

Безопасность применения β -адреномиметиков разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями

Ю.А.Долгушева¹, О.Ю.Агапова², К.А.Зыков², И.Е.Чазова¹

¹Отдел гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а;

²Лаборатория пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Цель работы. Изучить безопасность применения ингаляционных β -адреномиметиков (β -АМ) разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с обструктивной патологией легких (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ – или бронхиальная астма – БА).

Материалы и методы. В исследование были включены 40 больных (22 мужчины и 18 женщин) в возрасте от 18 лет с АГ в сочетании с ХОБЛ или БА. В течение 3 мес пациентам проводилась терапия β -АМ разной длительности действия: 1-й месяц – больные получали сальбутамол, 2-й – формотерол, 3-й – индакатерол. Исходно, через неделю и в конце месяца лечения пациентам проводились: измерение клинического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), сатурации периферической крови, компьютерная спирометрия, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), определение уровня калия в крови. Исходно, через неделю приема β -АМ короткого действия (КДБА), длительного действия (ДДБА) и сверхдлительного действия (СДДБА), а также при завершении исследования пациентам были проведены суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ.

Результаты. Применение β -АМ в течение 3 мес не сопровождалось достоверным изменением клинического АД, ЧСС. У пациентов с АГ и ХОБЛ по данным СМАД на фоне терапии β -АМ в течение 3 мес определялось снижение уровня среднесуточного систолического АД (САД₂₄) по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Уровень среднесуточного диастолического АД (ДАД₂₄) на фоне лечения СДДБА ниже по сравнению с ДАД₂₄ при использовании КДБА и ДДБА ($p < 0,05$) в течение недели. У пациентов с АГ и БА применение β -АМ сопровождалось повышением САД₂₄ ($p < 0,05$). Ночное САД при использовании КДБА и СДДБА в течение недели было выше по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). В обеих группах отмечалось достоверное снижение уровня калия. В группе АГ и БА было выявлено три случая гипокалиемии.

Заключение. Применение β -АМ у пациентов с АГ и бронхообструктивными заболеваниями сопровождается изменением АД по данным СМАД и снижением уровня калия в крови, что требует дифференцированного подхода в назначении терапии β -АМ у пациентов с АГ и БА, а также АГ и ХОБЛ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, кардиореспираторная патология, β -адреномиметики.

✉ dol.85@mail.ru

Для цитирования: Долгушева Ю.А., Агапова О.Ю., Зыков К.А., Чазова И.Е. Безопасность применения β -адреномиметиков разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. Системные гипертензии. 2015; 1: 65–69.

Safety of beta-agonists with different duration of action in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive diseases

Yu.A.Dolgusheva¹, O.Yu.Agapova², K.A.Zykov², I.E.Chazova¹

¹A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

²Laboratory of pulmonology Research medical dental Institute, Moscow State Medical and Dental University named after A.I.Evdokimov of Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Objective. To examine the safety of beta-agonists (BA) with different duration of action in patients with arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or bronchial asthma (BA).

Materials and methods: 40 patients (22 – male, 18 – female) with AH and COPD and AH and asthma aged 18 years were enrolled and examined initially. At the next three month, patients were treated with 3 types of BA: at the 1st month – with salbutamol (SABA), at the 2nd – with formoterol (LABA), at the 3rd – with indacaterol (ULABA). Initially, after one week and at the end of each month blood pressure (BP) and heart rate (HR) on the visit, oxygen saturation of peripheral blood, computer spirometry, serum potassium in blood, electrocardiogram, were evaluate. Initially, after one week and at the end of three month of treatment with SABA, LABA and ULABA all patients underwent holter monitoring and ambulatory blood pressure 24-monitoring.

Results. Baseline, 1-month, 2-month, 3-month BP and HR levels on the visit were similar among all patients ($p = NS$). At the end of the 3rd month of treatment with BA different duration of action in patients with AH and COPD daily average systolic BP (SBP) was lowered than initially ($p < 0,05$), daily average diastolic BP (DBP) during treatment ULABA lower compared to DBP during treatment SABA ($p < 0,05$) and during treatment LABA for weeks ($p < 0,05$). On the contrary in patients with AH and asthma daily average SBP became increased than initially ($p < 0,05$), nightly average SBP during treatment SABA and ULABA for weeks higher compared to nightly average SBP initially. Treatment with BA caused significant serum potassium change in blood in both group. In patients with AH and asthma three patients had hypokalemia.

Conclusion. Treatment with BA in patients with AH and bronchoobstructive diseases accompanied by significantly changes BP and significantly decreased levels of serum potassium in the blood in both group. Our results suggested the need for a different treatment of patients with AH and COPD or asthma.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, cardiorespiratory pathology, beta-agonists.

✉ dol.85@mail.ru

For citation: Dolgusheva Y.A., Agapova O.Y., Zykov K.A., Chazova I.E. Safety of beta-agonists with different duration of action in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive diseases. Systemic Hypertension. 2015; 1: 65–69.

Сердечно-сосудистые и бронхообструктивные заболевания (БОЗ) в настоящее время занимают ведущие позиции по смертности как в Российской Федерации, так и в большинстве развитых стран [1]. По прогнозу ряда исследователей, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и БОЗ, несмотря на принимаемые меры по профилактике, будет увеличиваться. Высокая распространенность ССЗ и БОЗ способствует достаточно частой встречаемости сочетания у одного пациента ССЗ и заболеваний легких, увеличивающейся с возрастом. Одним из наиболее частых сочетаний данных патологий становятся артериальная гипертония (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [2]. Наличие этих двух патологических процессов у одного пациента приводит к формированию взаимного отягощения с соответствующими клиническими особенностями болезни, обуславливающими необходимость разработки новых подходов в ведении и терапии таких больных. В 2013 г. Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии и Российским респираторным обществом были созданы одни из первых рекомендаций по диагностике и лечению лиц с АГ и ХОБЛ [3]. Известно, что сочетанная патология затрудняет и ограничивает подбор терапии, связано это с влиянием кардиологических препаратов на состояние бронхолегочной системы и, соответственно, бронхорасширяющих препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС). Особенно это касается β -адреноблокаторов и β -адреномиметиков (β -АМ), которые обладают противоположным действием и осуществляют его через β -адренорецепторы (β -АР). β -АМ являются бронхолитическим компонентом основной терапии ХОБЛ [4] и применяются для симптоматического лечения пациентов с бронхиальной астмой (БА) [5] на фоне базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). В настоящее время имеется выраженный интерес к разработке новых препаратов длительного действия данной группы. Наибольшее внимание уделяют β -АМ сверхдлительного действия (СДДБА), которые, по данным литературы, отличаются своей высокой эффективностью и способствуют увеличению приверженности лечению за счет однократного использования в течение суток [6, 7]. Однако не менее важным свойством, чем эффективность β -АМ, является безопасность данной группы препаратов. По данным ряда авторов, применение β -АМ как короткого (КДБА), так и

длительного действия (ДДБА) может сопровождаться нежелательными явлениями (НЯ) со стороны ССС, в том числе увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышением артериального давления (АД), удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), снижением уровня калия. Изменения этих параметров повышает риски развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН), нарушений ритма сердца (НРС) и внезапной сердечной смерти (ВСС) [8]. По данным ретроспективного анализа, было выявлено увеличение числа сердечно-сосудистых осложнений – ССО (ИМ) более чем в 7 раз на фоне применения КДБА у пациентов с ССЗ. Причем особенно высокими оказались риски ССО у больных, которые впервые принимали β -АМ [9]. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по оценке побочного влияния β -АМ у лиц с бронхообструктивными заболеваниями также показал, что β -АМ повышают риск развития ИМ, аритмий и ВСС [8]. Таким образом, сам прием β -АМ может повышать риск развития ССО; ухудшение течения БОЗ может приводить к вероятности неконтрольного увеличения дозировок бронхолитических препаратов, что способствует дополнительному увеличению риска ССО. В исследованиях по безопасности β -АМ НЯ оценивали либо на здоровых добровольцах, либо у пациентов с заболеваниями легких без учета наличия ССЗ. Отдельных проспективных исследований, в которых бы формировалась когорта лиц с сочетанной кардиореспираторной патологией, не проводили, в связи с чем **целью** нашего исследования было изучить безопасность применения ингаляционных β -АМ разной длительности действия у пациентов с АГ в сочетании с обструктивной патологией легких (ХОБЛ или БА).

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных (22 мужчины и 18 женщин) в возрасте от 18 лет с АГ в сочетании с ХОБЛ II–III спирометрических классов или БА легкого/среднетяжелого течения. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Критериями исключения являлись: тяжелые ССЗ, такие как НРС высоких градаций, нестабильная стенокардия, СН II функционального класса и более (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA); инсульт, транзиторная ишемическая атака или ИМ менее чем за 6 мес до включения в исследование; симпто-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Параметры	Пациенты с АГ и ХОБЛ (n=19)	Пациенты с АГ и БА (n=21)	p
Средний возраст, лет	65,1±8,2	63±7,4	н/д
Пол, муж/жен	17 (42,5%)/2 (5%)	5 (12,5%)/16 (40%)	0,001
ИМТ, кг/м ²	28,1±5	31,3±5,1	н/д
Длительность АГ, годы	10,4±10,7	13±9,5	н/д
Длительность ХОБЛ, годы	4,7	-	-
Длительность БА, годы	-	11,9	-
АГ, средний риск, %	-	5	0,01
АГ, высокий риск, %	20	25	н/д
АГ, очень высокий риск, %	27,5	22,5	н/д
ИКЧ, годы	39,4	8,5	0,003
Наличие аллергии, %	10	30	0,02
Прием ИГКС, %	10	100	0,00
САД _{кл.} , мм рт. ст.	128,4±14,3	135±13	н/д
ДАД _{кл.} , мм рт. ст.	81,1±9,7	83±9,9	н/д
ЧСС _{кл.} , уд/мин	72,1±11,7	72,6±7,3	н/д

Примечание. * $p < 0,05$; ИМТ – индекс массы тела; ИКЧ – индекс курящего человека, данные представлены в виде $M \pm SD$ и абсолютного числа пациентов (процент от общего числа).

матическая АГ; обострение ХОБЛ/БА, потребовавшие госпитализации менее чем за 1 мес до включения в исследование; наличие острых воспалительных заболеваний или обострение хронических воспалительных заболеваний на момент включения; изменения базисной терапии БА в течение 3 мес; прием плановой терапии β -АМ последние 2 нед перед включением в исследование, а также любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании.

Были сформированы две группы. В 1-ю группу вошли 19 пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ. Во 2-ю – 21 больной АГ в сочетании с БА. Все больные амбулаторно наблюдались в течение 12 нед. После проведения 1-го визита обеими группами по клиническим показаниям был начат прием β -АМ: пациенты с АГ и ХОБЛ и лица с АГ и БА получили салбутамол по 2 ингаляции 3 раза в сутки (600 мкг/сут). Через месяц наблюдения был проведен очередной визит, во время которого больные были переведены на формотерол по 12 мкг каждые 12 ч (2 раза в день). Через месяц применения формотерола пациенты были переведены на индакатерол 150 мкг (1 раз в день). Лица с АГ и БА, также с АГ и ХОБЛ III–IV спирометрического класса весь период наблюдения находились на терапии ИГКС. На каждом визите в течение 12 нед наблюдения проводились: оценка состояния больных (сбор жалоб, физикальный осмотр, измерение АД, ЧСС, определение сатурации периферической крови), компьютерная спирометрия, регистрация ЭКГ, определение уровня калия в крови. Безопасность применения β -АМ у лиц с сочетанной кардиореспираторной патологией оценивалась по данным измерения АД и ЧСС на визитах, регистрации ЭКГ, определения уровня калия на каждом визите. Помимо этого, исходно через 1 нед приема β -АМ КДБА, ДДБА и СДДБА, а также при завершении исследования пациентам были проведены суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета компьютерных программ Statistika 7.0. В связи с тем что распределение полученных данных имело отклонения от нормального распределения, применялся непарный непараметрический критерий Манна–Уитни. Для определения эффективности и безопасности лечения между визитами внутри групп использовался парный критерий Уилкоксона. Двусторонний критерий Фишера использовался для анализа таблиц сопряженности 2x2. Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На фоне проводимого лечения разной длительности действия в течение 3 мес отрицательной динамики состояния пациентов в обеих группах не отмечалось. По результатам клинического измерения АД и ЧСС достоверной динамики при сравнении исходных значений с данными на терапии β -АМ не получено. В обеих группах по данным СМАД были обнаружены клинически и статистически значимые изменения среднесуточных и ночных значений АД на фоне терапии β -АМ. Так, в группе АГ и ХОБЛ на фоне терапии β -АМ (3-й месяц лечения пациенты получали СДДБА) в течение 3 мес отмечается снижение среднесуточного систолического АД (САД₂₄) на 3,9% (с 129 до 124 мм рт. ст.; $p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. Уровень среднесуточного диастолического АД (ДАД₂₄) на фоне лечения СДДБА ниже по сравнению с ДАД₂₄ при использовании КДБА на 4,5% (73,5 и 77 мм рт. ст.; $p < 0,05$ соответственно) и ДАД₂₄ при применении ДДБА в течение недели на 3,2% (с 73,5 до 76 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Тенденция к снижению АД по данным СМАД на фоне терапии β -АМ в течение 3 мес наблюдается также по результатам дневных и ночных измерений АД: снижение дневного САД (САД_{день}) на 4,2%, ночного САД (САД_{ночь}) – на 7%, ДАД_{день} – на 6,8%, ДАД_{ночь} – на 4%, ЧСС_{день} – на 7,7%, ЧСС_{ночь} – на 5% по сравнению с исходными показателями ($p > 0,05$). Динамика САД₂₄ в обеих группах представлена на рис. 1.

Рис. 1. Динамика САД₂₄.

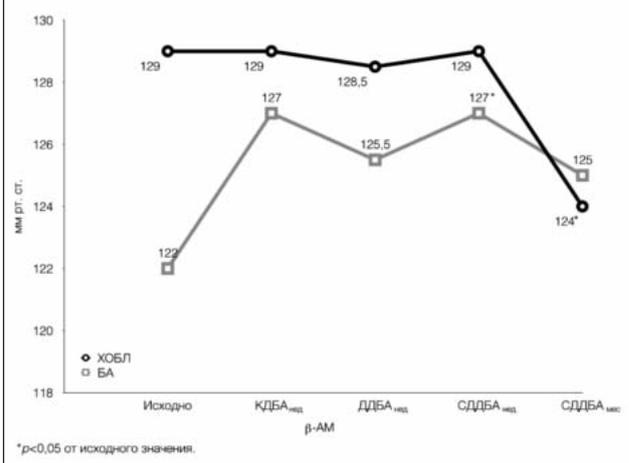
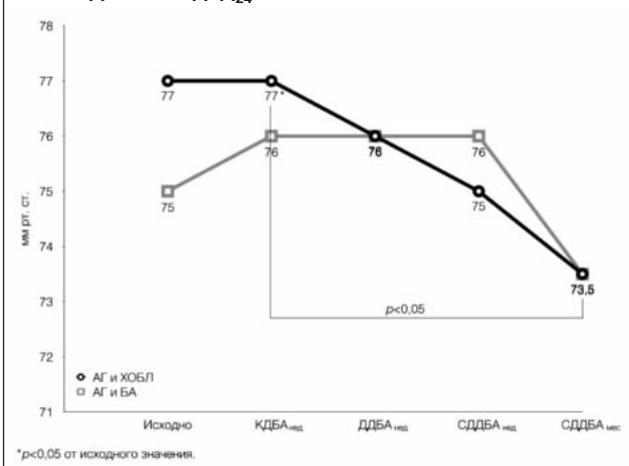


Рис. 2. Динамика ДАД₂₄.



При оценке динамики АД по данным СМАД у пациентов с АГ и БА выявлены: повышение САД₂₄ на 2,5% (с 122 до 127 мм рт. ст.; $p < 0,05$) на фоне лечения СДДБА; увеличение САД_{ночь} на 6,1% (с 114 до 121 мм рт. ст.; $p < 0,05$) и на 5,3% (с 114 до 120 мм рт. ст.; $p < 0,05$) при использовании КДБА и СДДБА в течение недели соответственно.

При терапии β -АМ в течение 3 мес наблюдалась тенденция к снижению ДАД₂₄, ДАД_{день} и ДАД_{ночь} (2; 4,3; 1,4% соответственно; $p > 0,05$). Динамика ДАД₂₄ у лиц с АГ и БОЗ представлена на рис. 2.

Таким образом, применение β -АМ в течение 3 мес приводит к разнонаправленной динамике со стороны САД в группе лиц с АГ и ХОБЛ, а также АГ и БА.

Анализ результатов ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) не выявил достоверной динамики ЧСС, наджелудочковой и желудочковой эктопической активности в обеих группах.

Для оценки безопасности применения β -АМ разной длительности действия лицам с сочетанной кардиореспираторной патологией на каждом визите проводился контроль уровня калия венозной крови. В табл. 2 представлена динамика уровня калия у пациентов с бронхообструктивной патологией.

За весь период наблюдения в группе АГ и ХОБЛ на фоне терапии β -АМ разной длительности действия уменьшения уровня калия ниже 3,5 ммоль/л, т.е. явления гипокалиемии, не наблюдалось. В группе АГ и БА были обнаружены случаи снижения уровня калия ниже 3,5 ммоль/л: при использовании КДБА в течение недели у 4,76% больных, СДДБА как в течение недели, так и в течение месяца у 4,76% пациентов.

В целом по группе АГ и ХОБЛ было выявлено достоверное снижение уровня калия при сравнении исходных по-

Таблица 2. Динамика уровня калия в группе АГ и ХОБЛ, а также АГ и БА

	Исходно	КДБА 1 нед	КДБА 1 мес	ДДБА 1 нед	ДДБА 1 мес	СДДБА 1 нед	СДДБА 1 мес
АГ и ХОБЛ	4,5 (4,3; 4,8)	4,2 (4; 4,4)*	4,20 (4,1; 4,4)*	4,4 (4,2; 4,7)	4,1 (3,9; 4,8)	4,2 (4,1; 4,4)*	4,5 (4,4; 4,6)
АГ и БА	4,4 (4,1; 4,8)	4,1 (3,8; 4,3)*	4,05 (3,8; 4,4)*	4,10 (3,9; 4,6)	4,3 (4,1; 4,6)	4,05 (3,9; 4,4)*	4,15 (3,7; 4,6)*

Примечание. Значения представлены в виде медианы 25 и 75%; *статистически достоверные отличия показателей от исходных данных ($p < 0,05$).

казателей с показателями на терапии КДБА, СДДБА в течение недели (на 6,67 и 7,78% соответственно), а также после месяца приема КДБА, ДДБА (на 7,78%; $p < 0,05$; и на 8,89%; $p > 0,05$ соответственно). Необходимо отметить, что на фоне терапии СДДБА в течение месяца уровень калия был сопоставим с исходным значением.

Сравнение динамики уровня калия в зависимости от длительности действия препарата показало, что калий ниже при применении КДБА в течение недели, чем при использовании как ДДБА в течение недели (4,2 ммоль/л vs 4,4 ммоль/л; $p < 0,05$), а также при применении СДДБА в течение месяца (4,2 ммоль/л vs 4,5 ммоль/л; $p < 0,05$). Уровень калия также ниже при использовании КДБА в течение месяца, чем при применении СДДБА в течение месяца (4,15 ммоль/л vs 4,5 ммоль/л; $p < 0,05$).

В группе АГ и БА при сравнении исходных показателей с показателями на терапии КДБА, СДДБА как в течение недели, так и в течение месяца отмечалось снижение уровня калия. Причем необходимо отметить, что использование КДБА в течение месяца приводило к более выраженному уменьшению уровня калия (на 7,95%; $p < 0,05$), чем при применении в течение недели (на 6,82%; $p < 0,05$). Использование СДДБА в течение недели приводило к более значительному снижению калия, чем при месяце применения (на 7,95%; $p < 0,05$; 5,68%; $p < 0,05$ соответственно). При сравнении уровня калия на терапии КДБА с калием на лечении ДДБА или СДДБА достоверных отличий не получено. При применении ДДБА в течение месяца уровень калия выше, чем на терапии СДДБА в течение недели ($p < 0,05$). Динамика уровня калия в группе АГ и ХОБЛ, а также АГ и БА представлена на рис. 3.

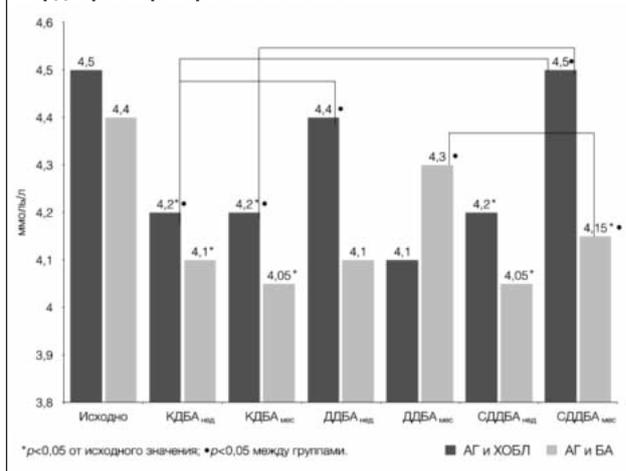
Обсуждение

Большая часть исследований, которые были посвящены β -АМ, изучали эффективность данной группы препаратов, оценивали внепочечные эффекты, в том числе НЯ со стороны ССС у пациентов с БОЗ. В нашем исследовании проведена оценка безопасности применения β -АМ разной длительности действия при последовательном назначении у лиц с АГ в сочетании с ХОБЛ или БА. Результаты проведенного исследования показали, что применение β -АМ различной длительности действия не сопровождалось достоверным изменением значений клинических САД (САД_{сут}), ДАД (ДАД_{сут}) и ЧСС (ЧСС_{сут}), что согласуется с данными литературы [10]. Так, в работе, изучающей влияние 12 мг формотерола в течение 2 нед на параметры АД у 10 пациентов с БА, было показано отсутствие статистически значимого изменения уровня как САД, так и ДАД [11].

Анализ данных СМАД у лиц с АГ в сочетании с ХОБЛ или БА в нашем исследовании показал разную реакцию со стороны АД на проводимую терапию β -АМ. В группе АГ и ХОБЛ было отмечено снижение уровня САД₂₄ и ДАД₂₄ к 3-му месяцу терапии β -АМ. Причем необходимо отметить, что последний из 3 мес пациенты получали препарат сверхдлительного действия. В группе АГ и БА применение КДБА и СДДБА в течение недели сопровождалось достоверным увеличением САД₂₄ и САД_{почв}. В настоящее время исследований, оценивающих динамику АД по данным СМАД у пациентов с АГ и БОЗ при последовательном назначении β -АМ разной длительности действия, не проводилось.

Оценка безопасности применения β -АМ в нашем исследовании проводилась также по динамике уровня калия в периферической крови. В группе АГ и ХОБЛ явления ги-

Рис. 3. Динамика уровня калия у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией.



покалиемии – снижение калия ниже 3,5 ммоль/л – не определялось. Однако было обнаружено достоверное уменьшение уровня калия в пределах референсных значений при использовании КДБА и СДДБА. Полученные нами результаты сопоставимы с данными ранее проведенных работ [12]. Так, длительное использование 150 мкг/сут СДДБА пациентами с ХОБЛ не приводило к достоверному снижению уровня калия менее 3,5 ммоль/л.

В группе АГ и БА у 3 больных в нашем исследовании наблюдалась гипокалиемия на фоне терапии СДДБА. Полученные данные совпадают с результатами многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, оценивающего безопасность индакатерола у 156 пациентов с БА [13]. В данной работе было отмечено уменьшение уровня калия ниже нормальных значений (3,5 ммоль/л) при приеме индакатерола 400 мг в 1-й день у 1 пациента (3,3 ммоль/л), на 14-й день использования также у 1 пациента (3,3 ммоль/л), на 28-й – у 2 пациентов (3,3 ммоль/л). Однако в целом по группе статистически значимого снижения уровня калия не было. Уменьшение уровня калия на фоне применения β -АМ разной длительности действия в нашем исследовании не повлияло на клиническое состояние пациентов, не вызвало достоверного изменения параметров ЭКГ, а также не сопровождалось возникновением тахикардии, потенциально опасных НРС, увеличением частоты возникновения желудочковых и наджелудочковых аритмий по данным проведенного ХМ ЭКГ. Клиническая значимость снижения уровня калия в нашей работе неоднозначна. Это связано с тем, что, с одной стороны, изменение уровня калия происходило в пределах нормальных значений (в группе АГ и ХОБЛ) и не сопровождалось каким-либо субъективным ухудшением самочувствия или изменениями по данным ЭКГ и ХМ ЭКГ; с другой – по данным литературы, склонность к гипокалиемии при использовании β -АМ может усугубляться при лечении сопутствующей патологии другими препаратами, включающими диуретики, ИГКС и т.д. В нашем исследовании достоверных отличий между группами по принимаемой мочегонной терапии не было. Все пациенты с АГ и БА находились на терапии ИГКС и 4 больных из группы АГ и ХОБЛ также получали лечение ИГКС. В течение исследования терапия больным не изменялась.

По результатам нашего исследования была обнаружена разнонаправленная динамика уровня АД; достоверной динамики ЧСС, эктопической активности, параметров ЭКГ не определялось. Применение β -АМ сопровождалось снижением уровня калия в крови. В работах, посвященных β -АМ, в том числе оценивающих НЯ со стороны ССС при их применении, описывают несколько механизмов, которые могут способствовать увеличению риска ССО. Данные механизмы основываются на взаимодействии β -АМ с β -АР. Препараты короткого, длительного и сверхдлительного действия различаются своей фармакологической структурой и, соответственно, фармакологическими характеристиками, в том числе селективностью и внутренней активностью. Одним из возможных механизмов развития НЯ со стороны ССС является отсутствие абсолютной селективности β -АМ и неравномерное распределение и соотношение β -АР в органах и тканях. Так, например, в правом предсердии расположено 50% β_1 -АР и 50% β_2 -АР, в легких – 27% β_1 -АР и 73% β_2 -АР [14]. В связи с этим применение селективных β -АМ, может стимулировать не только β_2 -АР, но и β_1 -АР, тем самым способствуя увеличению ЧСС, и, соответственно, повышать риск развития ССО. Другим механизмом, способствующим развитию НЯ со стороны ССС, может быть потеря чувствительности к препарату – десенситизация. Причина ее развития также находится на уровне β -АР, когда при многократном приеме β -АМ происходит стойкое снижение функциональной активности рецепторов преимущественно за счет уменьшения их количества/плотности на мембране клетки. Развитие десенситизации приводит к снижению эффективности действия препарата и, соответственно, необходимости увеличения его дозировки для достижения клинического эффекта. Увеличение дозы препарата приводит к повышению его концентрации в крови. Не связанный с β_2 -АР препарат может также взаимодействовать с β_1 -АР, тем самым способствуя формированию НЯ в виде повышения ЧСС, снижения калия. Причиной повышения ЧСС и снижения ДАД может также стать пря-

мая стимуляция β_2 -АР, которая способствует развитию вазодилатации, снижению периферического сопротивления и, соответственно, возникновению рефлекторной тахикардии [15]. Способность вызывать десенситизацию в той или иной степени присуща всем β -АМ.

Понимание клиницистом механизмов развития НЯ со стороны ССС при использовании β -АМ будет способствовать подбору наиболее безопасной схемы лечения БОЗ у пациента с ССЗ и контролю проводимой терапии не только со стороны БОЗ, но и со стороны динамики параметров ССЗ и уровня калия. В случае возникновения НЯ при использовании бронхолитической терапии клиницистом будет проведена своевременная коррекция бронхолитической терапии, в том числе уменьшение дозировок за счет применения комбинированной терапии.

Таким образом, полученные нами данные показывают, что назначение β -АМ разной длительности действия в течение месяца у пациентов с АГ и БОЗ в целом безопасно и сопровождается разнонаправленной динамикой АД у пациентов с АГ и ХОБЛ и лиц с АГ и БА. Применение β -АМ разной длительности действия в течение 1 мес не приводит к выраженному снижению уровня калия у пациентов с АГ и ХОБЛ и сопровождается случаями гипокалиемии в группе АГ и БА. Однако необходимо отметить, что наше исследование имело небольшую выборку и продолжительность, а также все пациенты находились в стабильном состоянии и регулярно принимали как кардиологическую, так и бронхолитическую терапию. По данным ретроспективных исследований, применение β -АМ пациентами как с кардиологической патологией, так и с БОЗ приводило к увеличению риска ССО [16, 17]. Таким образом, нельзя исключить, что более длительный прием β -АМ, вероятно, может способствовать более выраженному снижению уровня калия в крови у пациентов с АГ и ХОБЛ либо увеличению количества случаев развития гипокалиемии у лиц с АГ и БА, а также изменению параметров ССС, что требует проведения дальнейших более длительных исследований.

Литература/References

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2011; 2: 20–30. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Arterial'naya gipertenziya u patientsov s bronkhial'noi astmoi i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Klinitsist*. 2011; 2: 20–30. [in Russian]
- Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). *Системные гипертензии*. 2013; 1: 5–34. / Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A., Ratova L.G. The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases (Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society). *Systemic Hypertension*. 2013; 1: 5–34. [in Russian]
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Update Dec 2011.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update Dec 2011.
- Toy E, Beaulieu N, McHale J et al. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 2011; 105: 435–41.
- Breekveldt-Postma N, Koerselman J, Erkens J. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir Med* 2007; 101 (7): 1398–405.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309–21.
- Au DH, Rozenn N. The Risk of Myocardial Infarction Associated with Inhaled β -Adrenoceptor Agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 827–30.
- Dahl R. Efficacy of new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Involve. Thorax* 2010; 65: 473–9.
- Centanni S, Carlucci P, Santus P et al. Non-Pulmonary Effects Induced by the Addition of Formoterol to Budesonide Therapy in Patients with Mild or Moderate Persistent Asthma. *Respiration* 2000; 67: 60–4.
- Chapman KR, Rennard SI, Dogra A et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011; 140 (1): 68–75.
- Cuchalin AG, Tsoi AN, Richter K et al. Safety and tolerability of indacaterol in asthma: a randomized, placebo-controlled 28-day study. *Respir Med* 2007; 101: 2065–75.
- Mersham HJ. Overview of the effects of b-adrenergic receptor agonists on animal growth including mechanisms of action. *J Anim Sci* 1998; 76: 160–72.
- Teule GJ, Majid PA. Haemodynamic effects of terbutaline in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1980; 35: 536–42.
- Au DH, Udriș EM, Curtis JR. Association between chronic heart failure and inhaled b2-adrenoceptor agonists. *Am Heart J* 2004; 148 (5): 915–20.
- Au DH, Every NR, McDonnell MB. Association Between Inhaled β -Agonists and the Risk of Unstable Angina and Myocardial Infarction. *Chest* 2002; 121: 846–51.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгушева Юлия Александровна – мл. науч. сотр. отд. мониторинга и планирования научных программ Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: dol.85@mail.ru

Агапова Ольга Юрьевна – науч. сотр. лаб. пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, рук. лаб. пульмонологии Научно-исследовательского медико-стоматологического института ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК