (p=0.01) снижение ПСВ во всех трех группах, без межгрупповых различий (p>0,05), в 1 гр. – 15,8+/-4.8 %, во второй – 13,4+/-6.2 %, в третьей – 12,8+/-8,7 %; потребность в короткодействующем β2-АМ через 30 дней терапии в 1 гр. составила 0,8+/-0,5 вдохов/сут., 2 гр. – 0,5+/-0,2 вдохов/сут., 3 гр. – 0,8+/- 0,4 вдохов/сут. (таблица 2, график 2).



На фоне 30 дневной терапии у пациентов трех групп исследования при сравнении динамики среднего АД и ПЭП отмечена умеренная обратная корреляционная связь ($r_1 = - 0.424$, $r_2 = - 0.418$, $r_3 = - 0.510$) и прямая корреляция между динамикой среднего АД и потребностью в короткодействующих β2-АМ ($r_1 = 0,48$, $r_2 = 0,44$, $r_3 = 0,413$). Подобные корреляционные зависимости говорят об улучшении вентиляционно-перфузионных соотношений без значимого отрицательного воздействия на систему регуляции АД, при адекватно подобранной базисной терапии БА у пациентов с АГ, а снижение потребности в короткодействующем β2-АМ способствует снижению АД.

Выводы

1. Через 14 дней терапии, включающей пролонгированные β 2-АМ, уровень АД не повысился при сравнении с исходным, а выраженность бронхообструктивного синдрома была меньше, чем в группах, получавших только высокие дозы ИГКС.
2. Через 1 месяц терапии тенденция к снижению АД сохранялась и имела умеренную прямую корреляционную связь с потребностью в короткодействующих β 2-АМ.
3. Базисная терапия БА средней степени тяжести, включающая пролонгированные β 2-АМ, не способствует утяжелению течения АГ.

Список литературы

1. Бронхиальная астма / Под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина: В 2 т. – Т. 1. – М.: Агар, 2004. – 432 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2009. – 104 с., ил.
3. Гриппи М. А. Патофизиология легких. – М.: Восточная книжная компания, 1997. – 344 с., илл.
4. Жданов В. Ф., Козырев А. Г. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой – актуальная проблема // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – № 1. – С. 38-40.
5. Российские рекомендации (второй пересмотр) разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. – М.: Наука, 2010. – 344 с.
6. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2008; 25: 1105–1187.

Рецензенты:

Соловьев Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Кировская ГМА», г. Киров.

Немцов Борис Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кировская ГМА», г. Киров.