

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРРАХИМОВА**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И. К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д 14.24.694

На правах рукописи

УДК: [616.24-002.2:612.019]-616-001.12[23.03] (043.3)

Мадемилов Маамед Жолдошбекович

**ОСТРАЯ ГОРНАЯ БОЛЕЗНЬ И ИЗМЕНЕНИЯ
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ
ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ПРЕБЫВАНИИ НА ВЫСОКОГОРЬЕ
И ПОДХОДЫ К ИХ ПРОФИЛАКТИКЕ**

Шифр: 14.01.25

Специальность: Пульмонология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д. м. н., профессор,

Сооронбаев Талантбек Маратбекович

Бишкек — 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБОСНОВАНИЕ АКТУАЛЬНОСТИ ТЕМЫ	13
1.1. Высокогорье и физиология	13
1.2. Острая горная болезнь	15
1.3. ХОБЛ и высокогорье	16
1.4. Методы профилактики ОГБ	23
1.5. Резюме	27
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Материалы и методы	29
2.1.1. Гипотеза	29
2.1.2. Цель исследования	29
2.1.3. Задачи исследования	29
2.1.4. Объект исследования	30
2.1.5. Критерии включения	30
2.1.6. Критерии исключения	30
2.2. Дизайн исследования	31
2.3. Основные методы исследования	33
2.4. Вмешательство	35
2.5. Определение первичного результата	37
2.6. Размер выборки	37
2.7. Рандомизация и ослепление	38
2.8. Анализ данных и статистика	38
2.9. Научная новизна исследования	39
2.10. Ожидаемые результаты	39
2.11. Практическая значимость и возможная область применения	40
2.12. Формы внедрения	40
2.13. Отбор участников исследования	40
2.13.1. Первичный отбор	40
2.13.2. Финальный отбор	42
2.14. Рандомизация и ослепление	43
2.15. Клинико-функциональная характеристика пациентов	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
3.1. Первичные результаты	47

3.1.1. Частота НБЭВ и ОГБ у больных.....	47
3.2. Вторичные результаты	52
3.2.1. Клинические и физиологические эффекты от приёма ацетазоламида	52
3.2.2. Оценка лёгочной гемодинамики.....	59
3.2.3. Нарушения дыхания во время сна	69
3.2.4. Кардиопульмональные нагрузочные тесты	71
3.2.5. Изменения на электрокардиограмме	81
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	89
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	90
Акт внедрения научно-исследовательских работ № 4.....	99

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

AMSc	—	церебральная оценка опросника экологических симптомов
CAT	—	оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test)
CO	—	сердечный выброс (cardiac output)
GOLD	—	Глобальная инициатива по ХОБЛ (Global initiative for Obstructive Lung Disease)
IATA	—	Международная ассоциация воздушного транспорта (International Air Transport Association)
ITT-анализ	—	анализ по назначенному лечению (intention-to-treat)
mMRC	—	модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований (Modified Medical Research Council)
NNT	—	число больных, которых необходимо лечить (также — ЧБНЛ) (number needed to treat)
NYHA	—	Классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association Functional Classification)
SD	—	стандартное отклонение (standard deviation)
STE	—	элевация сегмента ST
TAPSE	—	систолическая экскурсия в плоскости кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion)
TDI	—	тканевая доплерография (Tissue Doppler Imaging)
TIB	—	время в постели (time in bed)
TRPG	—	градиент давления трикуспидальной регургитации (tricuspid regurgitation peak gradient)
АД	—	артериальное давление
ВАШ	—	визуальная аналоговая шкала
ВООЛ	—	высокогорный острый отёк лёгких
ГЛВ	—	гипоксическая лёгочная вазоконстрикция
ДИ	—	доверительный интервал
ДЛА	—	давление в лёгочной артерии
ИМТ	—	индекс массы тела
КПНТ	—	кардиопульмональный нагрузочный тест
ЛГ	—	лёгочная гипертензия
ЛЖ	—	левый желудочек
ЛСС	—	лёгочное сосудистое сопротивление
МОТ	—	мышечная оксигенация тканей

МОК	—	минутный объём кровообращения
НБЭВ	—	неблагоприятные эффекты воздействия высокогорья
ОВОГМ	—	острый высокогорный отёк головного мозга
ОГБ	—	острая горная болезнь
ОР	—	отношение рисков
ОФВ ₁	—	объём форсированного выдоха за первую секунду
ПЖ	—	правый желудочек
ПК	—	постуральный контроль
САД	—	среднее артериальное давление
СН	—	сердечная недостаточность
СОАС	—	синдром обструктивного апноэ сна
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФЖЕЛ	—	форсированная жизненная ёмкость лёгких
ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЦОТ	—	церебральная оксигенация тканей
ЧБНЛ	—	число больных, которых необходимо лечить
ЧД	—	частота дыхания
ЧДО	—	частота дыхательного обмена
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ШЛЛ	—	шкала Лейк-Луиза
ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЭХОКГ	—	эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из главных проблем современной медицины, что связано с высокой распространённостью болезни, значительными расходами на лечение и реабилитацию, а также вызываемым ею частым снижением трудоспособности, увеличением инвалидизации и существенным влиянием на смертность населения. Проблема ХОБЛ особенно актуальна для высокогорных регионов мира. Так, пациенты с ХОБЛ могут быть особенно уязвимы к воздействию гипобарической высокогорной гипоксии во время подъёма на высокогорье или авиаперелётов.

Болезнь характеризуется хронической обструкцией дыхательных путей, которая обычно прогрессирует и связана с повышенным воспалительным ответом лёгких на действие патогенных частиц или газов, с хроническим ремоделированием и разрушением паренхимы лёгких. ХОБЛ часто ассоциируется с другими сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет, остеопороз, депрессия и рак лёгких, которые могут существенно ухудшить прогноз.

В соответствии с руководством «Глобальная инициатива GOLD по обструктивной болезни лёгких» для диагностики ХОБЛ требуется функциональный тест лёгких (спирометрия) с оценкой постбронходилатационных значений индекса Тиффно ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,7$). Среди основных последствий, которые ухудшают качество жизни пациентов с ХОБЛ, следует отметить чрезмерную одышку и ограничение физической активности из-за обструкции дыхательных путей, приводящей к гиперинфляции. Эмфизематозное разрушение лёгочной ткани и несоответствие лёгочной вентиляции / перфузии могут нарушать лёгочный газообмен и приводить к гипоксемии, а в итоге — к гиперкапнии и изменённому контролю дыхания, в частности во время сна с выраженной ночной гипоксемией и апноэ. Гипоксемия и ремоделирование лёгочной сосудистой системы могут повысить

сопротивление лёгочных сосудов и лёгочное давление, способствуя дальнейшему ограничению физической активности.

В настоящее время, благодаря усовершенствованным средствам передвижения, во многие высокогорные районы и города могут удобно добраться не только молодые, физически подготовленные путешественники, но и пожилые люди, менее подготовленные туристы и пациенты с кардиореспираторными заболеваниями. Кроме того, миллионы людей вынуждены подниматься на большие высоты в силу различных причин (трудовая деятельность, военная служба, занятия спортом, альпинизм и др.) или путешествовать при помощи авиаперелётов, подвергаясь воздействию гипобарической гипоксии.

Как известно, с увеличением высоты местности атмосферное давление падает и пропорционально этому уменьшается парциальное напряжение кислорода во вдыхаемом воздухе, что и определяет развитие кислородной недостаточности. Во многих населённых пунктах и туристических базах, расположенных на высоте 2500–3500 м над уровнем моря, атмосферное давление составляет 74–65% от уровня моря, а давление в салоне самолётов большой дальности соответствует давлению на высоте, эквивалентной 2438 м (8000 футов). Именно падение напряжения кислорода в атмосферном воздухе имеет решающее значение в мобилизации адаптивных физиологических реакций организма.

Из-за патофизиологических механизмов, описанных выше, проблема ХОБЛ особенно актуальна для высокогорных регионов мира, так как сочетание климатических, социальных и культурных факторов может оказывать значительное влияние на течение болезни как у коренных горцев, так и у лиц, временно пребывающих на высокогорье. У них могут возникнуть некоторые проблемы при пребывании на высокогорье из-за нарушений вентиляции и газообмена, регуляции дыхания, чрезмерного повышения давления в лёгочной артерии, уменьшения силы скелетной и дыхательной мускулатуры, а также метаболических и воспалительных реакций. В настоящее время эти

гипотетические механизмы, физиологические и клинические эффекты воздействия различных высот и степеней гипоксемии не изучены должным образом и в какой-то степени могут повлиять на благополучие и физическую работоспособность больных с ХОБЛ; проблемными также остаются вопросы прогнозирования для предупреждения серьёзных осложнений во время пребывания на высокогорье.

Острая горная болезнь (ОГБ) является наиболее распространённой патологией, которая развивается при кратковременном пребывании на высокогорье. Около 50% жителей низкогорья при быстром подъёме на высоту >3000 м над уровнем моря страдают от острой горной болезни, которая проявляется головной болью, потерей аппетита, слабостью, утомляемостью и бессонницей. Было высказано предположение, что тяжёлая, нелеченая ОГБ может прогрессировать до острого высокогорного отёка головного мозга (ОВОГМ), характеризующегося сильной головной болью, атаксией, потерей сознания и в итоге смертью. Высокогорный острый отёк лёгких (ВООЛ) — ещё одна тяжёлая форма острого высокогорного заболевания, возникающая у восприимчивых людей, проявляющаяся чрезмерной гипоксической лёгочной вазоконстрикцией после быстрого подъёма на высоту >3000 м. Основными симптомами являются одышка, кашель, ограничение физической активности и тяжёлая гипоксемия, которые могут быть опасны для жизни. При развитии ОГБ необходимо осуществить спуск пациента на более низкие высоты, обеспечить дополнительным кислородом и лекарственными препаратами.

Остаются неразработанными вопросы профилактики ОГБ, обострений и других осложнений у больных с ХОБЛ при кратковременной адаптации к условиям высокогорья. При этом следует отметить, что у многих пациентов с ХОБЛ нарушается функция лёгких и обмен газов, развивается гипоксемия и, как следствие, лёгочная гипертензия с кардиальными и другими осложнениями. Таким образом, такие пациенты наиболее чувствительны к высоте и воздействиям неблагоприятных факторов высокогорья, потому что в начальную фазу адаптации особенно выраженно реагирует лёгочная

циркуляция и гемическая система. Вот почему важнейшей задачей является сохранение и поддержание здоровья у лиц, поднимающихся на высокогорье, в том числе у больных с ХОБЛ.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Данная диссертационная работа была выполнена в рамках научно-исследовательской работы отделения пульмонологии и аллергологии с блоком интенсивной пульмонологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова.

Цель и задачи исследования. Основной целью исследования было изучить частоту развития острой горной болезни, неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья (НБЭВ) и другие патологические состояния, вызванные кратковременным пребыванием в условиях высокогорья у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких, а также разработка подходов к их профилактике с использованием ацетазоламида.

Задачи исследования:

1. Изучить предикторы развития, частоту острой горной болезни и других патологических состояний у больных с ХОБЛ при кратковременной адаптации к условиям высокогорья.
2. Исследовать изменения лёгочной гемодинамики и функции лёгких у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья.
3. Исследовать клинические и физиологические эффекты от приёма ацетазоламида для профилактики острой горной болезни и других осложнений у больных с ХОБЛ, вызванных кратковременным пребыванием в условиях высокогорья.

Объект исследования. В исследовании приняли участие 180 больных с ХОБЛ, проживающих в условиях низкогорья (<760 м).

Дизайн исследования. Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное исследование по оценке эффективности ацетазоламида для профилактики и лечения ОГБ и других нежелательных проявлений, обусловленных высокогорьем, у больных с ХОБЛ (ОФВ₁ 40–80% от должного, SpO₂ ≥ 92%, PaCO₂ < 5,5 кПа на высоте 750 м), живущих в условиях низкогогорья (800 м).

Научная новизна полученных результатов. Результаты исследования позволят разработать новые подходы к профилактике неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья у больных хронической обструктивной болезнью лёгких с приёмом ацетазоламида при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Разработка методов профилактики, лечения ОГБ и других осложнений у больных с ХОБЛ с использованием ацетазоламида при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье.
2. Результаты данных о клинических последствиях влияния высокогорной гипоксии при кратковременном пребывании в условиях высокогорья, включающие оценку качества жизни, физической работоспособности, нарушений дыхания во время сна и деятельности сердечно-сосудистой системы, могут служить научной основой для улучшения клинической практики и ведения больных с ХОБЛ при планировании поездок в высокогорные регионы и авиаперелётов.

Экономическая значимость полученных результатов. Повышение качества жизни путём внедрения новых подходов профилактики и лечения ОГБ и других осложнений у больных с ХОБЛ при кратковременном подъёме на большие высоты с использованием ацетазоламида позволит снизить экономический и социальный ущерб в условиях Кыргызской Республики.

Основные положения, выносимые на защиту. Предикторами развития ОГБ и НБЭВ являются пол (женщины имеют более высокий риск, ОР 1.68, 95% ДИ 1.03-2.77), возраст (у пожилых по сравнению с молодыми (ОР/г 1,03; 95% ДИ

1,01–1,06)) и показатель ОФВ1 (с более низким ОФВ1 по сравнению с участниками с более высоким (ОР / % от должного ОФВ1, 0,98; 95% ДИ 0,97–1,00)). Проявления ОГБ и НБЭВ отмечались у 3 из 4 пациентов (76%) с ХОБЛ II–III степени при подъеме и кратковременной адаптации к высокогорью. Важно отметить, что ацетазоламид снизил риск развития ОГБ и НБЭВ почти наполовину (49%).

У пациентов с ХОБЛ при подъёме на высоту 3100 м в группе плацебо наблюдались изменения в лёгочной гемодинамике и функции лёгких. В частности, было отмечено увеличение градиента давления трикуспидальной регургитации и систолического давления в лёгочной артерии. Спирометрические показатели, такие как ОФВ1 и ФЖЕЛ, также были увеличены, что может быть связано с адаптационными механизмами организма к условиям гипоксии.

Применение ацетазоламида у пациентов с ХОБЛ при подъёме на высоту 3100 м значительно уменьшило градиент давления трикуспидальной регургитации и систолическое давление в лёгочной артерии. Кроме того, ацетазоламид улучшил показатели насыщения кислородом (SpO₂) и снизил частоту ночной гипоксемии, что способствовало улучшению субъективного качества сна. Профилактическая терапия ацетазоламидом снижает проявления ОГБ и НБЭВ и может служить в качестве первой меры профилактики у пациентов с ХОБЛ, путешествующих на высокогорье, для снижения риска эвакуации, медикаментозного лечения или риска для здоровья.

Личный вклад соискателя. Автором диссертации проведён информационный поиск, собран клинический материал, проведена статистическая обработка результатов, дана их интерпретация, сделаны выводы, написаны статьи, освоены методы проведения и интерпретации результатов использованных исследований.

Апробация результатов диссертации. Материалы работы были представлены на симпозиуме Cardio-pulmonary acclimatization and adaptation to highaltitude: from physiology to clinical practice — в устном докладе (г. Чолпон-Ата, Кыргызстан, 2016); XII Европейском респираторном конгрессе —

в постерном докладе (г. Мадрид, Испания, 2019); IX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания и аллергии — в устном докладе (г. Бишкек, Кыргызстан, 2019); XII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания и аллергии и II Международном кыргызско-швейцарском высокогорном медицинском и исследовательском симпозиуме — в устном докладе (г. Нарын, Кыргызстан, 2021).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано шесть научных работ в рецензируемых международных медицинских журналах, индексируемых в базе данных Web of science.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения и трёх глав («Обоснование актуальности темы», «Методология и методы исследования», «Результаты собственных исследований»), а также выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 101 источник (иностранные авторы). Работа проиллюстрирована 17 таблицами, 13 рисунками и диаграммами.

ГЛАВА 1. ОБОСНОВАНИЕ АКТУАЛЬНОСТИ ТЕМЫ

1.1. Высокогорье и физиология

Многие сёла, города и туристические курорты расположены на умеренных высотах 1000–2000 м над уровнем моря, а в ряде стран Америки и Азии, включая Кыргызстан, крупные населённые пункты расположены на ещё больших высотах, вплоть до 4300 м [1]. В настоящее время, благодаря усовершенствованным средствам передвижения, во многие высокогорные районы и города могут удобно добраться не только молодые, физически подготовленные путешественники, но и пожилые люди, менее подготовленные туристы и пациенты с кардиореспираторными заболеваниями [2]. Кроме того, миллионы людей вынуждены подниматься на большие высоты в силу различных причин (трудовая деятельность, военная служба, занятия спортом, альпинизм и др.) или путешествовать при помощи авиаперелётов, подвергаясь воздействию гипобарической гипоксии. Так, по данным Международной ассоциации воздушного транспорта (IATA), 3,568 млрд человек совершили авиаперелёты, в 2017 году было зарегистрировано 4,1 млрд пассажиров, в 2018 году — до 4,4 млрд, а в 2019 году это число увеличилось до 4,5 млрд пассажиров [3], и можно предположить присутствие среди них значительного числа больных с респираторными заболеваниями. Несмотря на то что неизвестна частота чрезвычайных ситуаций, случившихся во время полёта, анализ событий во время полёта в пяти авиакомпаниях на протяжении трёх лет показал, что 12% из 11 920 чрезвычайных ситуаций в полёте, о которых сообщили члены экипажа, были из-за респираторных симптомов, предположительно на почве ХОБЛ [4].

Как известно, с увеличением высоты местности атмосферное давление падает и пропорционально этому уменьшается парциальное напряжение кислорода во вдыхаемом воздухе [5], что и определяет развитие кислородной недостаточности. Во многих населённых пунктах и туристических базах, расположенных на высоте 2500–3500 м над уровнем моря, атмосферное давление составляет 74–65% от уровня моря, а давление в салоне самолётов

большой дальности соответствует давлению на высоте, эквивалентной 2438 м (8000 футов) [1]. Именно падение напряжения кислорода в атмосферном воздухе имеет решающее значение в мобилизации адаптивных физиологических реакций организма. Поскольку от содержания кислорода зависит течение всех жизненных процессов, особый интерес представляют данные о степени падения парциального давления кислорода в артериальной крови у больных с ХОБЛ по мере нарастания высоты местности и физиологический ответ организма.

Как уже было отмечено, при пониженном атмосферном давлении градиент диффузии кислорода из альвеол через мембрану в кровь и далее в гемоглобин в красных кровяных тельцах — эритроцитах уменьшается, что приводит к снижению оксигенации крови, т. е. гипоксемии. Как следствие, развивается кислородная недостаточность в тканях, что ведёт к физиологической и клинической адаптации в условиях высокогорья, а при недостаточной компенсации — к дисфункции клеток и органов. Быстрый подъем на высоту до 2500–3000 м, как правило, хорошо переносится физически здоровыми людьми, хотя часто наблюдаются тахикардия, тахипноэ, снижение толерантности к физическим нагрузкам и головные боли. Считается, что резкие подъёмы с высоты <1000 м до >2800 м, превышающие максимальную рекомендуемую скорость подъёма от 300 до 500 м в день, представляют умеренный риск развития неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья на здоровье человека, связанных с подъёмом на высоту, таких как острая горная болезнь и другие острые состояния здоровья, связанные с пребыванием в условиях высокогорья [6]. Постоянные жители высокогорья (проживающие в течение многих лет) могут страдать хронической горной болезнью. Важной приспособительной реакцией на высотную гипоксию является гипервентиляция, проявляющаяся учащением и углублением дыхания вследствие стимуляции периферических хеморецепторов. Это уменьшает гипоксемию, но способствует развитию периодического дыхания и нарушению сна [7, 8]. У поднимающихся на высокогорье изменения функции лёгких проявляются также снижением

жизненной ёмкости лёгких за счёт уменьшения мышечной силы дыхательной мускулатуры [9], возможно развитие субклинического интерстициального отёка лёгких [10]. Гипоксическая вазоконстрикция лёгочных артерий приводит к повышению лёгочного артериального давления [11].

1.2. Острая горная болезнь

Острая горная болезнь — наиболее распространённая патология при кратковременном пребывании на высокогорье. Около 50% жителей низкогорья при быстром подъёме на высоту >3000 м над уровнем моря страдают от ОГБ, которая проявляется головной болью, потерей аппетита, слабостью, утомляемостью и бессонницей [5]. Было высказано предположение, что тяжёлая, нелеченая ОГБ может прогрессировать до острого высокогорного отёка головного мозга (ОВОГМ), характеризующегося сильной головной болью, атаксией, потерей сознания и в итоге смертью. Высокогорный острый отёк лёгких (ВООЛ) — ещё одна тяжёлая форма острого высокогорного заболевания, возникающая у восприимчивых людей, проявляющаяся чрезмерной гипоксической лёгочной вазоконстрикцией после быстрого подъёма на высоту >3000 м. Основными симптомами являются одышка, кашель, ограничение физической активности и тяжёлая гипоксемия, которые могут быть опасны для жизни [6]. При развитии ОГБ необходимо осуществить спуск пациента на более низкие высоты, обеспечить дополнительным кислородом и лекарственными препаратами.

Частота возникновения ОГБ в известных исследованиях зависела от используемых диагностических подходов и критериев, индивидуальной восприимчивости, предшествующей акклиматизации, скорости подъёма, физической нагрузки и высоты подъёма [12]. ОГБ обычно развивается в течение 6–12 ч после подъёма на высокогорье. Патофизиологические процессы при этом заболевании остаются неясными, но, по-видимому, задействовано несколько механизмов, включая увеличение активности симпатoadреналовой системы,

нарушение газообменных процессов в лёгочной ткани, снижение гипоксического вентиляторного ответа и др.

1.3. ХОБЛ и высокогорье

Значительный интерес представляют модифицирующие эффекты высокогорного климата на течение хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) из-за высокой распространённости последней и увеличения в последние годы числа больных с ХОБЛ среди путешествующих в горные районы и авиапассажиров. ХОБЛ является одной из главных проблем современной медицины, что связано с высокой распространённостью болезни, значительными расходами на лечение и реабилитацию, а также вызываемым ею частым снижением трудоспособности, инвалидизацией и существенным влиянием на смертность населения. Проблема ХОБЛ особенно актуальна для высокогорных регионов мира. Так, пациенты с ХОБЛ могут быть особенно уязвимы к воздействию гипобарической высокогорной гипоксии во время подъёма на высокогорье или авиаперелётов [13–17].

Болезнь характеризуется хронической обструкцией дыхательных путей, которая обычно прогрессирует и связана с повышенным воспалительным ответом лёгких на действие патогенных частиц или газов, хроническим ремоделированием и разрушением паренхимы лёгких [18]. ХОБЛ часто ассоциируется с другими сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет, остеопороз, депрессия и рак лёгких, которые могут существенно ухудшить прогноз.

В соответствии с руководством «Глобальная инициатива GOLD по обструктивной болезни лёгких» для диагностики ХОБЛ требуется функциональный тест лёгких (спирометрия) с оценкой постбронходилатационных значений индекса Тиффно ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,7$) [18]. Лечение ХОБЛ комплексное, включает консультирование, обучение пациентов, снижение воздействия факторов риска, в частности отказ от курения, фармакологическую терапию ингаляционными бронходилататорами

и топическими кортикостероидами; в случае обострений также рекомендуются короткие курсы системных глюкокортикостероидов и антибиотиков. У больных с гипоксемией длительная кислородная терапия может улучшить качество жизни и выживаемость. Неинвазивная вентиляция лёгких, уменьшение объёма лёгких и трансплантация являются дополнительными методами лечения в отдельных случаях. Реабилитация, консультирование по вопросам питания и прививки тоже являются важными дополнениями к эффективному ведению больных с ХОБЛ. Среди основных последствий, которые ухудшают качество жизни пациентов с ХОБЛ, следует отметить чрезмерную одышку и ограничение физической активности из-за обструкции дыхательных путей, приводящей к гиперинфляции. Эмфизематозное разрушение лёгочной ткани и несоответствие лёгочной вентиляции / перфузии могут нарушать лёгочный газообмен и приводить к гипоксемии, а в итоге — к гиперкапнии и изменённому контролю дыхания, в частности во время сна с выраженной ночной гипоксемией и апноэ. Гипоксемия и ремоделирование лёгочной сосудистой системы могут повысить сопротивление лёгочных сосудов и лёгочное давление, способствуя дальнейшему ограничению физической активности.

Кардинальными симптомами ХОБЛ являются хронический продуктивный кашель и одышка при физической нагрузке с ограниченной физической работоспособностью, связанной с обструкцией воздушного потока, динамической гиперинфляцией, десатурацией при физической нагрузке и повышением давления в лёгочной артерии (ДЛА) [19]. Лёгочная гипертензия (ЛГ) — распространённое осложнение ХОБЛ, распространённость которого увеличивается с тяжестью эмфизематозного разрушения лёгких и ограничением воздушного потока из-за усиления гипоксической лёгочной вазоконстрикции (ГЛВ) и потери лёгочного капиллярного русла [20]. Лёгочная гипертензия, вызванная физической нагрузкой, обычно предшествует ЛГ в покое, а устойчивое повышение ДЛА может в итоге привести к недостаточности правого желудочка (ПЖ) и к смертности [20–22].

Структурные изменения и функциональные аномалии лёгочных сосудов, возникающие в результате ГЛВ у пациентов с ХОБЛ, могут увеличить риск развития симптоматической ЛГ при подъёме на высокогорье (в гипоксическую среду). В предыдущих исследованиях было выявлено, что пациенты с ХОБЛ в целом хорошо переносят острое воздействие умеренной высоты (2590–3100 м), хотя у них наблюдаются значительное снижение работоспособности, выраженная одышка, повышенное ДЛА и связанные с пребыванием на высокогорье последствия для здоровья [23–25].

Остаются актуальными вопросы относительно изменений на ЭКГ у больных с ХОБЛ в условиях высокогорья. Как было указано, на высокогорье пониженное барометрическое давление и более низкое инспираторное парциальное давление кислорода усугубляют гипоксемию у пациентов с ХОБЛ и могут привести к ухудшению работы правых отделов сердца и нарушениям процессов реполяризации сердца [23–29]. Исследования, проведённые на небольшой высоте, показали, что элевация сегмента ST (STE) в aVR $\geq 0,3$ мм после физической нагрузки является надёжным предиктором ишемии миокарда независимо от депрессии ST в V5 и клинических факторов [30]. Однако данные об изменениях ЭКГ при ХОБЛ на высокогорье скудны. Они включают субклиническое удлинение интервала QT9 и снижение сегмента ST в V5 в покое и при физической нагрузке [31].

ХОБЛ не только поражает лёгкие, но и связана с когнитивными нарушениями в различных областях, включая моторику и обучение. Это объясняется повышением уровня медиаторов воспаления, изменением метаболизма головного мозга, вызванной гипоксией дисфункцией и повреждением нейронов [32]. На сегодняшний день в мировой медицинской литературе отсутствуют данные о снижении когнитивных способностей у пациентов с ХОБЛ под воздействием гипоксии во время пребывания на высокогорье.

Интakтный поcтуральный контроль (ПК) необходим для безопасного выполнения многих повседневных видов деятельности, включая профессиональную работу и досуг. ПК — это сложная функция организма, которая требует зрительных, соматосенсорных и вестибулярных входов, центральной нервной системы для их интеграции и контроля скелетных мышц [33]. Гипоксия может повлиять на эти процессы в течение нескольких минут [34]. Поэтому люди, поднимающиеся на высокогорье, могут страдать не только от острой болезни, связанной с высотой, но и от других неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья на здоровье, включая нарушение ПК.

Лишь немногие исследования оценивали ПК на высокогорье. У здоровых людей ухудшение ПК было показано в гипербарических камерах [35, 36], а также в полевых исследованиях на больших высотах от 3619 до 5140 м [37, 38] и на умеренно больших высотах от 1650 до 2590 м, которые соответствуют высоте многих туристических мест [39]. На ПК может влиять непосредственно гипоксия и косвенно — симптомы ОГБ, такие как головная боль, слабость, головокружение, атаксия, которые могут нарушать концентрацию внимания.

Известно, что у пациентов с ХОБЛ ухудшение ПК на уровне моря связано с недостаточной физической активностью, мышечной слабостью и преклонным возрастом. Во время подъёма на высокогорье пациенты с ХОБЛ могут быть более восприимчивы к нарушениям ПК, поскольку их заболевание лёгких может привести к более выраженной гипоксемии на данной высоте по сравнению с гипоксемии здоровых людей [40]. У жителей низкогорья с ХОБЛ была отмечена значительная поcтуральная неустойчивость, оценённая с помощью балансировочной доски на высоте 3100 м [41]. Для предупреждения таких опасных событий, как падения, особенно на высокогорье и при отсутствии доступа к медицинским учреждениям, необходимо иметь эффективное средство для предотвращения риска нестабильности ПК.

Из-за патофизиологических механизмов, описанных выше, проблема ХОБЛ особенно актуальна для высокогорных регионов мира, так как сочетание климатических, социальных и культурных факторов может оказывать значительное влияние на течение болезни как у коренных горцев, так и у лиц, временно пребывающих на высокогорье. У них могут возникнуть некоторые проблемы при пребывании на высокогорье из-за нарушений вентиляции и газообмена, регуляции дыхания, чрезмерного повышения давления в лёгочной артерии, уменьшения силы скелетной и дыхательной мускулатуры, а также метаболических и воспалительных реакций. В настоящее время эти гипотетические механизмы, физиологические и клинические эффекты воздействия различных высот и степеней гипоксемии не изучены должным образом и в какой-то степени могут повлиять на благополучие и физическую работоспособность больных с ХОБЛ; проблемными также остаются вопросы прогнозирования для предупреждения серьёзных осложнений во время пребывания на высокогорье.

При проведении систематического поиска литературы PubMed/MedLine с использованием терминов «ХОБЛ и высокогорье» было найдено 228 публикаций, «ХОБЛ и гипобарическая гипоксия» — 20, «ХОБЛ и воздушные путешествия» — только 13 исследований с уровнем доказательности 1–2. Только 11 исследований были рандомизированными контролируемыми исследованиями у больных с ХОБЛ, три из них проведены на низкогорье, в условиях симулированной высоты [13, 42, 43], а восемь — на реальной высоте [23, 24, 26, 28, 29, 41, 44, 45].

Известно, что от 40 до 70% жителей низкогорья с ХОБЛ (ОФВ₁ 40–80% от должного) при подъёме на высокогорье (3100 м) испытывают НБЭВ. НБЭВ — это совокупность ОГБ, выраженной одышкой, дискомфортом, тяжёлой гипоксемией и другими состояниями, которые могут иметь риск серьёзных осложнений, требующих спуска на более низкую высоту, кислородной терапии и (или) получения необходимой медицинской помощи [23, 26, 46, 47].

У здоровых молодых людей, быстро поднимающихся на высоту 3000 м, лёгкая форма ОГБ встречается часто (по оценкам — 11–31%), но редко требует медицинского вмешательства [6, 48].

Немногочисленные данные по ответу на гипоксию у больных с ХОБЛ были получены из наблюдательных исследований по оценке пригодности к полёту в условиях барокамеры на высоте, эквивалентной 2438 м (8000 футов), что соответствует максимальной допустимой высоте коммерческих авиаперевозок [13, 14], или с помощью метода, когда пациенты дышали газовой смесью с низкой фракцией кислорода на уровне моря (FiO_2 15–16%, что соответствует примерно 8000 футов) [15, 16, 17]. Во время непродолжительной симуляции высоты (<1 ч) больные с ХОБЛ в целом чувствовали себя хорошо, хотя напряжение кислорода в артериальной крови (PO_2) значительно снижалось [13, 15]. Следует отметить, что клиническая значимость этих результатов является неопределённой.

Как уже упоминалось, имеется мало работ, посвящённых пациентам с ХОБЛ, путешествующим на высокогорье. Karrer и соавторы [49] описали газовый состав крови и функцию лёгких у 48 больных с ХОБЛ ($ОФВ_1$ 56%), прибывших в высокогорную клинику Montana в Швейцарии. Обнаружено, что содержание PaO_2 снизилось с 9,36 кПа в Siders (535 м) до 7,94 кПа в Montana (1472 м), что довольно хорошо переносилось больными. В другом исследовании, проведённом в Новой Зеландии [50], участвовали 18 больных с ХОБЛ (среднее значение $ОФВ_1$ — 42% от должного), чей подъём с уровня моря на высокогорье Mt. Hutt (2086 м) осуществили с помощью автомобиля; было продемонстрировано снижение проходимого расстояния при шестиминутном шаговом тесте в два раза (с 467 до 245 м). У восьми пациентов с ХОБЛ ($ОФВ_1$ 25–78% от должного) при подъёме с уровня моря до горы Вашингтон (1920 м), Вермонт (США), PaO_2 сначала снизилось с 8,8 до 6,8 кПа, но затем увеличилось до 7,3 кПа в течение четырёхдневной акклиматизации [51]. В нидерландском «Астма-центре» в Давосе (1560 м) 37 низкогорцев с ХОБЛ ($ОФВ_1$ 63% от

должного) прошли реабилитацию в течение пяти недель, при которой было отмечено увеличение толерантности к физическим нагрузкам.

Привлекают внимание данные, полученные в исследовании по оценке влияния на здоровье и физическую активность низкогорцев с ХОБЛ (GOLD 2–3) на высоте 490 м (Цюрих), 1650 м и 2590 м (Давос) в течение двухдневного пребывания. Выявлено, что пациенты хорошо переносили пребывание на высокогорье несмотря на то, что у некоторых были отмечены лёгкие симптомы ОГБ. Тем не менее пяти пациентам (13%) потребовался незапланированный спуск или кислородная терапия из-за дискомфорта и тяжёлой гипоксемии. Пройденное расстояние при шестиминутном шаговом тесте было значительно снижено — с 533 ± 83 м на высоте 490 м до 473 ± 149 м ($P < 0,05$) — в первый же день пребывания на высоте 2590 м; уменьшилось значение PaO_2 с $8,9 \pm 1,2$ до $6,9 \pm 1,1$ кПа ($P < 0,05$) соответственно [52].

Согласно Руководству Британского торакального общества, рекомендуется проводить оценку состояния пациентов с респираторными заболеваниями перед полётом, принимая во внимание предыдущий опыт перелётов и время, пройденное с момента последнего обострения [53]. У пациентов, подвергающихся наибольшему риску, таких как больные с тяжёлой ХОБЛ ($ОФВ_1 < 30\%$ от должного), необходимо проводить оценку с помощью гипоксического теста. Если во время теста PaO_2 или SpO_2 опускается ниже 6,6 кПа или 85%, то во время полёта рекомендуется использовать оксигенотерапию [53].

В то же время остаются неразработанными вопросы профилактики ОГБ, обострений и других осложнений у больных с ХОБЛ при кратковременной адаптации к условиям высокогорья. При этом следует отметить, что у многих пациентов с ХОБЛ нарушается функция лёгких и обмен газов, развивается гипоксемия и, как следствие, лёгочная гипертензия с кардиальными и другими осложнениями. Таким образом, такие пациенты наиболее чувствительны к высоте и воздействиям неблагоприятных факторов высокогорья, потому что

в начальную фазу адаптации особенно выражено реагирует лёгочная циркуляция и гемическая система. Вот почему важнейшей задачей является сохранение и поддержание здоровья у лиц, поднимающихся на высокогорье, в том числе у больных с ХОБЛ.

1.4. Методы профилактики ОГБ

Для предупреждения ОГБ пациентам с ХОБЛ, поднимающимся на высоту >2500–3000 м, рекомендуется умеренная скорость подъёма, избегание тяжёлых физических нагрузок и профилактическая терапия ОГБ ацетазоламидом или дексаметазоном [48, 54]. Надёжные доказательства эффективности препаратов для профилактики неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья у пациентов с ХОБЛ отсутствуют, несмотря на то что изменения в механике дыхания, лёгочном газообмене, контроле дыхания и сопутствующие заболевания могут сделать таких людей более восприимчивыми к неблагоприятным последствиям гипобарической гипоксии, в отличие от здоровых людей.

Имеются рекомендации, что оксигенотерапию следует использовать для поддержания $\text{SaO}_2 > 90\%$ [43]. Тем не менее неизвестно, каким пациентам это пойдёт на пользу. Для того чтобы оценить, может ли ночная оксигенотерапия предотвратить снижение физической активности во время пребывания на высокогорье, было проведено рандомизированное контролируемое исследование 30 больных с ХОБЛ, проживающих в городе Цюрихе (490 м), при двухдневном пребывании на высоте 2050 м (St. Moritz). Ночная оксигенотерапия улучшила среднее ночное насыщение кислородом, но это лечение не изменило основной результат шестиминутного шагового теста по сравнению с группой без оксигенотерапии. Недостатками оксигенотерапии являются опасность возгорания, ограничения в подвижности из-за веса портативных источников кислорода и материально-технические требования, которые делают использование кислорода в отдалённых высокогорных районах невыполнимым.

Дексаметазон — эффективное лекарственное средство для профилактики и лечения острой горной болезни, которое снижает повышенное давление

в лёгочной артерии, улучшает переносимость физической нагрузки и предотвращает высокогорный отёк лёгких у предрасположенных субъектов [55, 56]. Глюкокортикостероиды также предупреждают воспаление в дыхательных путях и бронхиальную обструкцию у больных с ХОБЛ, особенно во время обострения [57]. Интерес представляют результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования по оценке эффективности дексаметазона в предотвращении осложнений, обусловленных высокогорьем, у пациентов с ХОБЛ — исследования, проведённого кыргызско-швейцарскими специалистами. После предварительного отбора и обследования в городе Бишкеке (760 м) 112 больных с ХОБЛ (GOLD 1–2, среднее SpO₂ 95%) провели три дня в высокогорном стационаре «Тоо-Ашуу» (3200 м), где получали дексаметазон (2 × 4 мг/сут, перорально) и плацебо, за день до подъёма и во время пребывания на высоте 3200 м. Результаты и проявления осложнений на высокогорье оценивались в течение трёх дней и определялись следующими методами: опросник ОГБ (критерий при оценке баллов $\geq 0,7$); тяжёлая гипоксемия (SpO₂ < 75% на протяжении >30 мин); состояние пациента, которое требует немедленного спуска на малую высоту или оксигенотерапию. За три дня на высоте 3200 м у 11 пациентов (20%), принимающих плацебо, и 10 пациентов (18%), принимающих дексаметазон (P = NS), развились осложнения, обусловленные высокогорьем [58]. Если подсчитать количество баллов, используя шкалу Лейк-Луиза, как ≥ 3 в качестве критерия ОГБ (вместо ОГБ $\geq 0,7$), то проявления ОГБ развились у 40% больных в обеих группах (дексаметазон и плацебо). Таким образом, дексаметазон не предотвращал осложнений, обусловленных высокогорьем, у больных с ХОБЛ, но в то же время улучшал оксигенацию (ночное SpO₂ в первую ночь на высоте 3200 м было 86% в группе дексаметазона против 84% в группе плацебо, P < 0,001) [59] и снижал давление в лёгочной артерии.

Вследствие гипоксической вазоконстрикции и повышенного сердечного выброса у больных с ХОБЛ в условиях высокогорья может резко возрасти давление в лёгочной артерии [60], и в данной ситуации рекомендуется использовать лёгочные вазодилататоры. У здоровых людей при кратковременном пребывании в условиях высокогорья ингибитор фосфодиэстеразы-5 (силденафил) снижает повышенное давление в лёгочной артерии и улучшает толерантность к физической нагрузке [61, 62]. Эффективность лёгочных вазодилататоров у больных с ХОБЛ не изучена, и есть опасения по поводу ухудшения газообмена, кроме того, могут возникнуть головные боли и другие побочные эффекты.

В этом контексте заслуживают внимания эффекты от приёма ацетазоламида для предупреждения ОГБ и других нежелательных проявлений у больных с ХОБЛ при подъёме на высокогорье. Ингибитор карбоангидразы является дыхательным стимулятором, который повышает почечную экскрецию бикарбоната и приводит к метаболическому ацидозу. У людей с гипоксемией, заболеваниями лёгких или находящихся в условиях высокогорья, ацетазоламид может корректировать респираторный алкалоз, вызванный гипоксией, и тем самым улучшить артериальную оксигенацию за счёт увеличения вентиляции [63]. Ацетазоламид может дополнительно стимулировать вентиляцию путём индукции тканевого ацидоза в головном мозге и периферических хеморецепторах [64]. Ацетазоламид также обладает сосудорасширяющим действием, которое может быть полезным для уменьшения лёгочной вазоконстрикции, развившейся вследствие гипоксемии у лиц, пребывающих в условиях высокогорья [65, 66].

Ацетазоламид хорошо известен как препарат для профилактики и лечения ОГБ [48]. Несколько клинических исследований показали, что ацетазоламид уменьшает частоту и тяжесть проявления ОГБ, улучшает артериальную оксигенацию и нарушения дыхания во время сна у здоровых горцев [67, 68]. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) при

кратковременном пребывании в условиях среднегорья (2590 м) ацетазоламид в сочетании с аппаратом autoCPAP, который поддерживает постоянное положительное давление в дыхательных путях [69–71], повышает артериальную оксигенацию, оксигенацию головного мозга [72], снижает индекс апноэ сна, также уменьшает индуцированный гипоксией интервал QT [73] и снижает артериальное давление. Для больных с ХОБЛ с хронической гиповентиляцией и метаболическим алкалозом ацетазоламид используется для стимуляции вентиляции [63]. В небольших рандомизированных исследованиях описаны результаты, полученные при обследовании больных с ХОБЛ с гиперкапнией, но эти данные не были подтверждены крупными исследованиями [74–76].

В последнее время ацетазоламид используют как респираторный стимулятор для пациентов, отключённых от механической вентиляции лёгких, чтобы снизить метаболический алкалоз [77]. В то же время лечение ацетазоламидом больных с ХОБЛ, у которых выраженное ограничение воздушного потока и дыхательная недостаточность во время поездок на высокогорье, несёт риск усиления одышки и даже может вызвать остановку работы дыхательных мышц из-за респираторной стимуляции метаболического ацидоза и гипоксии. Таким образом, пациенты с очень тяжёлой обструкцией дыхательных путей не могут принимать ацетазоламид для профилактики осложнений, обусловленных высокогорьем. Тем не менее у больных с ХОБЛ с менее тяжёлой обструкцией использование ацетазоламида для профилактики осложнений, обусловленных высокогорьем, является оправданным.

Ежедневный приём 250–750 мг ацетазоламида успешно применялся для профилактики ОГБ у здоровых субъектов [67, 68, 78]. Приём ацетазоламида в дозе 2×250 мг/сут или 250 мг утром и 500 мг вечером показал хороший эффект и переносимость у пациентов с обструктивным апноэ сна при кратковременном пребывании в условиях высокогорья [69, 71]. У больных ХОБЛ с гиперкапнией, живущих на уровне моря, приём ацетазоламида в дозе 2×250 мг/сут был использован для стимуляции вентиляции [74, 75, 76]. Таким образом

использование ацетазоламида в утренней дозе 125 мг и вечерней дозе 250 мг является целесообразным для профилактики осложнений, обусловленных высокогорьем. Утренняя доза 125 мг направлена на предотвращение ОГБ путём уменьшения гипервентиляции и одышки во время дневных мероприятий, в то время как более высокая доза — 250 мг в вечернее время — направлена на предотвращение нарушения дыхания во время сна, связанного с гиповентиляцией и тяжёлой гипоксемией.

Было также высказано предположение, что ацетазоламид может смягчить чрезмерное повышение давления в лёгочной артерии, наблюдаемое у лиц, подверженных высокогорному отёку лёгких при воздействии гипоксии [79, 80]. Ацетазоламид также использовался в лечении пациентов с ХОБЛ лёгкой и средней степени тяжести для усиления вентиляционной способности и, таким образом, улучшения оксигенации и снижения гиперкапнии, в то время как не было обнаружено никакого преимущества в отношении продолжительности механической вентиляции и отвыкания от неё у госпитализированных пациентов с ХОБЛ [81]. Кроме того, согласно исследованиям *in-vitro*, на животных и *in-vivo*, ацетазоламид может оказывать прямое лёгочное вазодилататорное действие, особенно в гипоксическом состоянии [82, 83, 84, 85].

1.5. Резюме

Данные об увеличении смертности пациентов с ХОБЛ, связанной с высокогорьем, подчёркивают необходимость проведения исследований в этой области [86, 87]. Важно отметить, что почти все научные исследования по оценке предрасположенности к ОГБ и факторов риска, по профилактике и лечению проводились на здоровых, физически приспособленных путешественниках или альпинистах в возрасте до 40 лет. В свою очередь, очень мало известно о физиологических и клинических реакциях у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями. Именно по этой причине был проведён ряд исследований пациентов с ХОБЛ. Эти исследования предоставили новые важные данные, имеющие непосредственное влияние на клиническую практику. Таким

образом, больные с лёгким и среднетяжёлым течением ХОБЛ без выраженной гипоксемии относительно хорошо переносят воздействие высокогорья (до 3200 м), тем не менее ОГБ или тяжёлая гипоксемия требует подключения дополнительного кислорода и немедленного спуска, что встречается у 40% пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением ХОБЛ. В настоящее время неясно, можно ли снизить осложнения, вызванные высокогорьем у больных с ХОБЛ, применяя с профилактической целью лекарственные средства, такие как ацетазоламид, который успешно используется для предотвращения осложнений в условиях высокогорья у здоровых людей и пациентов с обструктивным апноэ сна.

Для решения этих вопросов было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с ацетазоламидом. Это исследование оценивало гипотезу о том, что профилактическая терапия ацетазоламидом снижает частоту возникновения НБЭВ у жителей низкогогорья с ХОБЛ во время двухдневного пребывания на высоте 3100 м. Для пациентов с ХОБЛ важно не только снизить риск возникновения НБЭВ, но и предотвратить любые другие соответствующие симптомы и нежелательные явления, связанные с высокогорьем, например тяжёлую гипоксемию, требующую медицинского вмешательства.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы

2.1.1. Гипотеза

2.1.1.1. Основная гипотеза. Приём ацетазоламида (125 мг утром и 250 мг вечером, перорально) у больных с ХОБЛ до и во время пребывания на высоте 3100 м в течение двух дней снизит риск развития осложнений, обусловленных высокогорьем, таких как ОГБ (оценка при помощи шкалы Лейк-Луиза), гипоксемия (SpO_2 в состоянии покоя $<85\%$ в течение >30 мин или $<70\%$ в течение >15 мин), головные боли, диарея, плохой сон, повышение АД.

2.1.1.2. Вторичные гипотезы. Приём ацетазоламида (125 мг утром и 250 мг вечером, перорально) у больных с ХОБЛ до и во время пребывания на высоте 3200 м в течение двух дней уменьшит выраженность симптомов ОГБ и другие субъективные неприятные ощущения, улучшит артериальную оксигенацию, физическую работоспособность и кардиореспираторную функцию, улучшит ночное дыхание и качество сна во время пребывания на высоте.

2.1.2. Цель исследования

Изучить частоту развития острой горной болезни, неблагоприятных эффектов воздействия и других патологических состояний, вызванных кратковременным пребыванием в условиях высокогорья у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких, и разработать подходы их профилактики с использованием ацетазоламида.

2.1.3. Задачи исследования

1. Изучить предикторы развития, частоту острой горной болезни и других патологических состояний у больных с ХОБЛ при кратковременной адаптации к условиям высокогорья.

2. Исследовать изменения лёгочной гемодинамики и функции лёгких у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья.
3. Исследовать клинические и физиологические эффекты от приёма ацетазоламида для профилактики острой горной болезни и других осложнений у больных с ХОБЛ, вызванных кратковременным пребыванием в условиях высокогорья.

2.1.4. Объект исследования

Для проведения исследования планировалось отобрать 180 больных с ХОБЛ из поликлиники Национального центра кардиологии и терапии и из других региональных клиник, а также использовать в ряде сёл Чуйской области метод скрининга проживающих в условиях низкогорья (<760 м).

2.1.5. Критерии включения

- Мужской и женский пол, возраст 35–75 лет.
- Наличие ХОБЛ, диагностированной согласно рекомендациям GOLD (ОФВ₁ 40–80% от должного [постбронходилатационный тест], индекс Тиффно < 0,7, SpO₂ ≥ 92%, PaCO₂ < 5,5 кПа [45 мм рт. ст.] на высоте 750 м).
- Место рождения и проживание на низкогорье (<800 м).
- Письменное информированное согласие.

2.1.6. Критерии исключения

- Обострение ХОБЛ за последние три месяца, очень тяжёлое течение ХОБЛ с гипоксией на малой высоте (ОФВ₁ < 40% от должного, SpO₂ < 92%, PaCO₂ ≥ 5,5 кПа [45 мм рт. ст.] на высоте 760 м).
- Сопутствующие заболевания, такие как неконтролируемые сердечно-сосудистые болезни, т. е. нестабильная системная артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца; инсульт; признаки или симптомы синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) или других

нарушений контроля дыхания; пневмоторакс в течение последних трёх месяцев.

- Неврологические, ревматологические или психиатрические заболевания, которые могут помешать соблюдению протокола, включая чрезмерное курение (>20 сигарет в день), регулярное употребление алкоголя.
- Известная почечная недостаточность или аллергия на ацетазоламид и другие сульфаниламиды.
- Краткосрочное или долгосрочное пребывание на высоте более 1500 м в течение последнего месяца.

2.2. Дизайн исследования

Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное исследование по оценке эффективности ацетазоламида для профилактики и лечения ОГБ и других нежелательных проявлений, обусловленных высокогорьем у больных с ХОБЛ (ОФВ_1 40–80% от должного, $\text{SpO}_2 \geq 92\%$, $\text{PaCO}_2 < 5,5$ кПа на высоте 750 м), живущих в условиях низкогорья (800 м). Исследование было одобрено Этическим комитетом НЦКиТ (08-2017) и зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (NCT03156231). Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Данное исследование было выполнено в рамках трёхлетней программы, разделённой на три этапа, что позволило провести промежуточный анализ и предоставить возможность вносить коррективы в основной протокол, если это было необходимо (дизайн исследования представлен на рисунке 2.1).



Рисунок 2.1 — Дизайн исследования

Исследование проводилось в период с мая 2017 года по август 2019 года на базе отделения пульмонологии и аллергологии с БИП Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова (НЦКиТ) в городе Бишкеке (760 м) и на базе высокогорного медицинского научного центра на перевале Тоо-Ашуу (3100 м). Данная высота и место расположения идеально подходили для проведения указанного рандомизированного клинического исследования; там имеется хорошая дорога, позволяющая пациентам быстро добраться до высокогорного стационара, и предусмотрена эвакуация в случае необходимости. Пациенты перевозились из Бишкека в высокогорный стационар и обратно на микроавтобусах в сопровождении врача и медсестры. В центре

одновременно могли находиться 25 пациентов и до 25 сотрудников, имелась вся необходимая инфраструктура.

2.3. Основные методы исследования

Анамнез, симптомы, клинический осмотр. У пациентов собирался тщательный анамнез и были отмечены все медицинские проблемы. Клинический осмотр включал измерение роста, веса, артериального давления, ЧСС, аускультацию лёгких и сердца. Определялся функциональный класс сердечной недостаточности (CH) по NYHA, оценка тяжести ХОБЛ по САТ-тесту [88]; степень одышки определяли при помощи модифицированной шкалы Medical Research Council (MRC) [89]. Были задокументированы также все симптомы и проблемы, о которых сообщали участники исследования.

Проявления ОГБ были определены по опроснику — шкале Лейк-Луиза (Lake Louise score, LLS), версия 1993 года, и шкале самооценки симптомов от 0 до 15 баллов (от отсутствия до тяжёлой степени) [90], которая включает самооценку симптомов (головная боль, усталость, желудочно-кишечный дискомфорт, головокружение, проблемы со сном); количество баллов — от 0 (отсутствует) до 3 (тяжёлая) [91]. Была также заполнена церебральная оценка по опроснику экологических симптомов (AMSc) [92], который состоял из 11 вопросов о симптомах ОГБ (плохое самочувствие, чувство похмелья, нарушение координации, снижение зрения, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, тошнота, обморок). Каждый из симптомов оценивался от 0 (совсем нет) до 5 (крайняя степень) со взвешенным общим суммарным баллом от 0 (совсем нет) до 5 (крайняя степень). Общий подсчёт баллов шкале Лейк-Луиза (≥ 3) в сочетании с головной болью или взвешенная сумма баллов по шкале AMSc ($\geq 0,7$) рассматривались как проявления ОГБ. Сонливость оценивалась по шкале сонливости Epworth и Karolinska [93], а субъективное качество сна — с помощью визуальной аналоговой шкалы.

Толерантность к физической нагрузке. Всем пациентам проводился шестиминутный шаговый тест для определения толерантности к физической

нагрузке [94], с оценкой SpO₂ по пульсоксиметрии и заполнением шкалы Борга в конце теста. Параллельно определялись АД и частота пульса в начале и в конце теста.

ЭКГ и эхокардиография. Пациентам выполнена ЭКГ (12 отведений) и доплер-эхокардиография с анализом размеров правого, левого желудочков и предсердий. Систолическое давление в лёгочной артерии определено с помощью транстрикуспидальной регургитации, а среднее давление в лёгочной артерии подсчитано по времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка [95].

Кардиореспираторное мониторирование сна. Непрерывное исследование сна проводилось и анализировалось с 22:00 (свет выключен) до 6:00 (свет включён) с помощью устройств Alice5 и PDX (Philips Respironics, г. Цофинген, Швейцария). Мониторинг включал записи носовых канюль для регистрации дыхательного потока; записи с датчика регистрации экскурсии грудной клетки и живота с помощью индукционной плетизмографии, электрокардиографии и положения тела; аудиовизуальные записи с использованием инфракрасной камеры и пульсоксиметрии. Все физиологические сигналы отображались с аудиовизуальными сигналами в режиме реального времени в центральной диспетчерской и контролировались исследователем. В случае проявления НБЭВ, таких как SpO₂ < 80% в течение >30 мин, исследователь проводил осмотр пациента и подключал кислородную терапию и (или) другое лечение по мере необходимости. Индекс апноэ/гипопноэ и индекс десатурации кислорода (SpO₂ > 3%) рассчитывался как среднее число событий в час [96].

Спирометрия с бронходилатационным тестом. Спирометрия с бронходилатационным тестом проводилась с использованием бронходилататора короткого действия (сальбутамол, 200 мкг) в соответствии с международными стандартами (Ergostick; Geratherm Medical AG, Германия).

Кардиопульмональный нагрузочный тест. Пациенты выполняли кардиопульмональный нагрузочный тест с постепенным непрерывным возрастанием мощности нагрузки (10 Вт/мин) для определения переносимости

субмаксимальной физической нагрузки; также оценивалась вентиляция, потребление кислорода ($O_{2вд}$) и выделение углекислого газа ($CO_{2выд}$). В процессе кардиопульмональной нагрузочной пробы минутная вентиляция и выдыхаемые газы ($O_{2вд}$ и $CO_{2выд}$) измерялись при дыхании через лицевую маску, подсоединённую через преобразователь потока воздуха к газоанализатору.

Анализ газов артериальной крови. Анализ газов артериальной крови проводили на образцах крови из лучевой артерии на приборе Rapid Point 500 (Siemens, Швейцария).

Лечение ацетазоламидом и плацебо. Пациенты получали капсулы ацетазоламида — 125 мг за завтраком утром и 250 мг в обеденное и вечернее время (параллельная группа получала плацебо). Лечение проходило под присмотром исследовательского персонала начиная со дня прибытия и до отъезда, на протяжении всего пребывания на высоте.

2.4. Вмешательство

Базовая оценка проводилась в отделении пульмонологии и аллергологии с блоком интенсивной пульмонологии НЦКиТ (Бишкек, 760 м), а затем во время двухдневного пребывания в высокогорном научном медицинском центре «Тоо-Ашуу» (перевал Тоо-Ашуу, 3100 м). Во время проведения исследования участники придерживались структурированной программы с 6:00 до 22:00 и ночного отдыха в оставшееся время. Помимо тестов, дневные мероприятия включали трёхразовое питание, стандартизированные физические упражнения (стационарная езда на велосипеде в 1-й и 3-й день), прогулки и (или) отдых. Газированные напитки и алкоголь в месте проведения исследования были недоступны. График проведения исследований в условиях высокогорья представлен в таблице 2.1. Аналогичный график применялся для исследований в условиях низкогогорья (760 м).

Капсулы ацетазоламида (125 мг, 1 капс. утром и 2 капс. вечером) или плацебо принимались под наблюдением исследователей начиная за 24 часа до и во время пребывания на высоте 3100 м. Выбранная вечерняя доза ацетазоламида была

выше утренней, чтобы добиться более сильного эффекта на гиповентиляцию, связанную с чрезмерной гипоксемией во время сна на высокогорье и апноэ сна. Больные ХОБЛ с проявлениями НБЭВ получали кислородное и медикаментозное лечение по мере необходимости или в соответствии с рекомендациями независимого врача.

Таблица 2.1 — График проведения исследований в условиях высокогорья

День	Время	Действия
1-й день	11:00–13:30	Прибытие в отделение пульмонологии (г. Бишкек), начало контролируемого приёма препарата, обед, информация об исследовании, сбор анамнеза, клиническое обследование, ночёвка
2-й день	9:00–13:00	Выезд и трансфер из Бишкека на высокогорный стационар «Тоо-Ашуу» на микроавтобусах
	13:00–16:00	Прибытие в стационар «Тоо-Ашуу» (3100 м), краткий клинический осмотр, обед, отдых
	16:00–18:30	Сбор анамнеза, заполнение анкет, клинический осмотр, спирометрия
	18:30–20:00	Ужин и отдых
	22:00–7:00	Кардиореспираторное мониторирование во время сна
3-й день	7:00–8:00	Клиническое обследование, анализ газов артериальной крови
	8:00–9:00	Завтрак
	9:00–13:00	Заполнение опросников, спирометрия, шестиминутный шаговый тест, кардиопульмональный нагрузочный тест
	13:00–18:00	Обед, эхокардиография, отдых
	18:00–20:00	Ужин
	22:00–7:00	Кардиореспираторное мониторирование во время сна
4-й день	7:00–8:00	Клиническое обследование, анализ газов артериальной крови
	8:00–9:00	Завтрак
	9:00–12:30	Заполнение опросников, спирометрия, шестиминутный шаговый тест
	12:30–13:30	Обед
	13:30–17:30	Трансфер в Бишкек на микроавтобусах

2.5. Определение первичного результата

Первичным результатом была частота возникновения комплексной конечной точки НБЭВ, определяемой как одно или более из следующих состояний во время пребывания на высоте 3100 м: ОГБ по шкале Лейк-Луиза ≥ 3 , включая головную боль и (или) $AMSc \geq 0,7$; тяжёлая гипоксемия, среднее значение SpO_2 в покое $< 80\%$ в течение > 30 мин или $< 75\%$ в течение > 15 мин; индуцированная физической нагрузкой десатурация кислорода $SpO_2 < 75\%$ в течение > 1 мин, сопровождаемая симптомами или признаками гипоксемии; симптоматическое сердечно-сосудистое заболевание, такое как гипертония, систолическое артериальное давление > 200 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление > 110 мм рт. ст., не реагирующее на препараты, снижающие артериальное давление, в течение 1 ч, боль в груди с ЭКГ-признаками ишемии или впервые возникшей аритмией; выход из исследования по решению независимого врача, ответственного за безопасность участников, или по желанию самого пациента.

Комплексная конечная точка НБЭВ, а не просто ОГБ, была выбрана по клиническим соображениям и соображениям безопасности. У пациентов с ХОБЛ, многие из которых имеют сердечно-сосудистые и другие сопутствующие заболевания, во время подъёма и кратковременного пребывания на высокогорье с клинической точки зрения было важно предотвратить не только ОГБ, но и другие соответствующие проблемы со здоровьем и дискомфорт. Хотя для пациентов с ХОБЛ не установлено чёткого порога опасной гипоксемии, общепринятой клинической практикой является поддержание SpO_2 выше 85–90% [97, 98, 99]. Поскольку тяжёлая гипоксемия требовала прекращения исследования и подключения кислородной терапии, это предопределённое правило безопасности могло предотвратить возникновение ОГБ.

2.6. Размер выборки

В соответствии с предыдущими исследованиями [58, 100] ожидалось, что частота возникновения НБЭВ в группе плацебо составит 45%. Предполагая

относительное снижение заболеваемости на 50% (т. е. с 45 до 22,5%) как минимально значимое, двусторонняя альфа равна 0,05; для достижения мощности 80% требовался объём выборки в 154 участника. С учётом отсева планировалось набрать 180 пациентов.

2.7. Рандомизация и ослепление

Участники исследования были распределены случайным образом с помощью компьютерной программы (STATA SE 13.0, rct_minim) на группы с распределением 1 : 1, получающие ацетазоламид и плацебо с учётом возраста (35–50 и 51–75 лет), пола (мужчины и женщины) и степени тяжести обструкции (ОФВ₁ 40–59% и 60–80% от должного) [101]. Независимый фармацевт приготовил идентичные капсулы с активным веществом и плацебо, помеченные секретным кодом. Перечень кодов хранился в тайне от исследователей и пациентов до полного сбора и анализа данных.

2.8. Анализ данных и статистика

Данные описаны в виде чисел, подсчётов и средних \pm SD. Первичные результаты (т. е. частота возникновения НБЭВ и ОГБ соответственно) анализировались с помощью статистики хи-квадрат в популяциях «анализ по назначенному лечению — ИТТ-анализ (intention-to-treat)» и per-protocol. Статистически значимыми считались двухсторонние вероятности $P < 0,05$ (для учёта потенциальных положительных и отрицательных эффектов от приёма ацетазоламида). Кроме того, были проведены анализы пропорциональных рисков Каплана — Мейера и Кокса. Соответствие предположения о пропорциональности оценивалось путём визуального осмотра графиков Каплана — Мейера и логарифмических диаграмм.

Для оценки влияния ацетазоламида на первичный результат в зависимости от пола был проведён предварительно определённый многовариантный регрессионный анализ Кокса с использованием более распространённого пола в качестве исходного (мужчины), члена взаимодействия (препарат \times пол),

а также ковариаций возраста и $ОФВ_1$. Все переменные были сохранены в окончательной модели.

Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ, NNT), было рассчитано с использованием 95%-ного доверительного интервала Бендера.

Вторичные исходы были проанализированы в популяции per-protocol, включая данные участников, оставшихся в исследовании, с использованием линейных смешанных регрессионных моделей без замены отсутствующих данных. Результаты представлены как средние $\pm SD$ и средние различия с 95%-ными доверительными интервалами без поправки на множественность и без значений P.

2.9. Научная новизна исследования

В рамках данного исследования впервые были изучены кардиореспираторные функции у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании на высокогорье. Впервые была оценена эффективность применения ацетазоламида в клинической симптоматике, функции дыхания, лёгочной гемодинамике и профилактике ОГБ и НБЭВ у больных с ХОБЛ при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье.

2.10. Ожидаемые результаты

Предлагаемое исследование позволит определить предикторы развития и прогрессирования острой горной болезни и других осложнений, обусловленных кратковременным пребыванием в условиях высокогорья, у больных с ХОБЛ.

Приём ацетазоламида (125 мг утром и 250 мг вечером, перорально) у больных с ХОБЛ до и во время пребывания на высоте 3200 м в течение двух дней снизит риск развития осложнений, обусловленных высокогорьем, уменьшит выраженность симптомов ОГБ и другие субъективные неприятные ощущения, улучшит артериальную оксигенацию, физическую

работоспособность, сердечно-лёгочную функцию, ночное дыхание и качество сна во время пребывания на высоте.

2.11. Практическая значимость и возможная область применения

Исследование поможет в разработке методов профилактики, лечения ОГБ и других осложнений у больных с ХОБЛ с использованием ацетазоламида при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье.

Результаты данных о клинических последствиях влияния высокогорной гипоксии при кратковременном пребывании в условиях высокогорья, включающие оценку качества жизни, физической работоспособности, нарушений дыхания во время сна и деятельности сердечно-сосудистой системы, могут служить научной основой для улучшения клинической практики и ведения больных с ХОБЛ при планировании поездок в высокогорные регионы и авиаперелётов.

2.12. Формы внедрения

Полученные результаты дали возможность создания нового подхода к профилактике ОГБ у пациентов с ХОБЛ, которая будет внедряться в клиническую практику врачей первичного, вторичного и третичного звена здравоохранения Кыргызской Республики при планировании поездок и (или) кратковременного пребывания в условиях высокогорья. Полученные данные будут представлены в виде брошюр, клинических рекомендаций, методических пособий, лекционных материалов, презентаций на международных конференциях, форумах и конгрессах и опубликованы в международных медицинских журналах.

2.13. Отбор участников исследования

2.13.1. Первичный отбор

На первом этапе был проведён отбор пациентов с ХОБЛ II–III степени, диагностированной согласно рекомендациям GOLD. Для проведения скрининга были отобраны сотрудники с клиническим опытом и навыками проведения

спирометрии; они были распределены на три команды по три человека. Перед началом отбора был проведён тренинг во всех трёх командах, в программу которого были включены следующие вопросы:

- правильное выполнение манёвра по спирометрии;
- правильное заполнение отборочных карт и опросников;
- измерение антропометрических данных;
- первичный клинический осмотр.

Скрининговое обследование проводилось в центрах семейной медицины города Бишкека и сёл Чуйской области с использованием специально разработанной «карты пациента», в которую заносились данные клинического осмотра, опросников и других исследований.

Критерии отбора для участия в исследовании, которые использовались во время скрининга:

- мужской и женский пол, возраст 35–75 лет;
- наличие ХОБЛ, диагностированной согласно рекомендациям GOLD (ОФВ₁ 40–80% от должного, SpO₂ ≥ 92%, PaCO₂ < 5,5 кПа на высоте 750 м);
- место рождения и проживания на малой высоте (<800 м);
- письменное согласие.

В ходе скрининга в городе Бишкеке и более чем в 20 сёлах Чуйской области было обследовано 3647 пациентов и здоровых жителей низкогорья в возрасте от 35 до 75 лет обоих полов (1386 женщин и 2261 мужчина).

Среди обследованных у 2187 пациентов выявлены обструктивные нарушения различной степени тяжести. Так, 326 пациентов имели лёгкие нарушения бронхиальной проходимости, 1560 пациентов — среднетяжёлые и тяжёлые нарушения, у 111 пациентов — крайне тяжёлые обструктивные изменения (таблица 2.2 и рисунок 2.2). Важно отметить, что в 72% случаев диагноз установлен впервые.

Таблица 2.2 — Показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁) у пациентов в городе Бишкеке и Чуйской области

	ОФВ ₁ в % от должного			
	>80%	50–79%	30–49%	<30%
Абсолютное число	326	1560	111	16
% от общего числа	14,9%	71,3%	5%	1%

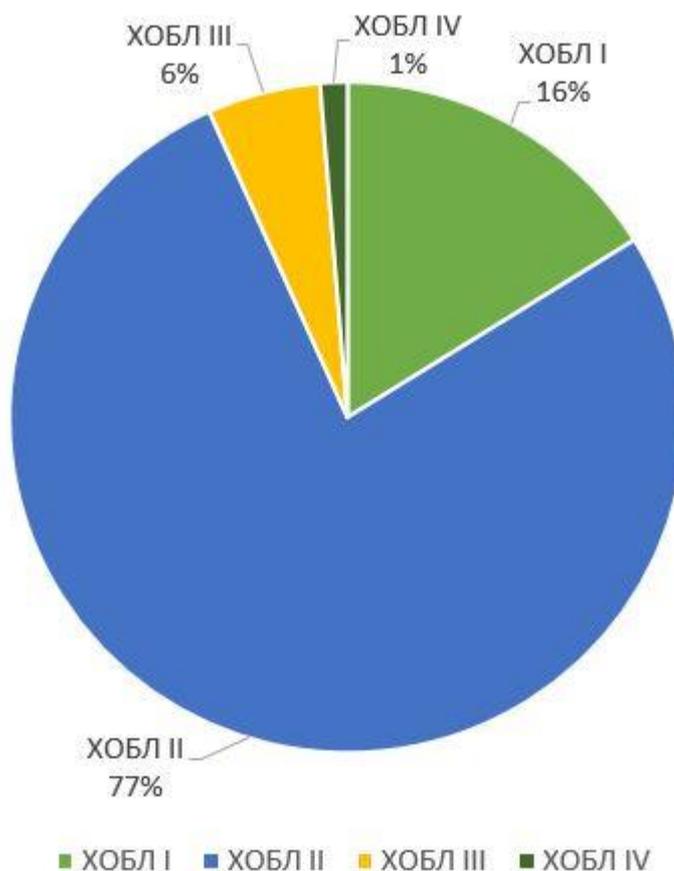


Рисунок 2.2 — Диаграмма распределения больных с ХОБЛ по степеням тяжести (GOLD)

2.13.2. Финальный отбор

В соответствии с критериями включения (оба пола в возрасте 35–75 лет с наличием ХОБЛ, диагностированной согласно рекомендациям GOLD [со значением ОФВ₁ 40–80% от должного, SpO₂ ≥ 92%, PaCO₂ < 5,5 кПа на высоте 750 м], родившиеся и проживающие на малой высоте [<800 м]) к исследованию были приглашены 482 пациента с ОФВ₁ от 40 до 80% от должного, из них в ходе отбора 297 пациентов из-за различных причин были

исключены, в итоге в рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, параллельное исследование были включены 185 пациентов с ХОБЛ, которые приняли участие в базовом исследовании (в течение двух дней и одной ночи) на базе отделения пульмонологии и аллергологии с БИП НЦКиТ согласно методам исследования.

2.14. Рандомизация и ослепление

После базового обследования была проведена рандомизация включённых в исследование пациентов ($N = 185$) по возрасту, полу, степени тяжести ХОБЛ и другим необходимым параметрам. Девять (5%) пациентов с ХОБЛ были исключены после рандомизации, но до начала второго этапа исследования, поскольку слепой анализ показал, что они не соответствуют критериям включения (рисунок 2.3). В группу плацебо было включено 90 пациентов, 86 пациентов — в группу ацетазоламида. Их средний возраст составил 57 лет, 66% — мужчины (таблица 2.3). Двенадцать (7%) рандомизированных пациентов отозвали согласие до приёма препарата и подъёма на высоту 3100 м. Был составлен график подъёма пациентов на высокогорную научно-исследовательскую базу «Тоо-Ашуу» (3100 м над уровнем моря), где проводились обследования аналогичные тем, что и в отделении пульмонологии и аллергологии с БИП НЦКиТ.

После рандомизации одна группа получала капсулы ацетазоламида — 125 мг за завтраком утром и по 250 мг в вечернее время (параллельная группа получала плацебо в таком же режиме) до подъёма за сутки и в течение двух дней пребывания на высоте 3100 м над уровнем моря.

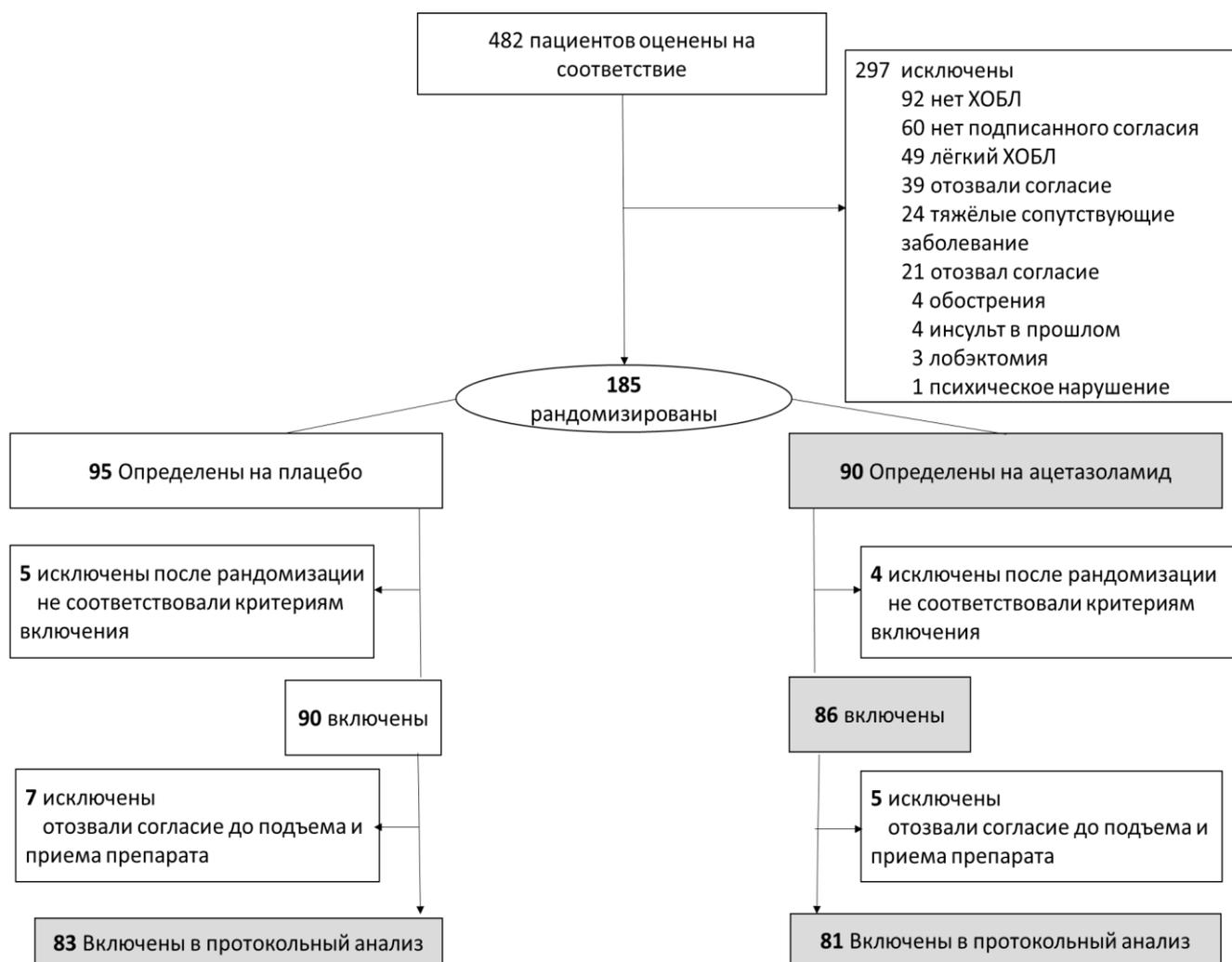


Рисунок 2.3 — Дизайн исследования. Согласно протоколу, в общей сложности 176 пациентов завершили исследование

2.15. Клинико-функциональная характеристика пациентов

На схеме, отражённой на рисунке 2.3, видно, что к исследованию было приглашено 482 пациента с ХОБЛ, но ввиду различных причин (нежелание участвовать, наличие тяжёлых заболеваний, показатели $ОФВ_1$ более 80% и менее 40% от должного и др.) в исследовании приняли участие 176 пациентов, которые подходили по всем критериям включения. Как видно из таблицы 2.3, 117 участников (66%) были лицами мужского пола и 59 — женского (34%). Средний возраст участников составил 57 ± 9 лет, средний показатель ИМТ составил $27,4 \pm 4,7$ кг/м². У основной части участников показатели $ОФВ_1$ составили $63 \pm 11\%$ от должного при индексе Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) $0,59 \pm 0,09$, что соответствует среднетяжёлой степени обструкции (таблица 2.3).

Таблица 2.3 — Характеристики участников, пациенты с ХОБЛ

Переменная	Все (N = 176)	Плацебо (N = 90)	Ацетазоламид (N = 86)
Мужчины, № (%)	117 (66)	62 (69)	55 (64)
Женщины, № (%)	59 (34)	28 (31)	31 (36)
Возраст, г.	57 ± 9	57 ± 10	56 ± 7
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 ± 4,7	27,4 ± 5,1	27,4 ± 4,2
ОФВ ₁ , л	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,5
% от должного	63 ± 11	63 ± 12	62 ± 11
ФЖЕЛ, л	3,3 ± 0,8	3,3 ± 0,9	3,2 ± 0,7
% от должного	94 ± 12	94 ± 13	93 ± 11
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,59 ± 0,09	0,59 ± 0,09	0,60 ± 0,09
ХОБЛ, GOLD-степень, № (%):			
2-й класс	148 (84)	75 (83)	73 (85)
3-я степень	28 (16)	15 (17)	13 (15)
Пульсоксиметрия, %	95 ± 2	95 ± 2	95 ± 2
История курения, пачка, лет	16 ± 22	17 ± 24	14 ± 19
mMRC, оценка одышки	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1
Тест оценки ХОБЛ (САТ)	12 ± 6	12 ± 6	11 ± 5
Сопутствующие заболевания:			
артериальная гипертензия, № (%)	31 (18)	15 (17)	16 (19)
коронарная болезнь сердца, № (%)	6 (3)	3 (3)	3 (3)
сахарный диабет, № (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
другое, № (%)	32 (18)	20 (22)	12 (14)

Примечание. Значения представляют собой числа и пропорции или среднее ±SD. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; класс GOLD — спирометрическая оценка ограничения воздушного потока по шкале Глобальной инициативы по обструктивной болезни лёгких от 1 (лёгкая) до 4 (очень тяжёлая); класс 2 — умеренный (ОФВ₁ от 50 до <80% прогнозируемого); класс 3 — тяжёлый (ОФВ₁ от 30 до <50% от должного); mMRC — модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований, варьирующая от 0 баллов (одышка не беспокоит, за исключением физической нагрузки) до 4 баллов (слишком сильная одышка, чтобы выйти из дома, или одышка при одевании); COPD Assessment Test (САТ) — восьмипунктовый показатель состояния здоровья, варьирующий от 0 баллов (наилучший) до 40 баллов (наихудший).

Таким образом, из 482 приглашённых пациентов 176 человек были включены в рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, параллельное исследование. В течение всего исследования никаких

чрезвычайных ситуаций не произошло; все пациенты успешно завершили исследование без какого-либо вреда здоровью.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Первичные результаты

3.1.1. Частота НБЭВ и ОГБ у больных

Из 176 пациентов 110 человек (62,5%) испытывали НБЭВ, требующие лечения или спуска на более низкую высоту. В общей сложности 78 из 176 пациентов (44%) находились в течение двух дней на высоте 3100 м.

Анализ показал, что НБЭВ произошли у 68 из 90 пациентов (76%) в группе плацебо и у 42 из 86 пациентов (49%) — в группе ацетазоламида ($P < 0,001$). Частота и время НБЭВ представлены в таблице 3.1 и на рисунке 3.1. Показатель ЧБНЛ составил 3,7 (95% ДИ от 2,5 до 8,0).

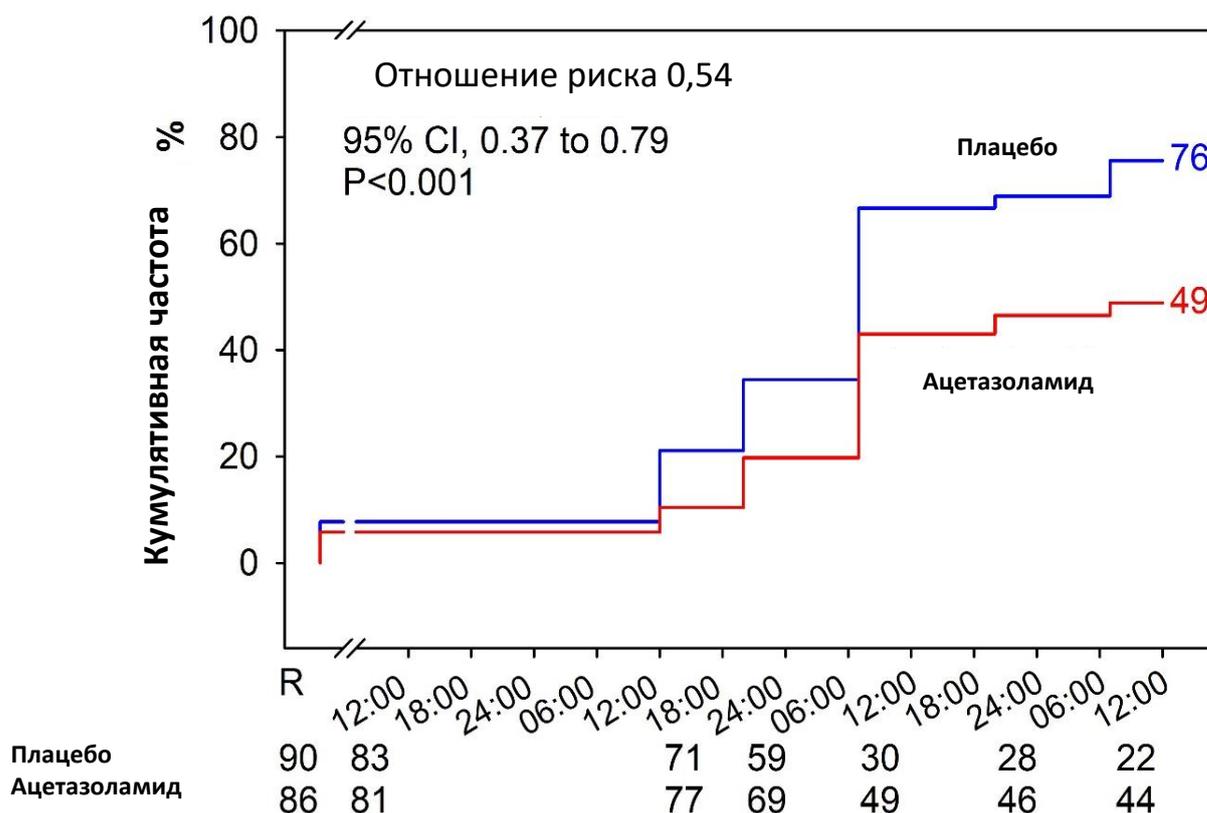


Рисунок 3.1 — Частота проявлений НБЭВ

Таблица 3.1 — Частота НБЭВ — анализ ИТТ (анализ по назначенному лечению)

Результаты 176 пациентов с ХОБЛ	Плацебо (N = 90)	Ацетазоламид (N = 86)	P- значение ^c	Пропорциональный риск Кокса (95% ДИ)
Первичный результат: Частота НБЭВ любого типа, у всех участников, N (%)	68 из 90 (76)	42 из 86 (49)	<0,001	0,54 (от 0,37 до 0,79)
у мужчин, N (%)	43 из 62 (69)	26 из 55 (47)	0,015	0,59 (от 0,37 до 0,97)
у женщин, N (%)	25 из 28 (89)	16 из 31 (52)	0,002	0,43 (от 0,23 до 0,81)
Частота НБЭВ, подтипы ^a :				
тяжёлая гипоксемия — пульсоксиметрия <80% в течение >30 мин, N (%)	40 (44)	14 (16)	нет данных	0,30 (от 0,16 до 0,55)
острая горная болезнь (оценка по ШЛЛ ≥ 3 , включая головную боль, и [или] оценка по шкале AMSc $\geq 0,7$) ^d	25 (28)	23 (27)	нет данных	0,80 (от 0,45 до 1,42)
отозвали согласие до начала лечения и подъёма на 3100 м, N (%)	7 (8)	5 (6)	нет данных	0,75 (от 0,24 до 2,36)
другие интеркуррентные заболевания и (или) симптомы, N (%) ^b	2 (2)	1 (1)	нет данных	нет данных

Примечание:

^a — сообщается о частоте подтипов, проявляющихся как первые НБЭВ либо отдельно, либо одновременно с другими подтипами.

^b — подробности представлены в дополнительных таблицах.

^c — значения P вычисляются с помощью хи-квадрата или точной статистики Фишера.

^d — оценка по шкале Лейк-Луиза колеблется от 0 до 15 баллов (от отсутствия до тяжёлой степени), оценка по шкале ОГБ колеблется от 0 до 5 баллов («совсем не» до крайней степени).

Проявления НБЭВ снижались при использовании ацетазоламида было значительным как у мужчин, так и у женщин (таблица 3.1, рисунок 3.2).

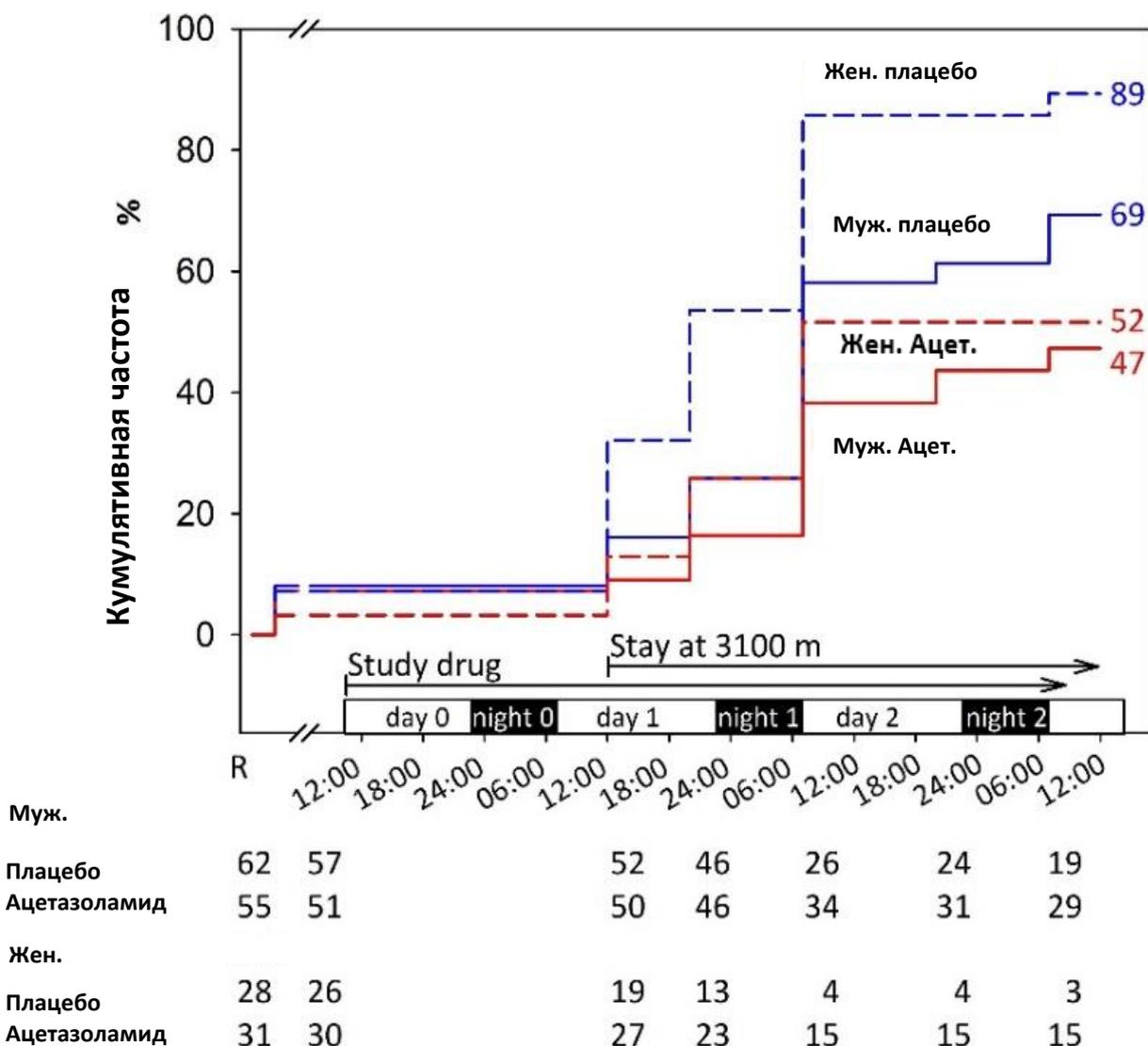


Рисунок 3.2 — Частота НБЭВ по половому признаку

Наиболее распространённым подтипом НБЭВ была тяжёлая гипоксемия, наблюдавшаяся у 44% и 16% пациентов, принимавших плацебо и ацетазоламид соответственно (ЧБНЛ 3,0 [95% ДИ 2,2–5,8]) (рисунок 3.3).

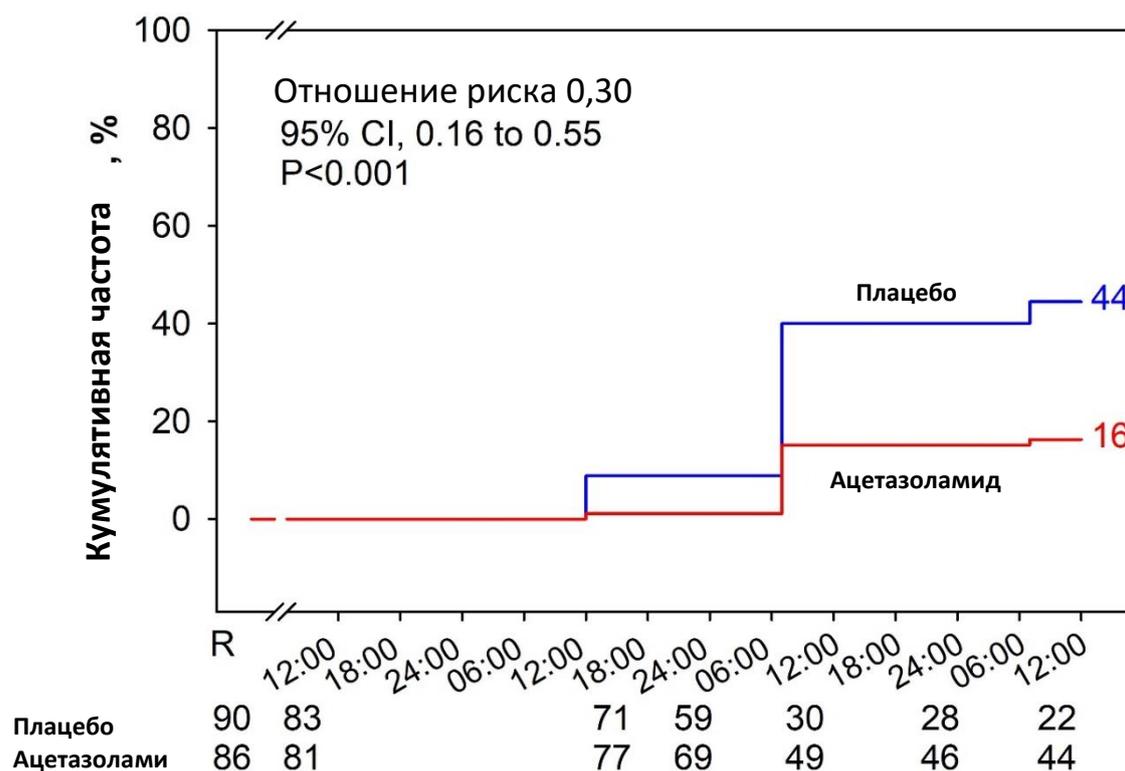


Рисунок 3.3 — Частота наиболее распространённого подтипа НБЭВ (тяжёлой гипоксемии)

При проведении анализа данные о частоте возникновения ОГБ (28% и 27%) и «других сопутствующих заболеваний и (или) симптомов» (2% и 1%) были одинаковыми в обеих группах. При протокольном анализе с исключением 12 рандомизированных пациентов, отказавшихся от подъёма на высоту 3100 м и (или) приёма исследуемого препарата, НБЭВ были выявлены у 61 из 83 (73%) пациентов, получавших плацебо, и у 37 из 81 (46%) пациента, получавшего ацетазоламид ($P < 0,001$).

Большинство НБЭВ (88%) возникло в течение 20 ч после прибытия на высоту 3100 м. В частности, тяжёлая гипоксемия возникала преимущественно в течение первой ночи на высоте 3100 м. У всех пациентов НБЭВ полностью разрешились в течение 1–3 ч после подключения кислородной терапии и (или) лечения парацетамолом (в зависимости от головной боли) до прибытия на низкогорье (таблица 3.2).

Таблица 3.2 — ХОБЛ: другие сопутствующие заболевания и (или) симптомы, приведшие к прекращению исследования

Время события	ID	Группа лечения	Симптомы и признаки	Предпринятые действия	Исход
День прибытия на 3100 м	1098	Плацебо	Тяжёлая гипоксемия и ОГБ (SpO ₂ 69%; AMSc 3,22; ШЛЛ 7 со спутанностью сознания)	Кислород, транспортировка на низкогорье, исключение из исследования	Полное восстановление в течение 3 ч после подключения кислорода, до прибытия на низкогорье
День прибытия на 3100 м	1077	Плацебо	Тяжёлая гипоксемия и ОГБ (SpO ₂ 81%; AMSc 2,12; ШЛЛ 6)	Кислород, транспортировка на низкогорье, исключение из исследования	Полное восстановление в течение 3 ч после подключения кислорода, до прибытия на низкогорье
День 2 на 3100 м	1146	Ацетазоламид	Боль в груди при езде на велосипеде (самое низкое значение SpO ₂ 78%, отсутствие ЭКГ-признаков ишемии), предположительно мышечно-скелетного происхождения	Упражнения прекращены, кислород, транспортировка на низкогорье, исключение из исследования	Полное восстановление в течение 3 ч после подключения кислорода, до прибытия на низкогорье

Примечание. Как указано в таблице 3.1, было три случая «других интеркуррентных заболеваний и (или) симптомов»: два — у пациентов, принимавших плацебо, и один — у пациентов, принимавших ацетазоламид. ОГБ — острая горная болезнь; AMSc — церебральная оценка опросника экологических симптомов в диапазоне от 0 до 5 баллов («совсем не» до экстремальных); ШЛЛ — острая горная болезнь по шкале Лейк-Луиза от 0 до 15 (от отсутствия до тяжёлого течения).

Регрессионный анализ Кокса выявил более высокие отношения рисков (ОР) для НБЭВ у женщин по сравнению с мужчинами (ОР 1,68; 95% ДИ 1,03–2,77), у пожилых по сравнению с молодыми (ОР/г 1,03; 95% ДИ 1,01–1,06) и у участников с более низким ОФВ₁ по сравнению с участниками с более высоким (ОР / % от должного ОФВ₁, 0,98; 95% ДИ 0,97–1,00). Ацетазоламид

снижал коэффициент опасности для НБЭВ одинаково у мужчин и женщин (взаимодействие «препарат × пол», ОР 0,80; 95% ДИ 0,36–1,80; таблица 3.3).

Таблица 3.3 — Предикторы НБЭВ — анализ пропорциональных рисков Кокса — анализ ИТТ

Предиктор	Отношение рисков	SE	95% ДИ	P-значение
Эффективность ацетазоламида по сравнению с плацебо	0,58	0,14	от 0,36 до 0,94	0,030
Пол, жен. и муж. ^a	1,68	0,43	от 1,03 до 2,77	0,039
Взаимодействие препарата × пол, ацетазолamid × жен.	0,80	0,33	от 0,36 до 1,80	0,596
Возраст, г.	1,03	0,01	от 1,01 до 1,06	0,007
Спирометрия, ОФВ ₁ , % от должного	0,98	0,01	от 0,97 до 1,00	0,042

Примечание:

ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду.

^a — поскольку преобладающим полом был мужской (66% участников), это было взято за основу.

Было обнаружено, что трое из четырёх пациентов с ХОБЛ испытали НБЭВ при подъёме на 3100 м при использовании плацебо. Ацетазолamid снизил риск возникновения НБЭВ почти наполовину, имел мало побочных эффектов и поэтому является более практичным, чем кислородная терапия.

3.2. Вторичные результаты

3.2.1. Клинические и физиологические эффекты от приёма ацетазоламида

При проявлении НБЭВ пациенты прекращали участие в исследовании и спускались на низкогорье, соответственно, вторичные результаты оценивались только у оставшихся участников в течение всего времени пребывания на высокогорье (таблицы 3.4 и 3.5). У пациентов с ХОБЛ без проявления НБЭВ симптомы ОГБ были в целом лёгкими и не различались между группами. Вечером после подъёма на 3100 м SpO₂ снизилось до <85% у 20 из 79 пациентов (25%) в группе плацебо и у 6 из 78 пациентов (8%) в группе ацетазоламида. На следующий день уровни PaO₂, SaO₂ и PaCO₂ снижались

в обеих группах, но дневная гипоксемия была менее выражена в группе ацетазоламида (межгрупповая разница P_{aO_2} — 3 мм рт. ст., 95% ДИ от 0 до 6). У пациентов, принимавших ацетазоламид, ночная гипоксемия во время сна на высокогорье и апноэ сна были менее выражены, а субъективное качество сна было лучше по сравнению с группой плацебо (таблицы 3.4 и 3.5). Повышение артериального давления, связанное с пребыванием на высокогорье, было менее выраженным у пациентов, принимавших ацетазоламид, по сравнению с группой, принимавшей плацебо (таблицы 3.4 и 3.5).

Таблица 3.4 — Анализ по протоколу

Пациенты с ХОБЛ ^a	Группа плацебо (N = 83)		Группа ацетазоламида (N = 81)		Межгрупповая разница в изменении, вызванная высотой (95% ДИ)
	760 м	3100 м	760 м	3100 м	
Клиническое обследование	N = 83	N = 30	N = 81	N = 48	
Вес, кг	73,7 ± 1,5	73,4 ± 1,6	74,2 ± 1,5	74,0 ± 1,5	0,1 (от -1,6 до 1,8)
ЧСС, уд/мин	72 ± 1	74 ± 2	72 ± 1	73 ± 1	-1 (от -5 до 3)
Пульсоксиметрия, %	94,6 ± 0,3	88,8 ± 0,4	94,4 ± 0,3	90,0 ± 0,3	1,5 (от 0,3 до 2,6)
Среднее АД, мм рт. ст.	96 ± 1	105 ± 2	96 ± 1	98 ± 2	-7 (от -11 до -3)
Анализ газов артериальной крови	N = 60	N = 29	N = 61	N = 47	-
pH	7,40 ± 0,00	7,44 ± 0,00	7,40 ± 0,00	7,36 ± 0,00	-0,07 (-0,08 до -0,06)
P_{aCO_2} , мм рт. ст.	42 ± 0	36 ± 1	42 ± 0	33 ± 0	-3 (от -5 до -1)
P_{aO_2} , мм рт. ст.	69 ± 1	58 ± 1	69 ± 1	61 ± 1	3 (от 0 до 6)
SaO_2 , %	93,2 ± 0,3	87,6 ± 0,4	93,2 ± 0,3	88,7 ± 0,3	1,1 (от 0,1 до 2,1)
Гематокрит, %	42,6 ± 0,5	42,5 ± 0,6	42,9 ± 0,5	45,0 ± 0,5	2,1 (от 1,0 до 3,2)
Спирометрия	N = 83	N = 30	N = 81	N = 48	
ОФВ ₁ , % от должного	70 ± 2	74 ± 2	67 ± 2	76 ± 2	5 (от 0 до 9)
ФЖЕЛ, % от должного	96 ± 2	101 ± 2	92 ± 2	102 ± 2	5 (от 1 до 9)
Исследование сна	N = 62	N = 31	N = 63	N = 55	-
Среднее ночное SpO_2 , %	91,0 ± 0,2	84,4 ± 0,3	90,6 ± 0,2	85,7 ± 0,2	1,7 (от 0,9 до 2,5)
Время нахождения с $SpO_2 < 85\%$, в % ТПВ	2 ± 2	48 ± 3	3 ± 2	26 ± 2	-23 (от -31 до -14)

Окончание таблицы 3.4

Индекс десатурации кислорода, >3% провалов/ч	4,3 ± 0,8	19,8 ± 2,2	5,1 ± 0,8	11,1 ± 1,3	-9,4 (от -14,1 до -4,8)
Субъективное качество сна, ВАШ мм	63 ± 3	47 ± 3	62 ± 3	58 ± 3	13 (от 2 до 23)

Примечание:

^a — данные представляют собой средние значения ±SD (95% ДИ) с ночи на высоте 760 м и ночи в день подъёма на 3100 м (исследования сна в течение ночи 1) и со следующего утра (дневные оценки в день 2) на каждой высоте. Анализ по протоколу включает всех пациентов без НБЭВ до соответствующего измерения.

ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; РаО₂, РаСО₂ — артериальное парциальное давление кислорода и углекислого газа (значения в мм рт. ст. можно преобразовать в кПа путём деления на 7,5); SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом; SpO₂ — пульсоксиметрия; ВАШ — визуальная аналоговая шкала субъективного качества сна в диапазоне от 0 до 100 мм (от очень плохого до отличного); TIB (time in bed) — время в постели.

Таблица 3.5 — Вторичные результаты согласно протокольному анализу

Результаты	Плацебо (N = 83)					Ацетазоламид (N = 81)						
	760 м	3100 м		Внутригрупповые изменения, утро после ночи 1 на 3100 м против 760 м	Внутригрупповые изменения, утро после ночи 2 на 3100 м против 760 м	760 м	3100 м		Внутригрупповые изменения, утро после ночи 1 на 3100 м против 760 м	Внутригрупповые изменения, утро после ночи 1 на 3100 м против 760 м	Межгрупповая разница в изменении, вызванная высотой (95% ДИ)	
		Утро после ночи 1	Утро после ночи 2				Утро после ночи 1	Утро после ночи 2			Утро после ночи 1 на 3100 м	Утро после ночи 2 на 3100 м
Клиническое обследование	N = 83	N = 30	N = 22	–	–	N = 81	N = 48	N = 43	–	–	–	–
Вес, кг	73,7 ± 13,7	73,4 ± 8,8	73,4 ± 7,5	–0,3 (от –1,6 до 1,0)	–0,4 (от –1,8 до 1,1)	74,2 ± 13,5	74,0 ± 10,4	72,8 ± 10,5	–0,2 (от –1,2 до 0,8)	–1,4 (от –2,5 до –0,3)	0,1 (от –1,6 до 18)	–1,0 (от –2,8 до 0,8)
ЧСС, уд/мин	72 ± 9	74 ± 11	73 ± 9	2 (от –1 до 5)	2 (от –2 до 5)	72 ± 9	73 ± 7	73 ± 7	1 (от –1 до 3)	2 (от –1 до 4)	–1 (от –5 до 3)	0 (от –4 до 4)
SpO ₂ , %	94,6 ± 2,7	88,8 ± 2,2	89,5 ± 2,3	–5,9 (от –6,7 до –5,0)	–5,1 (от –6,1 до –4,1)	94,4 ± 2,7	90,0 ± 2,1	91,2 ± 2,0	–4,4 (от –5,1 до –3,7)	–3,2 (от –4,0 до –2,5)	1,5 (от 0,3 до 2,6)	1,9 (от 0,6 до 3,1)
Сист. АД, мм рт. ст.	126 ± 18	137 ± 11	133 ± 14	10 (от 6 до 15)	6 (от 1 до 11)	124 ± 18	125 ± 14	121 ± 13	1 (от –3 до 4)	–3 (от –7 до 0)	–10 (от –15 до –4)	–10 (от –16 до –3)
Диаст. АД, мм рт. ст.	81 ± 9	90 ± 11	89 ± 9	8 (от 5 до 11)	8 (от 4 до 11)	81 ± 9	84 ± 7	82 ± 13	3 (от 0 до 5)	1 (от –1 до 4)	–5 (от –9 до –1)	–6 (от –11 до –2)
САД, мм рт. ст.	96 ± 9	105 ± 11	103 ± 9	9 (от 6 до 12)	7 (от 4 до 11)	96 ± 9	98 ± 14	95 ± 13	2 (от 0 до 5)	0 (от –3 до 2)	–7 (от –11 до –3)	–8 (от –12 до –3)
Острая горная болезнь, ШЛЛ	0,6 ± 0,9	0,4 ± 1,1	0,1 ± 0,9	–0,1 (от –0,4 до 0,1)	–0,4 (от –0,8 до –0,1)	0,5 ± 0,9	0,3 ± 0,7	0,2 ± 0,7	–0,2 (от –0,5 до 0,0)	–0,3 (от –0,5 до 0,0)	0,1 (от –0,5 до 0,3)	0,2 (от –0,2 до 0,5)

Продолжение таблицы 3.5

Острая горная болезнь, балл AMSc	0,09 ± 0,09	0,07 ± 0,11	0,04 ± 0,09	-0,02 (от -0,06 до 0,03)	-0,05 (от -0,10 до 0,0)	0,09 ± 0,09	0,07 ± 0,14	0,05 ± 0,13	-0,02 (от -0,05 до 0,02)	-0,03 (от -0,07 до 0,00)	0,00 (от -0,06 до 0,06)	0,01 (от -0,05 до 0,08)
Спирометрия	N = 83	N = 30	N = 22	-	-	N = 81	N = 48	N = 43	-	-	-	-
ОФВ ₁ , % от должного	70 ± 18	74 ± 11	74 ± 9	4 (от 1 до 7)	4 (от 1 до 8)	67 ± 19	76 ± 14	77 ± 13	9 (от 6 до 11)	9 (от 7 до 12)	5 (от 0 до 9)	5 (от 0 до 10)
ОФВ ₁ , л	1,93 ± 0,55	2,09 ± 0,38	2,09 ± 0,38	0,15 (от 0,06 до 0,25)	0,16 (от 0,05 до 0,27)	1,89 ± 0,54	2,15 ± 0,42	2,17 ± 0,46	0,25 (от 0,17 до 0,33)	0,28 (от 0,20 до 0,36)	0,10 (от -0,03 до 0,22)	0,12 (от -0,02 до 0,26)
ФЖЕЛ, % от должного	96 ± 18	101 ± 11	102 ± 9	6 (от 2 до 9)	6 (от 3 до 10)	92 ± 18	102 ± 14	103 ± 13	11 (от 8 до 13)	11 (от 8 до 14)	5 (от 1 до 9)	5 (от 1 до 9)
ФЖЕЛ, л	3,27 ± 0,91	3,50 ± 0,60	3,52 ± 0,52	0,23 (от 0,11 до 0,35)	0,25 (от 0,12 до 0,38)	3,17 ± 0,9	3,56 ± 0,69	3,58 ± 0,66	0,39 (от 0,29 до 0,48)	0,41 (от 0,31 до 0,51)	0,16 (от 0,01 до 0,30)	0,16 (от 0,00 до 0,32)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,59 ± 0,09	0,59 ± 0,05	0,59 ± 0,05	0,00 (от -0,02 до 0,02)	0,00 (от -0,02 до 0,02)	0,60 ± 0,09	0,61 ± 0,07	0,61 ± 0,07	0,01 (от -0,01 до 0,02)	0,01 (от -0,01 до 0,02)	0,01 (от -0,01 до 0,03)	0,01 (от -0,01 до 0,04)
6-минутный шаговый тест	N = 70	N = 30	N = 22	-	-	N = 71	N = 48	N = 43	-	-	-	-
Дистанция, м	502 ± 84	480 ± 77	501 ± 75	-23 (от -49 до 4)	-2 (от -31 до 28)	502 ± 84	482 ± 83	482 ± 79	-20 (от -41 до 1)	-21 (от -42 до 1)	3 (от -31 до 36)	-19 (от -56 до 18)
SpO ₂ в конце, %	94,0 ± 6,7	85,7 ± 6,6	87,3 ± 6,6	-8,3 (от -11,1 до -5,5)	-6,7 (от -9,9 до -3,6)	92,5 ± 6,7	86,7 ± 6,9	87,8 ± 6,6	-5,8 (от -8,2 до -3,4)	-4,7 (от -7,2 до -2,2)	2,5 (от -1,2 до 6,2)	2,0 (от -2,0 до 6,0)
Одышки по шкале Борга	2,7 ± 1,7	3,3 ± 1,6	3,0 ± 1,4	0,6 (от -0,1 до 1,2)	0,2 (от -0,5 до 1,0)	2,4 ± 1,7	3,0 ± 1,4	2,8 ± 1,3	0,6 (от 0,1 до 1,2)	0,4 (от -0,1 до 0,9)	0,0 (от -0,8 до 0,9)	-0,2 (от -0,7 до 1,1)

Окончание таблицы 3.5

Исследование сна	N = 62	N = 31	N = 23	–	–	N = 63	N = 55	N = 44	–	–	–	–
Среднее значение SpO ₂ , %	91,0 ± 1,6	84,4 ± 1,7	85,4 ± 1,4	–6,6 (от –7,3 до –6,0)	–5,7 (от –6,4 до –5,0)	90,6 ± 1,6	85,7 ± 1,5	86,9 ± 2,2	–5,0 (от –5,5 до –4,5)	–3,7 (от –4,3 до –3,2)	1,7 (от 0,9 до 2,5)	1,9 (от 1,0 до 2,8)
Время нахождения с SpO ₂ < 85%, % TIB	2 ± 16	48 ± 17	34 ± 19	46 (от 39 до 53)	32 (от 25 до 40)	3 ± 16	26 ± 15	12 ± 22	24 (от 18 до 29)	9 (от 3 до 15)	–23 (от –31 до –14)	–23 (от –33 до –13)
ИД, 1/ч	4,3 ± 6,3	19,8 ± 12,2	15,2 ± 10,6	15,5 (от 11,4 до 19,5)	10,8 (от 6,8 до 14,9)	5,1 ± 6,3	11,1 ± 9,6	9,1 ± 9,6	6,1 (от 3,7 до 8,4)	4,0 (от 1,7 до 6,4)	–9,4 (от –14,1 до –4,8)	–6,8 (от –11,5 до –2,1)
Субъективное качество сна, ВАШ мм	63 ± 24	47 ± 17	60 ± 24	–16 (от –24 до –9)	–4 (от –14 до 6)	62 ± 24	58 ± 22	69 ± 22	–4 (от –11 до 3)	6 (от –2 до 14)	13 (от 2 до 23)	10 (от –3 до 23)

Примечание. Среднее ± стандартное отклонение или средняя разница (95% ДИ). Анализ по протоколу включает всех доступных пациентов без или до перенесённых НБЭВ до соответствующего измерения. ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; САД — среднее артериальное давление; ШЛЛ — оценка по шкале Лейк-Луиза в диапазоне от 0 до 15 баллов (от отсутствия до тяжёлой степени); оценка AMSc — церебральная оценка опросника экологических симптомов в диапазоне от 0 до 5 баллов (отсутствие до максимума); SpO₂ — насыщение кислородом; индекс десатурации (ИД), падение ≥3%; TIB (time in bed) — время в постели; шкала одышки Борга в диапазоне от 0 до 10 (отсутствие до максимума); ВАШ — визуальная аналоговая шкала субъективного качества сна в диапазоне от 0 до 100 мм (от крайне плохого до отличного); ночь 1 — ночь дня восхождения (исследования респираторного сна проводились в эту ночь [ночь 1] и в следующую ночь [ночь 2], дневные оценки проводились утром после этих ночей).

В ходе исследования не было отмечено значимых побочных эффектов в связи с приёмом лекарственных средств в группе ацетазоламида и в группе плацебо (рисунок 3.4 и таблица 3.6).

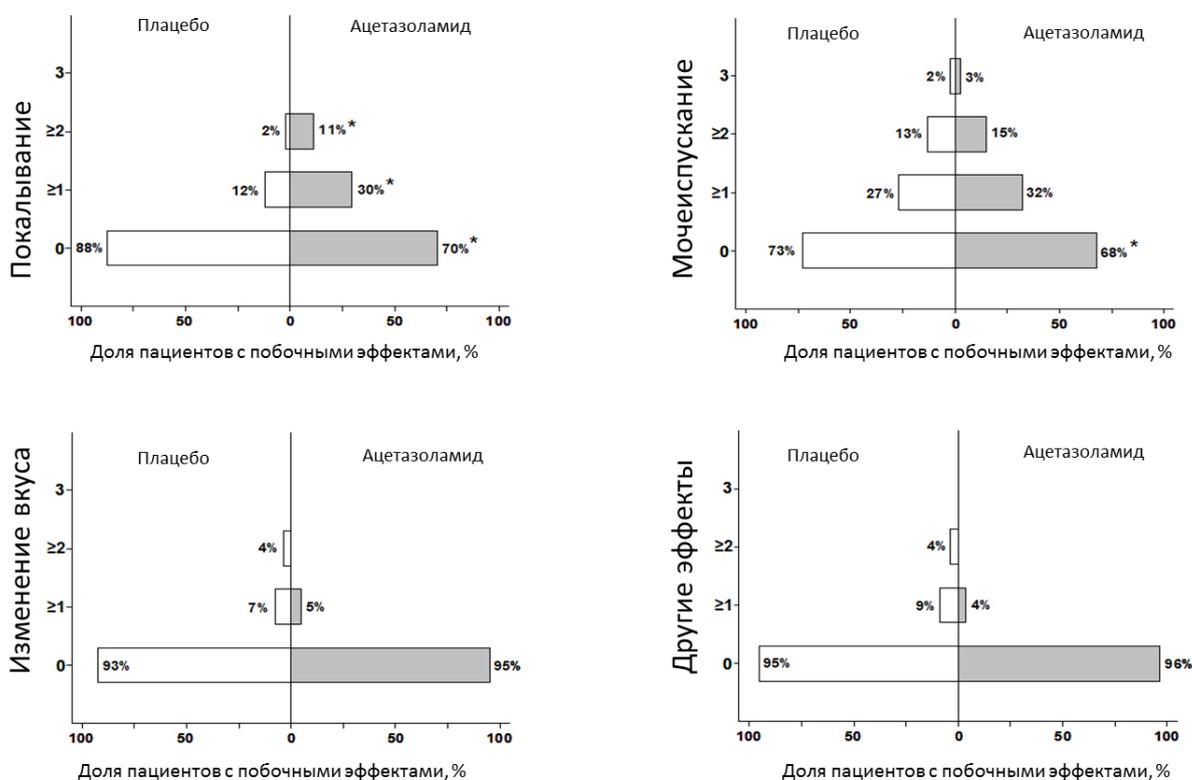


Рисунок 3.4 — Побочные эффекты от приёма ацетазоламида

Таблица 3.6 — Побочные эффекты

Тип побочного эффекта	Плацебо (N = 90)	Ацетазоламид (N = 86)	Итого (N = 176)	P-значение
Парестезия	12 (13)	24 (28)	36 (21)	0,044
Полиурия	27 (30)	28 (33)	56 (32)	0,714
Изменение вкуса	9 (10)	4 (5)	13 (7)	0,250
Другой	4 (4)	4 (5)	8 (5)	0,250
Любой побочный эффект	38 (42)	41 (48)	79 (45)	0,467

Примечание. Значения представляют собой количество (%) участников с побочными эффектами любой степени тяжести, измеренными по четырёхбалльной шкале Лайкерта (0 — отсутствуют, 1 — лёгкие, 2 — умеренные, 3 — тяжёлые) (см. рисунок 3.4 для получения более подробной информации о побочных эффектах).

3.2.2. Оценка лёгочной гемодинамики

Лёгочная гипертензия (ЛГ) является одним из частых сопутствующих состояний при ХОБЛ. Структурные изменения и функциональные аномалии лёгочных сосудов, возникающие в результате гипоксической лёгочной вазоконстрикции у пациентов с ХОБЛ, могут увеличить риск развития симптоматической ЛГ при подъёме на высокогорье (в гипоксическую среду). Считается, что ацетазоламид может смягчить чрезмерное повышение давления в лёгочной артерии (ДЛА), наблюдаемое у лиц, подверженных высокогорному отёку лёгких при воздействии гипоксии. Таким образом, целью исследования было оценить, снижает ли применение ацетазоламида вызванное гипоксией повышение ДЛА и улучшает ли дальнейшие эхокардиографические показатели сердечной функции у жителей низкогорья с ХОБЛ при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье (3100 м).

В исследование были включены 112 пациентов (68% мужчин): 54 — в группу плацебо и 58 — в группу ацетазоламида. В таблице 3.7 представлены характеристики участников.

Таблица 3.7 — Характеристики участников

Переменная	Плацебо (N = 54)	Ацетазоламид (N = 58)
Мужчины, № (%)	38 (70)	38 (66)
Возраст, г.	58,5 ± 9,1	60,0 ± 7,2
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5 ± 4,5	27,1 ± 3,7
ОФВ ₁ , % от должного	61 ± 13	61 ± 11
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	59 ± 8	60 ± 9
История курения, пачка лет	15 ± 25	11 ± 16

Примечание. Значения являются числами и пропорциями или средним значением ±SD. ИМТ — индекс массы тела; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких.

В обеих группах градиент давления трикуспидальной регургитации (TRPG) значительно увеличился — с 760 м на 3100 м (плацебо с 22 ± 7 до 30 ± 10 мм рт. ст., P < 0,001; ацетазоламид с 20 ± 5 до 24 ± 7 мм рт. ст., P = 0,005), причём в группе ацетазоламида среднее различие (95% ДИ) составило −5

мм рт. ст. (от -9 до -1) (эффект лечения $P = 0,015$) (таблица 3.8, рисунки 3.5 и 3.6).

Таблица 3.8 — Эхокардиографические показатели давления в лёгочной артерии и правых отделах сердца

Переменная	Плацебо (N = 54)		Ацетазоламид (N = 58)		Эффект лечения	
	760 м	3100 м	760 м	3100 м	Межгрупповая разница на высокогорье (95% ДИ)	P-значение
Давление в лёгочной артерии:						
градиент давления трикуспидальной регургитации, мм рт. ст.	22 ± 7	30 ± 10 [#]	20 ± 5	24 ± 7 ^{#*}	-5 (от -9 до -1)	0,015
скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,3 ± 0,3	2,7 ± 0,4 [#]	2,2 ± 0,3	2,4 ± 0,3 ^{#*}	-0,2 (от -0,4 до 0,0)	0,033
систолическое давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	25 ± 6	34 ± 10 [#]	23 ± 6	28 ± 7 ^{#*}	-4 (от -8 до 0)	0,039
Среднее давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	18 ± 4	23 ± 6 [#]	16 ± 4	19 ± 4 ^{#*}	-2 (от -5 до 0)	0,039
Гемодинамика:						
ЧСС, уд.	69 ± 11	76 ± 11 [#]	71 ± 11	74 ± 10	-5 (от -8 до -1)	0,006
Ударный объём, мл	66 ± 12	65 ± 13	66 ± 16	61 ± 13 [#]	-5 (от -10 до 1)	0,079
индекс ударного объёма, мл/м ²	38 ± 6	37 ± 5	37 ± 8	33 ± 6 ^{#*}	-2,6 (от -5,4 до 0,2)	0,068
сердечный выброс (CO), л/мин	4,5 ± 1,1	4,9 ± 1,0 [#]	4,7 ± 1,2	4,4 ± 0,9 [*]	-0,6 (от -1,0 до -0,2)	0,003
сердечный индекс, л/мин/м ²	2,6 ± 0,6	2,8 ± 0,5 [#]	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,4 [*]	-0,3 (от -0,6 до -0,1)	0,010
TRPG/CO, мм рт. ст., мл/мин	5,1 ± 1,6	6,4 ± 2,2 [#]	4,4 ± 1,7	5,6 ± 2,0 [#]	-0,0 (от -1,0 до 0,9)	0,959
общее лёгочное сопротивление (mPAP/CO), WU	4,3 ± 1,1	4,7 ± 1,5 [#]	3,6 ± 1,2 ^{\$}	4,6 ± 1,4 [#]	-0,3 (от -0,9 до 0,4)	0,430
лёгочное сосудистое сопротивление, WU	1,6 ± 1,0	2,3 ± 1,4 [#]	1,0 ± 1,0 ^{\$}	1,9 ± 1,3 [#]	-0,0 (от -0,7 до 0,6)	0,881
лёгочное сосудистое сопротивление с поправкой на гематокрит, WU	1,7 ± 1,2	2,3 ± 1,4 [#]	1,1 ± 1,1 ^{\$}	2,1 ± 1,6 [#]	-0,2 (от -0,9 до 0,6)	0,660
давление заклинивания в лёгочной артерии, мм рт. ст.	11 ± 4	11 ± 3	11 ± 2	11 ± 3	0 (от -1 до 1)	0,549
Показатели правого желудочка и правого предсердия:						
давление в правом предсердии, мм рт. ст.	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	-0 (от -1 до 1)	0,908
площадь правого предсердия, см ²	14 ± 4	14 ± 3	14 ± 3	14 ± 3	0 (от -1 до 1)	0,863
конечно-диастолическая площадь правого желудочка A4C, см ²	18 ± 4	18 ± 3	18 ± 5	17 ± 4	-1 (от -3 до 1)	0,326
конечно-систолическая площадь правого желудочка A4C, см ²	11 ± 3	11 ± 3	11 ± 3	10 ± 2	0 (от -1 до 1)	0,662

Окончание таблицы 3.8

изменение фракционной площади правого желудочка, %	42 ± 7	42 ± 8	41 ± 7	38 ± 8*	-3 (от -7 до 1)	0,150
индекс эксцентричности (конечно-диастолический) ЛЖ	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,0 (от 0,0 до 0,0)	0,686
индекс эксцентричности (конечно-систолический) ЛЖ	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,0 (от 0,0 до 0,0)	0,610
толщина передней стенки ПЖ, см	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,0 (от 0,0 до 0,0)	0,688
диаметр правого желудочка конечно-диастолический (срединный), см	3,5 ± 0,6	3,5 ± 0,5	3,4 ± 0,6	3,3 ± 0,5	-0,1 (от -0,4 до 0,1)	0,282
отношение правого желудочка к левому желудочку	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	-0,1 (от -0,2 до 0,0)	0,187
TAPSE, см	2,1 ± 0,4	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,3 ^{#*}	0,1 (от -0,2 до 0,1)	0,258
TDI систолическая скорость в трикуспидальном кольце, см/с	12,4 ± 2,7	13,7 ± 3,2 [#]	12,9 ± 2,6	12,7 ± 2,1*	-1,2 (от -2,4 до -0,7)	<0,001
TAPSE/sPAP, мм / мм рт. ст.	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,3 [#]	1,0 ± 0,3	0,7 ± 0,2 ^{#*}	-0,0 (от -0,1 до 0,1)	0,421
Внесосудистая жидкость в лёгких по В-линиям (УЗИ лёгких):						
В-линии	1,0 ± 1,5	2,0 ± 3,1	0,4 ± 1,1	1,3 ± 1,9 [#]	-0,1 (от -1,5 до 1-2)	0,859

Примечание:

Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение и среднее (95% ДИ).

[#] — P < 0,05 от малой (760 м) до большой (3100 м) высоты.

^{\$} — P < 0,05 между плацебо и ацетазоламидом на 760 м.

^{*} — P < 0,05 между плацебо и ацетазоламидом на 3100 м.

TDI — тканевая доплерография; TAPSE/sPAP — систолическая экскурсия в плоскости кольца трикуспидального клапана / систолическое давление в лёгочной артерии; TRPG/CO — градиент давления трикуспидальной регургитации / сердечный выброс.

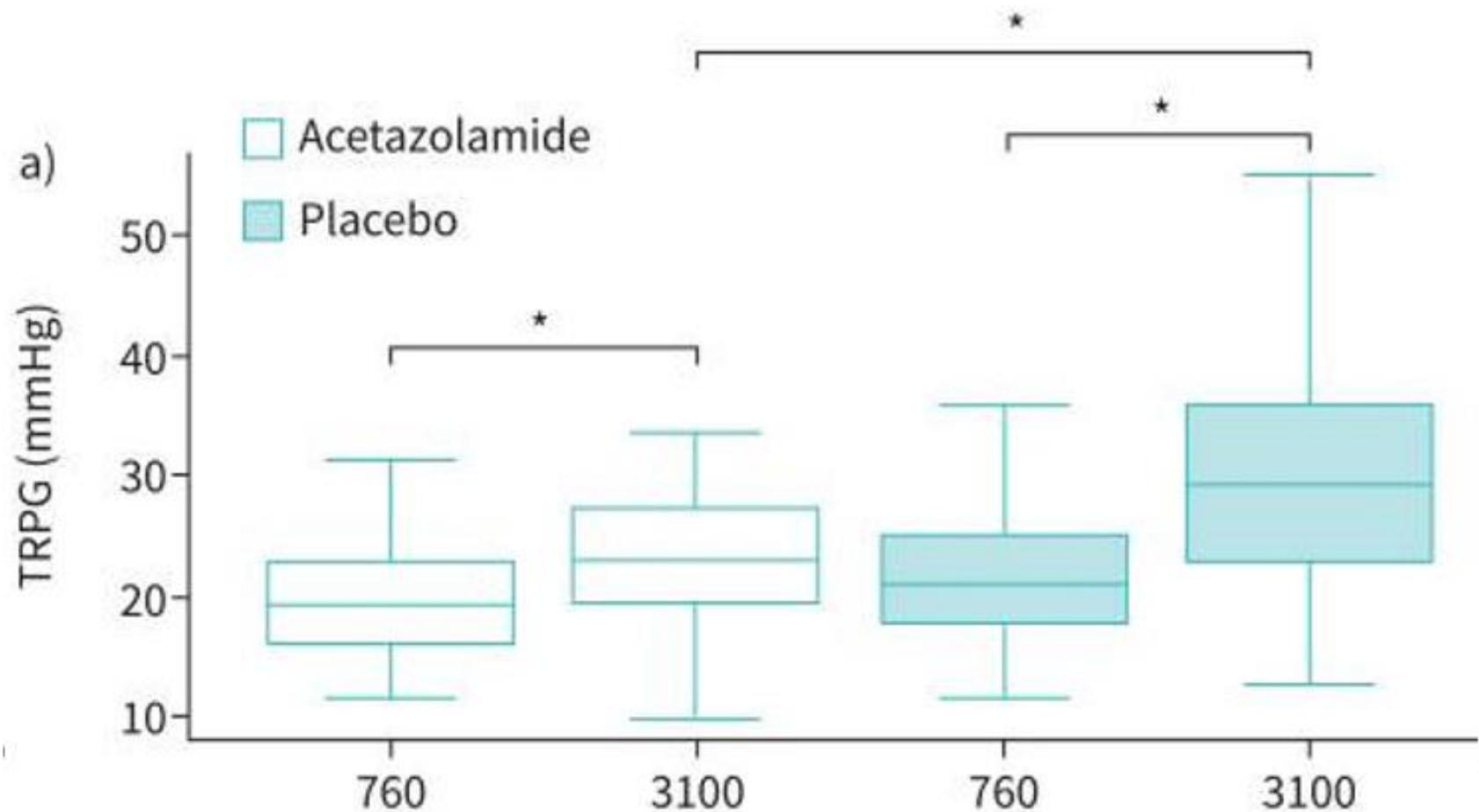


Рисунок 3.5 — Изменения градиента давления трикуспидальной регургитации, частоты сердечных сокращений, артериального давления, сердечного выброса, индекса ударного объёма, сопротивления лёгочных сосудов, насыщения кислородом и гематокрита от низкогогорья (760 м) до высокогорья (3100 м). Горизонтальные линии блочной диаграммы представляют медианные значения, границы рамок отображают квартили, а верхние и нижние усы отображают последнее значение, которое находится между 1,5-кратным межквартильным диапазоном. Звёздочка (*) указывает на достоверные изменения ($P < 0,05$)

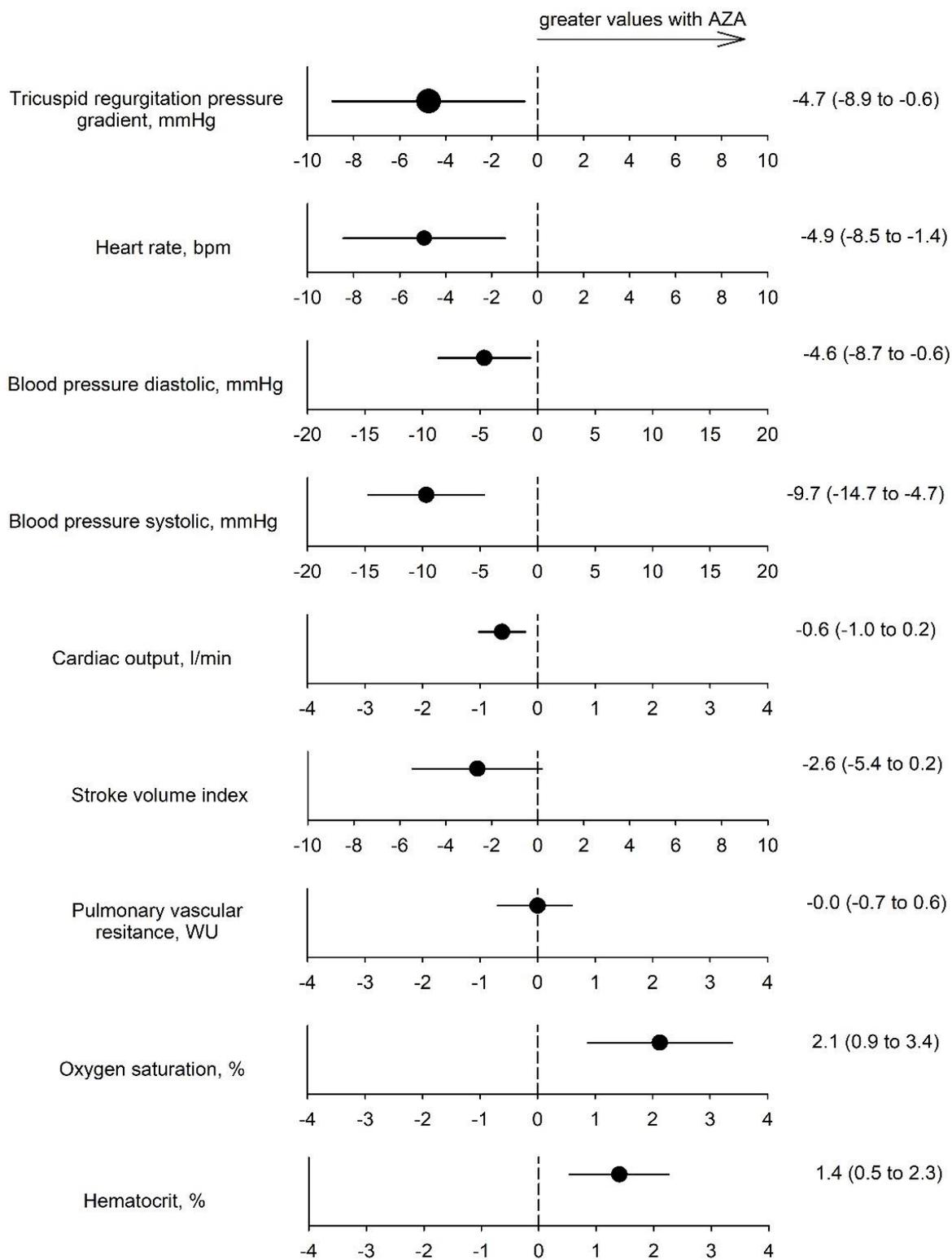


Рисунок 3.6 — График Фостера, отображающий эффект лечения ацетазоламидом. На графике показана средняя разница между группами на высокогорье и 95% ДИ для градиента давления трикуспидальной регургитации, частоты сердечных сокращений, артериального давления, сердечного выброса, индекса ударного объёма, лёгочного сосудистого сопротивления, насыщения кислородом и гематокрита

Физиологические данные и анализ газов артериальной крови.

Клинические параметры и анализ газов артериальной крови представлены в таблице 3.9. При переходе с низкой высоты на большую частота сердечных сокращений значительно увеличилась в группе плацебо, но не в группе ацетазоламида, что привело к уменьшению вызванного лечением частоты сердечных сокращений на -5 уд/мин (от -8 до -1 , $P = 0,006$). Аналогично вызванное высотой повышение артериального давления было ослаблено ацетазоламидом, что привело к эффекту лечения для систолического (-10 мм рт. ст. [от -15 до -5 , $P < 0,001$]) и диастолического артериального давления (-5 мм рт. ст. [от -9 до -1 , $P = 0,024$]). Воздействие высокогорья было связано со снижением SpO_2 в состоянии покоя и в пиковом шестиминутном шаговом тесте, при этом в группе ацетазоламида наблюдалось значительно меньшее снижение, в отличие от группы плацебо, что привело к эффекту лечения в виде SpO_2 в состоянии покоя $+2\%$ (от 1 до 3, $P = 0,001$) и SpO_2 в конце тренировки $+3\%$ (от 1 до 5, $P = 0,002$). Содержание кислорода в артериях было значительно выше в группе ацетазоламида ($+0,4$ мл O_2 / дл [от 0,1 до 0,6], $P = 0,003$). При увеличении частоты сердечных сокращений и сердечного выброса в группе плацебо доставка кислорода оставалась одинаковой в обеих группах лечения. Анализ газов артериальной крови выявил снижение парциального давления углекислого газа в обеих группах на высоте. В группе ацетазоламида гематокрит и гемоглобин были повышены на высоте. Парциальное давление углекислого газа, бикарбоната и pH были значительно ниже в группе ацетазоламида (бикарбонат $-5,3$ ммоль/л (от -6 до $-4,5$); pH $-0,06$ (от $-0,07$ до $-0,05$); оба $P < 0,001$), что указывает на выведение бикарбоната с метаболическим ацидозом и последовательную уравнивающую гипервентиляцию.

Таблица 3.9 — Клинические параметры и анализ газов артериальной крови

Переменная	Плацебо (N = 54)		Ацетазоламид (N = 58)		Эффект лечения	
	760 м	3100 м	760 м	3100 м	Межгрупповая разница в изменении, на высокогорье (95% ДИ)	P-значение
Клинические параметры:						
ЧСС (эхо), уд/мин	69 ± 11	76 ± 11 [#]	71 ± 11	74 ± 10	-5 (от -8 до -1)	0,006
АД систолическое, мм рт. ст.	128 ± 17	135 ± 19 [#]	124 ± 17	123 ± 13*	-10 (от -15 до -5)	<0,001
АД диастолическое, мм рт. ст.	82 ± 12	87 ± 12 [#]	81 ± 11	82 ± 9*	-5 (от -9 до -1)	0,024
Сатурация, %	95 ± 2	88 ± 3 [#]	94 ± 2	90 ± 3 ^{#*}	2 (от 1 до 3)	0,001
6-минутный шаговый тест, м	5 06 ± 84	494 ± 84 [#]	504 ± 78	485 ± 75 [#]	0 (от -25 до 25)	0,999
Сатурация в конце 6-минутного шагового теста, %	94 ± 3	84 ± 6 [#]	94 ± 3	86 ± 5 ^{#*}	3 (от 1 до 5)	0,002
Анализ газов артериальной крови:						
pH	7,40 ± 0,02	7,42 ± 0,04 [#]	7,39 ± 0,02	7,36 ± 0,02 [#]	-0,06 (от -0,07 до -0,05)	<0,001
PaCO ₂ , мм рт. ст.	41,3 ± 3,9	37,2 ± 3,9 [#]	42 ± 2,9	34 ± 2,8 ^{#*}	-4,0 (от -5,4 до -2,6)	<0,001
PaO ₂ , мм рт. ст.	69,1 ± 5,4	61,4 ± 12,6 [#]	69,4 ± 7,2	60,9 ± 6,2 [#]	-0,8 (от -4,4 до 2,8)	0,662
Бикарбонат, ммоль/л	24,9 ± 2	23,7 ± 1,5 [#]	25,1 ± 1,6	18,7 ± 1,6 ^{#*}	-5,3 (от -6 до -4,5)	<0,001
Гематокрит, %	42,8 ± 4,1	42,9 ± 3,7	42,9 ± 4,8	44,5 ± 4,7 ^{#*}	1,4 (от 0,5 до 2,3)	0,001
Гемоглобин, г/дл	14,6 ± 1,4	14,6 ± 1,3	14,6 ± 1,6	15,2 ± 1,6 ^{#*}	0,5 (от 0,2 до 0,8)	0,001
Сатурация артериального оксигемоглобина, %	93,3 ± 2	88,5 ± 4 [#]	93,1 ± 1,8	88,1 ± 2,8 [#]	-0,2 (от -1,5 до 1,0)	0,699

Окончание таблицы 3.9

Содержание кислорода в артериальной крови, мл O ₂ / дл	18,4 ± 1,6	17,4 ± 1,5 [#]	18,5 ± 1,9	18,1 ± 1,8 ^{#*}	0,4 (от 0,1 до 0,6)	0,003
Доставка кислорода, мл/мин	869 ± 238	869 ± 207	851 ± 211	821 ± 198	38 (от -11 до 87)	0,130

Примечание:

Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение и среднее (95% ДИ).

[#] — P < 0,05 от малой (760 м) до большой (3100 м) высоты.

* — P < 0,05 между плацебо и ацетазоламидом на 3100 м.

PaCO₂ / O₂ — артериальное парциальное давление углекислого газа и кислорода.

Эхокардиографические параметры правого и левого отделов сердца представлены в таблицах 3.8 и 3.10. В то время как ударный объём сохранялся в группе плацебо, в группе ацетазоламида наблюдалось снижение ударного объёма на высокогорье. На высокогорье также увеличивался минутный объём кровообращения (МОК, сердечный выброс) в группе плацебо и сохранялся в группе ацетазоламида, в результате чего разница составила -0,6 л/мин (от -1,0 до -0,2, P = 0,003). Лёгочное сосудистое сопротивление (ЛСС), скорректированное гематокритом, и общее лёгочное сопротивление увеличились в обеих группах на высокогорье без эффекта лечения ацетазоламидом. Более низкое лёгочное сопротивление было обнаружено на низкогорье в группе ацетазоламида, в отличие от группы плацебо. Сопряжение правого желудочка и лёгочной артерии, оценённое по показателю TAPSE/sPAP, показало аналогичное ухудшение в обеих группах без эффекта лечения. Систолическая экскурсия плоскости трёхстворчатого кольца TDI увеличилась на высокогорье в группе плацебо, но не в группе ацетазоламида. Внесосудистая жидкость в лёгких, оценённая по В-линиям, увеличилась незначительно, но существенно в группе ацетазоламида, однако эффекта лечения на высокогорье не наблюдалось.

Таблица 3.10 — Эхокардиографические показатели функции и морфологии левых отделов сердца

Переменная	Плацебо (N = 54)		Ацетазоламид (N = 58)		Эффект лечения	
	760 м	3100 м	760 м	3100 м	Межгрупповая разница в изменении, вызванная высотой (95% ДИ)	P- значение
Фракция выброса (BPSimpson), %	60 ± 4	60 ± 5	60 ± 6	59 ± 5 [#]	-2 (от -4 до 0)	0,045
Толщина межжелудочковой перегородки (конечно- диастолический), см	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2*	0,0 (от -0,2 до 0,2)	0,758
Конечно- диастолический размер левого желудочка, см	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,5	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,5	0,0 (от -0,1 до 0,1)	0,714
Конечно- систолический размер левого желудочка, см	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,4 [#]	2,8 ± 0,5	2,9 ± 0,5	0,0 (от -0,2 до 0,3)	0,728
Толщина задней стенки левого желудочка (конечно- диастолический), см	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	-0,0 (от -0,1 до 0,0)	0,398
Диаметр аорты, см	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,3	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4	-0,0 (от -0,2 до 0,1)	0,791
Интеграл времени скорости выводного тракта левого желудочка, см	19,8 ± 3,7	19,9 ± 3,6	19,8 ± 3,8	18,1 ± 3,0 ^{#*}	-1,8 (от -3,0 до -0,5)	0,005
Е/А (на митральном клапане)	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,3 [#]	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3 [#]	0,0 (от -0,1 до 0,1)	0,942
Индексированный объем левого предсердия, см ²	23,4 ± 7,2	21,1 ± 5,6 [#]	20,2 ± 5,6 ^s	18,8 ± 5,7*	1,4 (от -1,2 до 4,0)	0,297
Волна e' латерального кольца митрального клапана, см/с	11,7 ± 10,2	10,7 ± 3,2	10,2 ± 2,4	10,3 ± 2,8	1,1 (от -1,8 до 3,9)	0,468
Волна e' септального кольца митрального клапана, см/с	9,5 ± 8,9	8,2 ± 2,3	8,3 ± 1,9	7,4 ± 2,1 [#]	0,5 (от -1,8 до 2,7)	0,698

Окончание таблицы 3.10

Среднее значение E/e'	7,5 ± 3,5	7,4 ± 2,3	7,4 ± 1,9	7,0 ± 2,0	-0,2 (от -1,1 до 0,6)	0,549
-----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------------------	-------

Примечание:

- Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение и среднее (95% ДИ).
* — значительные изменения от малой (760 м) к большой (3100 м) высоте ($P < 0,05$).
— значительные различия между плацебо и ацетазоламидом на 3100 м ($P < 0,05$).
\$ — значимые различия между плацебо и ацетазоламидом на 760 м ($P < 0,05$).

Данное рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование впервые показало, что профилактика ацетазоламидом смягчает вызванное высокогорьем повышение давления в лёгочной артерии у пациентов с ХОБЛ II–III степени по GOLD при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье (3100 м). Эти результаты важны, поскольку определяют потенциально клинически полезный препарат для предупреждения гемодинамического компромисса у пациентов с ХОБЛ, подвергающихся гипобарической гипоксии на высокогорье.

3.2.3. Нарушения дыхания во время сна

Нарушения дыхания во время сна, как известно, более выражены на высокогорье по сравнению с низкогорьем. Это может влиять на когнитивную функцию и дневную активность. Основная гипотеза была в том, что приём ацетазоламида предупредит нарушение ночного дыхания путём улучшения ночной сатурации (SpO_2) и снижения десатурационного индекса (ДИ), определяемого как десатурация $>3\%$ на высоте (по сравнению с плацебо).

Оценку ночного дыхания проводили с помощью респираторной полиграфии в течение всех ночей на высоте 760 м и 3100 м. Были получены следующие результаты: в течение двух дней на высоте 3100 м 10 пациентов (12%) из группы ацетазоламида и 43 пациента (48%) из группы плацебо ($P < 0,001$ по сравнению с ацетазоламидом) испытывали тяжёлую гипоксемию ($SpO_2 < 80\%$ в течение >30 мин), требующую кислородной терапии по заранее

определённым правилам. У 70 пациентов, получавших ацетазоламид, SpO₂ на высоте 760 м и 3100 м в первую ночь составило 91 ± 2% и 86 ± 2% соответственно; десатурационный индекс составил 6,0 ± 6,5 и 13,8 ± 14,4 в час (P < 0,001 против 760 м, в обоих случаях). У 69 пациентов, получавших плацебо, SpO₂ на высоте 760 м и 3100 м в первую ночь составило 91 ± 2 и 84 ± 2% соответственно; десатурационный индекс составил 5,9 ± 8,4 и 26,3 ± 26,6 в час (P < 0,001, в обоих случаях). Среднее различие (95% ДИ), вызванное изменением высоты при приёме ацетазоламида, по сравнению с плацебо составило SpO₂ + 2% (от 1 до 2, P < 0,001), десатурационный индекс -11,7 в час (от -16,9 до -6,5, P < 0,001) (рисунок 3.7).

У неакклиматизированных жителей низкогорья с ХОБЛ при двухдневном пребывании на высоте 3100 м профилактическое лечение ацетазоламидом уменьшало частоту выраженной ночной гипоксемии и периодического дыхания, связанного с высокогорьем.

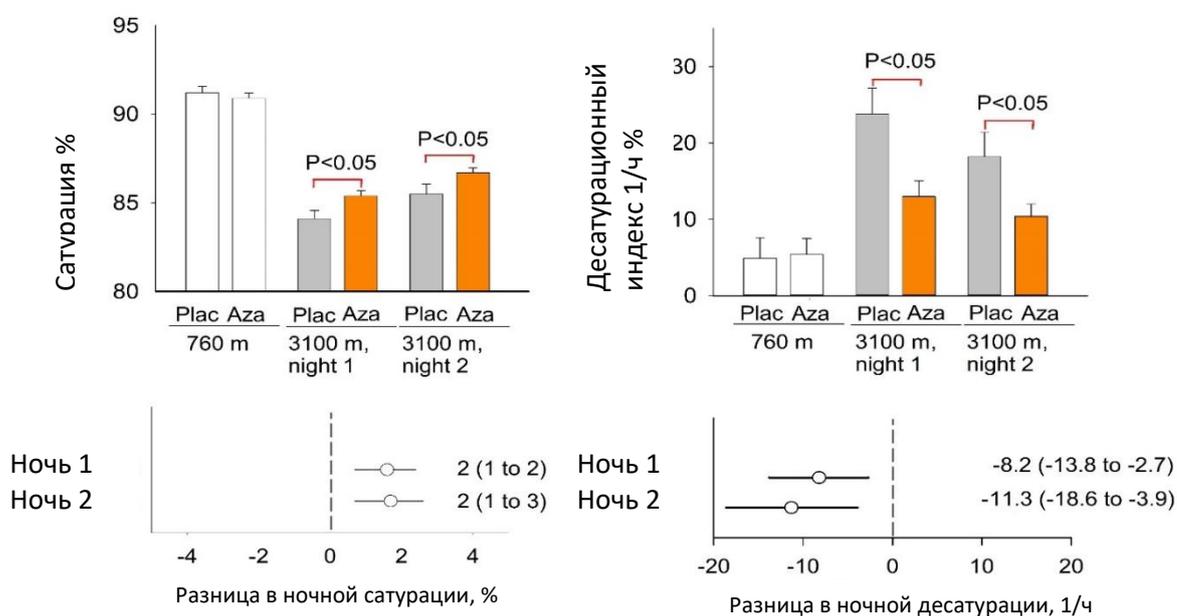


Рисунок 3.7 — Ночной паттерн дыхания, оценённый с помощью ночного SpO₂ и индекса десатурации кислорода у пациентов с ХОБЛ на разных высотах

3.2.4. Кардиопульмональные нагрузочные тесты

Известно, что толерантность к физической нагрузке снижается на высокогорье по сравнению с низкогорьем. Основная гипотеза была в том, что приём ацетазоламида улучшит работоспособность во время кардиопульмональных нагрузочных тестов (КПНТ) на высокогорье по сравнению с плацебо. В настоящем рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании изучено влияние профилактического лечения ацетазоламидом на физическую активность у пациентов с ХОБЛ, поднимающихся на высокогорье.

Пациенты с ХОБЛ были рандомизированы в группу с ацетазоламидом (125–0–250 мг/день) или с плацебо за 24 часа до подъёма на 3100 м. Пациенты выполняли постепенные циклические упражнения до истощения на высоте 760 м до приёма исследуемого препарата и в течение 4 ч после прибытия на высоту 3100 м. Проводилась оценка вентиляционной способности, газообмена, частоты сердечных сокращений и газов артериальной крови.

Из 176 рандомизированных пациентов 36 были исключены по различным причинам и 37 не проходили КПНТ на высоте 760 м по различным причинам. Оставшиеся 103 пациента участвовали в исследовании согласно протоколу исследования. Характеристики участников представлены в таблице 3.11. Пациенты в группе ацетазоламида ($N = 50$) и в группе плацебо ($N = 53$) были хорошо сбалансированы по возрасту, индексу массы тела, тяжести обструкции.

Таблица 3.11 — Характеристики участников

Переменная	Плацебо	Ацетазоламид
N (жен.)	50 (13)	53 (19)
Возраст, г.	$57,0 \pm 9,6$	$57,3 \pm 6,6$
Рост, м	$1,64 \pm 0,08$	$1,65 \pm 0,09$
Вес, кг	$72,4 \pm 15,2$	$74,0 \pm 12,4$
Индекс массы тела, кг/м ²	$27,0 \pm 5,0$	$27,2 \pm 3,8$
ОФВ ₁ , % от должного	66 ± 12	65 ± 10

Окончание таблицы 3.11

ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,60 ± 0,09	0,62 ± 0,08
ХОБЛ, GOLD-степень 2/3, %	43/7 (86/14)	50/3 (94/6)
САТ-тест	9,0 ± 7,1	9,8 ± 6,3
Одышки mMRC		
0	28	31
1	14	13
2	4	4
3	3	3
4	1	2

Примечание: Значения представлены в виде чисел или средних ± стандартное отклонение. ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; mMRC — модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований; САТ — оценочный тест ХОБЛ.

На высоте 760 м максимальная рабочая скорость (W_{\max}) и $V'O_{2\max}$ были умеренно снижены по сравнению с должными значениями. Ни резерв частоты сердечных сокращений, ни резерв дыхания не были исчерпаны, но концентрация лактата указывала на тяжёлую физическую нагрузку.

Доминирующей субъективной причиной прекращения нагрузок на высокогорье была усталость ног (80% в группе плацебо, 58% в группе ацетазоламида), второй по частоте причиной была одышка (54% в группе плацебо, 45% в группе ацетазоламида).

На высоте 760 м 92% в группе плацебо и 83% в группе ацетазоламида соответствовали критериям физиологического ограничения, определённым в методике, на 3100 м; 96% и 94% соответственно соответствовали критериям. Результаты представлены в таблице 3.12 и на рисунке 3.8.

Таблица 3.12 — Производительность максимальной нагрузки

Переменная	Плацебо			Ацетазоламид			Эффект лечения Средние различия между препаратами (95% ДИ) в изменениях, вызванных высотой	Р- значение
	760 м	3100 м	Среднее изменение, вызванное высотой (95% ДИ)	760 м	3100 м	Среднее изменение, вызванное высотой (95% ДИ)		
W _{max} , Вт	107,0 ± 34,3	96,7 ± 28,0	-10,3 (от -14,4 до -6,2)*	104,5 ± 26,9	91,2 ± 24,6	-13,3 (от -17,3 до -9,3)*	-3,0 (от -8,7 до 2,7)	0,305
W _{max} , % от должного	77 ± 19	70 ± 17	-7 (от -10 до -4)*	74 ± 15	64 ± 10	-10 (от -13 до -7)*	-3 (от -7 до 1)	0,145
ЧСС, уд/мин	134,6 ± 19,8	134,2 ± 15,6	-0,5 (от -4,5 до 3,5)	133,1 ± 16,1	128,2 ± 20,0	-5,0 (от -8,9 до -1,0)*	-4,5 (от -10,1 до 1,1)	0,117
Резерв ЧСС, уд/мин	31,6 ± 27,0	29,1 ± 15,8	-2,5 (от -8,1 до 3,1)	29,9 ± 15,3	34,7 ± 16,8	4,8 (от -0,8 до 10,3)	7,3 (от -0,6 до 15,2)	0,072
V'E, л/мин	47,1 ± 15,8	52,4 ± 16,2	5,3 (от 2,3 до 8,3)*	45,4 ± 13,3	49,4 ± 14,8	4,0 (от 1,0 до 6,9)*	-1,3 (от -5,5 до 2,9)	0,543
Резерв дыхания, %	33,2 ± 16,9	30,1 ± 16,7	-3,1 (от -7,8 до 1,5)	33,6 ± 17,9	34,2 ± 17,5	0,6 (от -4,0 до 5,2)	3,7 (от -2,8 до 10,3)	0,263

Продолжение таблицы 3.12

ЧД, мин ⁻¹	31,1 ± 5,5	31,6 ± 5,9	0,6 (от -0,6 до 1,7)	31,0 ± 5,5	31,7 ± 5,1	0,7 (от -0,4 до 1,8)	0,1 (от -1,4 до 1,7)	0,884
Дыхательный объём, л	1,54 ± 0,44	1,68 ± 0,51	0,14 (от 0,07 до 0,20)*	1,48 ± 0,40	1,59 ± 0,48	0,11 (от 0,04 до 0,17)*	-0,03 (от -0,12 до 0,07)	0,542
V'CO ₂ , л/мин	1,38 ± 0,52	1,32 ± 0,41	-0,06 (от -0,14 до 0,02)	1,33 ± 0,41	1,16 ± 0,37	-0,17 (от -0,25 до -0,10)*	-0,11 (от -0,22 до -0,01)*	0,040
V'O ₂ , л/мин	1,35 ± 0,46	1,23 ± 0,36	-0,12 (от -0,19 до -0,05)*	1,32 ± 0,36	1,15 ± 0,34	-0,18 (от -0,24 до -0,11)*	-0,05 (от -0,15 до 0,04)	0,252
V'O ₂ , % от должного	70,5 ± 16,5	64,3 ± 12,5	-6,3 (от -9,8 до -2,7)	70,5 ± 14,2	60,6 ± 11,3	-9,9 (от -13,4 до -6,4)	3,6 (от -1,4 до 8,6)	0,156
V'O ₂ , мл/мин/кг	18,9 ± 6,0	17,2 ± 5,0	-1,7 (от -2,6 до -0,8)*	18,0 ± 4,8	15,5 ± 3,7	-2,5 (от -3,4 до -1,6)*	-0,8 (от -2,1 до 0,5)	0,213
Коэффициент дыхательного обмена	1,02 ± 0,07	1,07 ± 0,07	0,05 (от 0,04 до 0,07)*	1,00 ± 0,08	1,01 ± 0,06	0,00 (от -0,01 до 0,02)	-0,05 (от -0,07 до -0,02)	<0,001
V'E/V'CO ₂	32,4 ± 4,1	37,4 ± 4,2	4,9 (от 4,0 до 5,8)*	31,8 ± 3,6	40,1 ± 4,9	8,3 (от 7,4 до 9,2)*	3,4 (от 2,1 до 4,6)*	<0,001
V'E/V'O ₂	32,9 ± 4,2	40,0 ± 5,4	7,2 (от 6,1 до 8,2)*	31,9 ± 4,4	40,4 ± 6,1	8,6 (от 7,5 до 9,6)*	1,4 (от -0,1 до 2,9)	0,071

Продолжение таблицы 3.12

PetCO ₂ , кПа	5,1 ± 0,5	4,2 ± 0,4	-0,9 (от -1,0 до -0,8)*	5,1 ± 0,5	4,0 ± 0,4	-1,2 (от -1,3 до -1,1)*	-0,3 (от -0,2 до -0,5)*	<0,001
Соотношение VD/VT	0,33 ± 0,08	0,35 ± 0,08	0,01 (от -0,01 до 0,04)	0,31 ± 0,09	0,36 ± 0,09	0,05 (от 0,03 до 0,08)*	0,04 (от 0,00 до 0,08)	0,051
Пульсоксиметрия, %	96 ± 2	84 ± 5	-11 (от -13 до -10)*	95 ± 5	86 ± 3	-9 (от -10 до -8)*	3 (от 1 до 4)*	0,003
Оксигенация мозговой ткани, %	67 ± 10	61 ± 7	-6 (от -8 до -4)*	68 ± 10	63 ± 7	-5 (от -7 до -3)*	2 (от -1 до 5)	0,264
Оксигенация мышечной ткани, %	63 ± 9	61 ± 8	-2 (от -4 до 0)*	66 ± 7	62 ± 7	-4 (от -5,5 до -1,7)*	-2 (от -4 до 1)	0,291
Артериальный рН	7,32 ± 0,04	7,36 ± 0,04	0,04 (от 0,02 до 0,05)*	7,33 ± 0,05	7,32 ± 0,03	0,00 (от -0,02 до 0,01)	-0,04 (от -0,06 до -0,02)*	<0,001
PaCO ₂ , кПа	5,4 ± 0,6	4,8 ± 0,5	-0,6 (от -0,8 до -0,4)*	5,3 ± 0,5	4,6 ± 0,4	-0,7 (от -0,9 до -0,5)*	-0,1 (от -0,3 до 0,1)	0,399
PaO ₂ , кПа	11,3 ± 1,3	7,7 ± 1,0	-3,6 (от -4,1 до -3,2)*	11,2 ± 1,4	8,3 ± 1,0	-2,9 (от -3,3 до -2,5)*	0,7 (от 0,1 до 1,3)*	0,016
AaPO ₂ , кПа	1,6 ± 1,1	1,8 ± 0,9	0,14 (от -0,2 до +0,5)	1,9 ± 1,3	1,3 ± 1,4	-0,7 (от -1,0 до -0,3)*	-0,8 (от -1,3 до -0,3)*	0,004

Окончание таблицы 3.12

Артериальная HCO_3^- , ммоль/л	$20,5 \pm 2,3$	$19,8 \pm 1,9$	-0,8 (от -1,5 до -0,1)*	$20,4 \pm 2,6$	$17,5 \pm 2,0$	-2,9 (от -3,6 до -2,2)*	-2,2 (от -3,1 до -1,2)*	<0,001
Концентрация лактата в артериальной крови, ммоль/л	$6,0 \pm 2,5$	$6,6 \pm 2,3$	0,5 (от 0,0 до 1,1)	$5,7 \pm 2,5$	$4,7 \pm 1,7$	-1,0 (от -1,6 до -0,5)*	-1,6 (от -2,4 до -0,8)*	<0,001
Одышка по шкале Борга	$4,0 \pm 1,9$	$4,7 \pm 1,9$	0,6 (от 0,0 до 1,3)*	$4,1 \pm 1,7$	$4,6 \pm 1,8$	0,5 (от -0,1 до 1,1)	-0,1 (от -1,0 до 0,8)	0,779
Усталость ног по шкале Борга	$5,0 \pm 2,3$	$5,8 \pm 2,1$	0,7 (от 0,0 до 1,5)	$4,4 \pm 1,9$	$5,9 \pm 2,0$	1,5 (от 0,8 до 2,2)*	0,8 (от -1,3 до 1,8)	0,150

Примечание. Среднее \pm стандартное отклонение или средняя разница (95% ДИ), оценённая за последние 30 с до утомления. Звёздочка (*) — $P < 0,05$. AaPO_2 — альвеолярно-артериальный градиент; $V'\text{CO}_2$ — выход двуокси углерода; VD/VT — доля физиологически мёртвого пространства; $V'E$ — минутная вентиляция; $V'O_2$ — поглощение кислорода; W_{max} — максимальная выходная мощность; $W_{\text{max}} \% \text{ pred}$ — % от должного W_{max} на уровне моря.

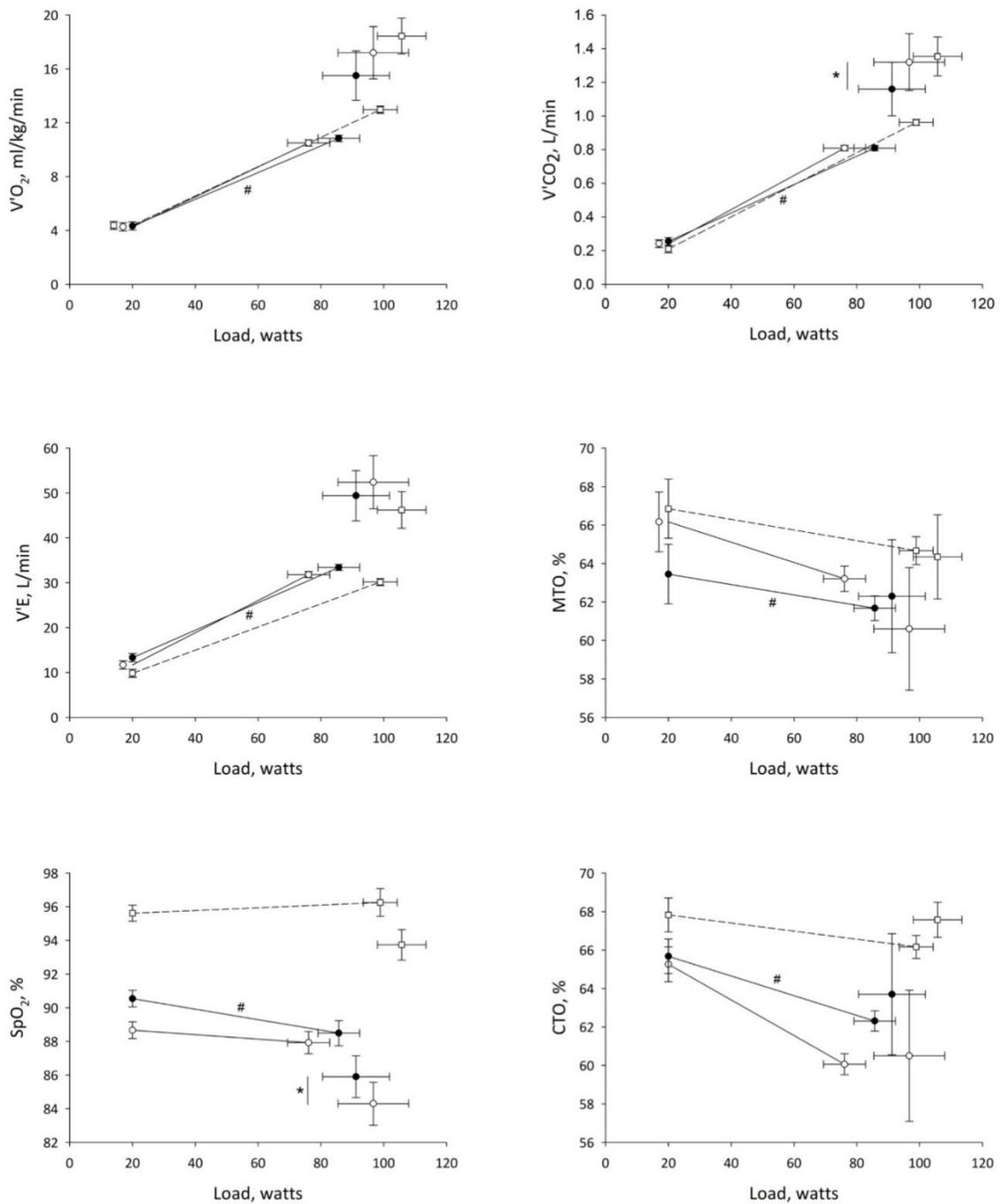


Рисунок 3.8 — Результаты КПНТ (линии линейной регрессии построены на данных дыхания в течение аэробной тренировки с использованием данных с коэффициентом дыхательного обмена <1,0. Символами обозначены прогнозируемые средние значения $\pm 95\%$ ДИ: а) при минимальной нагрузке [20 Вт]; б) при нагрузке, соответствующей коэффициенту дыхательного обмена 1,0; а также средние значения $\pm 95\%$ ДИ при W_{max}):
 □ — исходный уровень на высоте 760 м (объединённые данные группы ацетазоламида и плацебо); ○ — группа плацебо на 3100 м, группа ацетазоламида на 3100 м; # — $P < 0,05$, разница в наклоне ацетазоламида против плацебо (3100 м); * — $P < 0,05$ (разница в изменениях на высокогорье между препаратами при W_{max})

На высоте 3100 м максимальная производительность значительно снизилась примерно на 10% в обеих группах: ацетазоламида — с 105 ± 40 Вт (760 м) до 91 ± 40 Вт (3100 м); плацебо — с 107 ± 41 Вт (760 м) до 97 ± 41 Вт (3100 м); $P < 0,001$ в обоих случаях. Преобладающей субъективной причиной прекращения нагрузки была усталость ног (72% в группе плацебо, 92% в группе ацетазоламида), второй по частоте причиной была одышка (54% в группе плацебо, 60% в группе ацетазоламида). Разница снижении W_{\max} во время пребывания на высокогорье между группами не была статистически значимой (средняя разница ацетазоламида минус плацебо -3 Вт, 95% ДИ от -9 до 3 , $P = 0,305$). Скорректированные эффекты лечения, используя линейные регрессионные модели с ковариатами возраста, пола, $ОФВ_1$, PaO_2 и $PaCO_2$ также были незначительными. В соответствии с изменениями W_{\max} , $V'O_{2\max}$ была значительно ниже на высокогорье в обеих группах с незначительным снижением $V'O_{2\max}$ под влиянием ацетазоламида (на $0,8$ мл/мин/кг, 95% ДИ от $-0,5$ до $2,1$, $P = 0,213$).

Ацетазоламид снижал $V'CO_2$ на $0,11$ л/мин по сравнению с плацебо во время максимальной физической нагрузки на 3100 м (95% ДИ от $0,01$ до $0,22$, $P = 0,040$), увеличивал соответствующий вентиляционный эквивалент для углекислого газа ($V'E/V'CO_2$) на $3,4$ (95% ДИ от $2,1$ до $4,6$; $P < 0,001$), уменьшал индуцированное высокогорьем снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) на $0,7$ кПа (от $0,1$ до $1,3$; $P = 0,016$), снижал рН на $0,04$ (от $0,02$ до $0,06$; $P < 0,001$) и лактат сыворотки на $1,6$ ммоль/л (от $0,8$ до $2,4$; $P < 0,001$). Максимальная частота сердечных сокращений, минутная вентиляция, частота дыхания, лёгочный объём, одышка и усталость ног по шкале Борга были одинаковыми в обеих группах. Фракция мёртвого пространства немного увеличилась на высоте 3100 м по сравнению с 760 м только в группе ацетазоламида, что иллюстрируется более высокими значениями $V'E/V'CO_2$ при соответствующих значениях $PetCO_2$. Однако изменения $V'E/V'CO_2$, вызванные

высокогорьем, не были статистически значимыми между группами (таблица 3.12, рисунок 3.9). Альвеолярно-артериальный градиент ($AaPO_2$) был значительно снижен в группе ацетазоламида на 0,8 кПа (95% ДИ от 0,3 до 1,3).

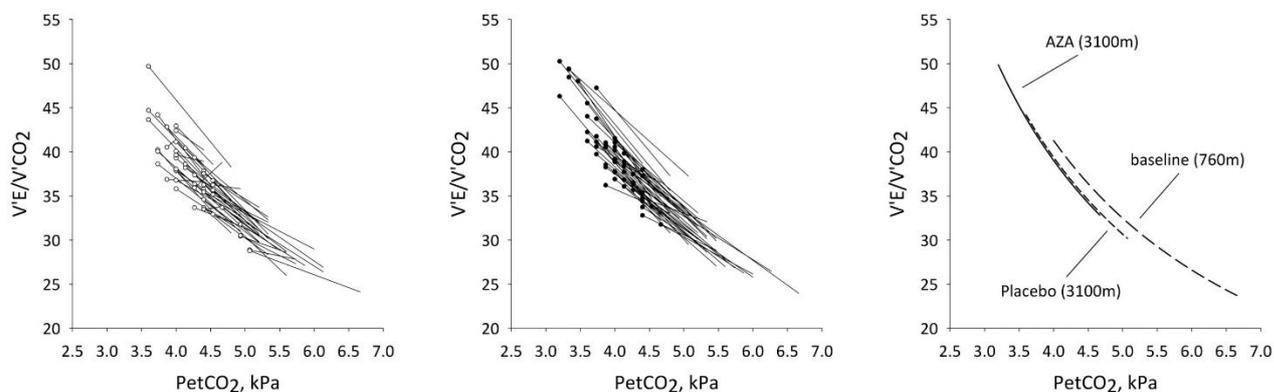


Рисунок 3.9 — Панели А и В: индивидуальные вентиляционные эквиваленты углекислого газа ($V'E/V'CO_2$) в зависимости от конечного PCO_2 ($PetCO_2$) при W_{max} на 760 м (без символа) и на 3100 м (○ — группа плацебо, ● — группа ацетазоламида); панель С: смонтированные линии регрессии в первом обратном порядке ($y = y_0 + a/x$) с использованием точек, данных на панелях А и В и отражающих изменённое уравнение альвеолярного газа — $[V'E/V'CO_2 = a/(PetCO_2 \times (1 - VD/VT))]$

При выполнении физических нагрузок не наблюдалось существенных различий между группами в изменении церебральной (ЦОТ) и мышечной оксигенации тканей (МОТ) во время пребывания на высокогорье.

Для оценки потенциального влияния высокогорья и ацетазоламида на физиологические переменные во время субмаксимальной, аэробной физической нагрузки были построены линии регрессии на основе индивидуальных данных по дыханию в течение субмаксимальной (предположительно аэробной) физической нагрузки с частотой дыхательного обмена (ЧДО) < 1 (рисунок 3.8). Этот анализ выявил снижение средней максимальной скорости работы при

ЧДО < 1 на 3100 м в обеих группах, но это снижение было больше при использовании плацебо (76,1 Вт, 95% ДИ 69,4–82,9 Вт), чем при использовании ацетазоламида (85,7 Вт, 95% ДИ 79,1–92,3 Вт); $P = 0,043$. Было также отмечено уменьшение наклона зависимости $V'O_2$ от темпа работы в группе ацетазоламида на высоте 3100 м, что указывает на бóльшую эффективность работы (плацебо: коэффициент наклона 0,111, 95% ДИ 0,108–0,114; ацетазоламид: коэффициент наклона 0,099, 95% ДИ 0,096–0,102) и уменьшение зависимости $V'CO_2$ от скорости работы (плацебо: коэффициент наклона 0,0101, 95% ДИ 0,0100–0,0103; ацетазоламид: коэффициент наклона 0,0084, 95% ДИ 0,0083–0,0086). Более того, отрицательные наклоны снижения сатурации (SpO_2 , ЦОТ и МОТ) во время выполнения физических нагрузок были менее выражены при применении ацетазоламида по сравнению с применением плацебо.

У пациентов из группы ацетазоламида парциальное давление кислорода (PaO_2) было выше (+0,8 кПа; 95% ДИ от 0,5 до 1,1; $P < 0,001$), парциальное давление углекислого газа ($PaCO_2$) — ниже (–0,3 кПа; 95% ДИ от –0,5 до –0,1; $P = 0,002$), наблюдалось снижение бикарбоната (HCO_3^-) (–3,8 ммоль/л; 95% ДИ от –4,6 до –3; $P < 0,001$) и снижение pH (–0,05; 95% ДИ от –0,06 до –0,04; $P < 0,001$), в отличие от пациентов из группы плацебо. Частота сердечных сокращений, минутная вентиляция, частота дыхания, лёгочный объём, $V'O_2$ и $V'CO_2$ были примерно одинаковыми в группах ($V'O_2$ $0,26 \pm 0,08$ л/мин и $V'CO_2$ $0,22 \pm 0,07$ л/мин в группе ацетазоламида против $V'O_2$ $0,28 \pm 0,08$ л/мин и $V'CO_2$ $0,24 \pm 0,08$ л/мин в группе плацебо).

Исходя из результатов, наблюдаем, что у низкогорцев с ХОБЛ от умеренной до тяжёлой степени при подъёме на 3100 м наблюдалось снижение максимальной физической нагрузки примерно на 10%. Профилактическое лечение ацетазоламидом улучшило гипоксемию на высоте 3100 м, но не изменило работоспособность.

3.2.5. Изменения на электрокардиограмме

Во время подъёма и кратковременного пребывания на высокогорье у пациентов с ХОБЛ может нарушаться процесс доставки кислорода к сердцу. Однако данные об изменениях ЭКГ при ХОБЛ на высокогорье скудны. Они включают субклиническое удлинение интервала QT и депрессию сегмента ST в V5 в покое и при физической нагрузке. Целью данного исследования было проверить гипотезу о том, что у пациентов с ХОБЛ появятся признаки ишемии сердца в aVR при подъёме на высокогорье и возможность его предупреждения с помощью ацетазоламида.

Электрокардиограммы во время физической нагрузки регистрировались в Национальном центре кардиологии и терапии в Бишкеке (760 м) и в день прибытия на высоту 3100 м (клиника «Тоо-Ашуу»). Частота посттренировочных ST-элеваций (STE) $\geq 0,3$ мм в aVR (J + 80 мс) была основным результатом.

Из 176 пациентов, участвовавших в исследовании, 77 пациентам по разным причинам не была проведена ЭКГ. Поэтому в протокольный анализ были включены данные 49 и 50 пациентов, рандомизированных на плацебо или ацетазоламид соответственно.

Характеристики пациентов представлены в таблице 3.13. Средний возраст составил $57,0 \pm 9,7$ года для группы плацебо и $57,5 \pm 6,6$ года для группы ацетазоламида.

Таблица 3.13 — Характеристики участников

Характеристика	Плацебо	Ацетазоламид
<i>N</i> (жен.)	49 (13)	50 (18)
Возраст, г.	57,0 ± 9,7	57,5 ± 6,6
Рост, м	1,64 ± 0,08	1,65 ± 0,09
Вес, кг	72,7 ± 15,2	74,4 ± 12,6
ИМТ, кг/м ²	27,1 ± 5,0	27,2 ± 3,8
ОФВ ₁ , % от должного	66 ± 12	65 ± 10
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,60 ± 0,09	0,62 ± 0,08
ХОБЛ, GOLD- степень (2/3)	(42/7)	(46/4)
mMRC, <i>N</i> (%)		
0	27 (55,1)	29 (58,0)
1	14 (28,6)	12 (24,0)
2	4 (8,2)	4 (8,0)
3	3 (6,1)	3 (6,0)
4	1 (2,0)	2 (4,0)

Примечание. Значения представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или число (%). ИМТ — индекс массы тела; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; GOLD — Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких; mMRC — модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований.

ST-сегмент в отведении aVR на 80 мс от точки J (J + 80 мс) показал небольшое, но статистически значимое изменение в группе плацебо при сравнении STE на высоте 3100 м и 760 м после нагрузки; средняя разница (95% ДИ) составила 0,22 мм (95% ДИ от 0,06 до 0,39; $P < 0,05$). Однако во всех других измерениях при J + 80 мс или J + 60 мс не было обнаружено значительных изменений сегмента ST в aVR ни в связи с высотой, ни в связи с использованием ацетазоламида (таблица 3.14).

На высоте 760 м при J + 60 мы наблюдали, что у трёх пациентов (6%), получавших плацебо, и трёх пациентов (6%), получавших ацетазоламид, STE ≥ 0,3 мм в aVR во время постпиковой нагрузки (рисунок 3.10, панель В). При J + 80 ни один из двух пациентов (4%), принимавших плацебо

и ацетазоламид соответственно, не превысил порог $STE \geq 0,3$ мм на высоте 760 м (рисунок 3.10, панель А) во время постпиковой нагрузки. Во время постпиковой нагрузки на высоте 3100 м при приёме плацебо и $J + 60,2$ (4%) новых $STE \geq 0,3$ мм появились и одна STE (2%) исчезла по сравнению с 760 м ($P = 0,564$, тест МакНемара). При использовании ацетазоламида одна новая $STE \geq 0,3$ мм (2%) появилась и две (4%) исчезли по сравнению с 760 м ($P = 0,564$, тест МакНемара). Эффект лечения не был обнаружен ($P = 0,242$, точный тест Фишера). Соответственно, при $J + 80$ при приёме плацебо наблюдались две новые STE (4%) ($P = 0,157$, тест МакНемара); при приёме ацетазоламида наблюдалась одна новая STE (2%) и одна $absentSTE$ (2%) по сравнению с 760 м ($P = 1,000$, тест МакНемара). Эффекта от использования ацетазоламида выявлено не было ($P = 0,242$, точный тест Фишера). Результаты были подтверждены при сравнении STE при $J + 60$ и $J + 80$ на высоте 3100 м и на высоте 760 м.

Кроме того, не было отмечено изменений в возникновении или отсутствии STE во время отдыха или пиковой физической нагрузки в зависимости от высоты над уровнем моря и вмешательства.

Тесты с сердечно-лёгочной нагрузкой. Максимальная рабочая скорость (W_{max}) была значительно снижена на высоте 3100 м по сравнению с 760 м в обеих группах на 11 Вт (95% ДИ от 7 до 14) и 14 Вт (95% ДИ от 11 до 17) при применении плацебо и ацетазоламида соответственно. Ацетазоламид не показал значительного эффекта в отношении W_{max} по сравнению с плацебо. Анализ газов артериальной крови на пике физической нагрузки выявил значительные изменения при подъёме с 760 до 3100 м, т. е. $SpO_2 -9,7\%$ (95% ДИ от $-10,5$ до $-9,0$), $PaO_2 -2,5$ кПа (95% ДИ от $-2,7$ до $-2,3$) и $PaCO_2 -0,4$ кПа (95% ДИ от $-0,5$ до $-0,3$). Ацетазоламид значительно уменьшил связанное с высотой снижение SpO_2 и PaO_2 на пике физической нагрузки на 2,0% (95% ДИ от 1,0 до 3,1)

и 0,8 кПа (95% ДИ от 0,5 до 1,1) соответственно, тогда как PaCO_2 снизилось на $-0,3$ кПа (95% ДИ от $-0,5$ до $-0,2$) (таблица 3.14).

68 пациентов из 90 (76%), рандомизированных к плацебо, испытывали различные НБЭВ во время пребывания на высоте 3100 м, в то время как в группе ацетазоламида частота НБЭВ составила 42 из 86 (49%), $P < 0,001$, хи-квадрат.

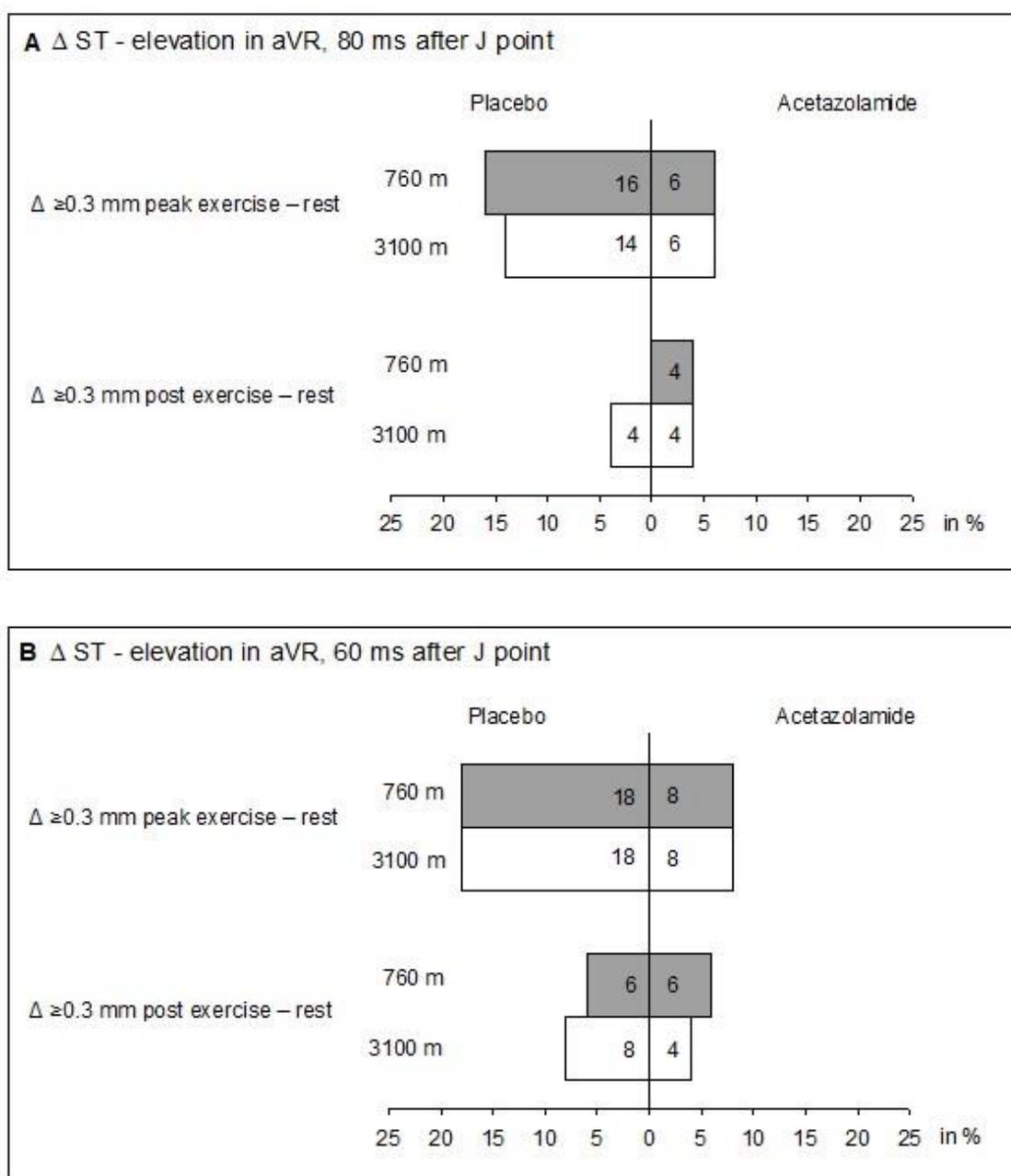


Рисунок 3.10 — Частота подъёмов сегмента ST $\geq 0,3$ мс от значений в покое, измеренных в aVR на пике физической нагрузки и после неё. Панель А — сегмент ST, измеренный от точки J + 80 мс; панель В — сегмент ST, измеренный от точки J + 60 мс

Таблица 3.14 — Амплитуда сегмента ST в отведении aVR и клиническая оценка

Переменная	Плацебо		Δ Средняя разница (3100–760 м) (95% ДИ)	Ацетазоламид		Δ Средняя разница (3100–760 м) (95% ДИ)	Эффект лечения (95% ДИ)	Р- значение
	760 м	3100 м		760 м	3100 м			
Пик ЧСС, уд/мин	135 ± 3	134 ± 3	-1 (от -6 до 5)	135 ± 3	129 ± 3	-6 (от -11 до 0)	-5 (от -12 до 3)	0,227
Максимальная нагрузка, Вт	107 ± 4	97 ± 4	-11 (от -14 до -7)	104 ± 4	90 ± 4	-14 (от -17 до -11)	-3 (от -8 до 1)	0,140
Пик SpO ₂ , %	93,9 ± 0,5	84,2 ± 0,5	-9,7 (от -10,5 до -9,0)	93,7 ± 0,5	85,9 ± 0,5	-7,7 (от -8,5 до -7,0)	2,0 (от 1,0 до 3,1)	0,002
Пик PaO ₂ , кПа	10,1 ± 0,1	7,6 ± 0,1	-2,5 (от -2,7 до -2,3)	9,8 ± 0,1	8,1 ± 0,1	-1,7 (от -1,9 до -1,6)	0,8 (от 0,5 до 1,1)	<0,001
Пик PaCO ₂ , кПа	5,2 ± 0,1	4,8 ± 0,1	-0,4 (от -0,5 до -0,3)	5,1 ± 0,1	4,4 ± 0,1	-0,7 (от -0,8 до -0,6)	-0,3 (от -0,5 до -0,2)	<0,001
ST в aVR при j + 60 мс, мм:								
в состоянии покоя	-0,35 ± 0,06	-0,30 ± 0,06	0,05 (от -0,06 до 0,17)	-0,29 ± 0,06	-0,30 ± 0,06	0,00 (от -0,12 до 0,12)	-0,05 (от -0,22 до 0,11)	0,526
на пике	-0,18 ± 0,06	-0,10 ± 0,06	0,08 (от -0,04 до 0,20)	-0,20 ± 0,06	-0,21 ± 0,06	-0,01 (от -0,13 до 0,11)	-0,09 (от -0,26 до 0,07)	0,273
после пиковых упражнений	-0,44 ± 0,06	-0,32 ± 0,06	0,12 (от 0,00 до 0,25)	-0,33 ± 0,06	-0,31 ± 0,06	0,02 (от -0,10 до 0,14)	-0,10 (от -0,27 до 0,08)	0,269
Смена отдыха на пиковую нагрузку	0,17 ± 0,06	0,20 ± 0,06	0,03 (от -0,13 до 0,20)	0,09 ± 0,06	0,08 ± 0,06	-0,01 (от -0,17 до 0,15)	-0,04 (от -0,27 до 0,19)	0,711
Смена отдыха на постпиковую нагрузку	-0,09 ± 0,06	-0,02 ± 0,06	0,07 (от -0,10 до 0,24)	-0,04 ± 0,06	-0,01 ± 0,06	0,03 (от -0,14 до 0,19)	-0,05 (от -0,28 до 0,19)	0,919

Окончание таблицы 3.14

ST в aVR при j+80мс, мм:								
в состоянии покоя	-0,49 ± 0,07	-0,40 ± 0,07	0,09 (от -0,05 до 0,23)	-0,41 ± 0,07	-0,38 ± 0,07	0,03 (от -0,12 до 0,17)	-0,06 (от -0,27 до 0,14)	0,543
на пике	-0,48 ± 0,07	-0,34 ± 0,07	0,14 (от -0,01 до 0,29)	-0,54 ± 0,07	-0,41 ± 0,07	0,12 (от -0,02 до 0,27)	-0,02 (от -0,22 до 0,19)	0,882
после пиковых упражнений	-0,79 ± 0,08	-0,57 ± 0,08	0,22 (от 0,06 до 0,39)	-0,69 ± 0,07	-0,60 ± 0,07	0,09 (от -0,06 до 0,24)	-0,13 (от -0,35 до 0,08)	0,230
Смена отдыха на пиковую нагрузку	0,01 (от -0,14 до 0,16)	0,06 (от -0,09 до 0,20)	0,05 (от -0,16 до 0,25)	-0,13 (от -0,27 до 0,01)	-0,03 (от -0,18 до 0,11)	0,10 (от -0,11 до 0,30)	0,05 (от -0,24 до 0,34)	0,642
Смена отдыха на постпиковую нагрузку	-0,30 (от -0,46 до -0,15)	-0,17 (от -0,32 до -0,02)	0,13 (от -0,08 до 0,35)	-0,28 (от -0,43 до -0,14)	-0,22 (от -0,37 до -0,07)	0,06 (от -0,14 до 0,27)	-0,07 (от -0,37 до 0,23)	0,741

Примечание. Значения представлены как среднее ± стандартная ошибка или средняя разница (95% ДИ). Уд/мин — ударов в минуту; 95% ДИ — доверительный интервал; ЧСС — частота сердечных сокращений; SpO₂ — насыщение кислородом, измеренное с помощью пульсоксиметрии; PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови; SD — стандартное отклонение.

Исследование пациентов с ХОБЛ от умеренной до тяжёлой степени без каких-либо серьёзных сердечно-лёгочных сопутствующих заболеваний подтверждает предыдущие выводы о том, что кратковременное пребывание на высоте 3100 м связано со статистически и клинически значимыми изменениями ЭКГ в aVR. Это исследование добавляет новую ценную информацию об изменениях элевации ST в aVR в период после тренировки — в состоянии, о котором ещё не сообщалось у пациентов с ХОБЛ на высокогорье, и это не было изменено профилактикой ацетазоламидом.

ВЫВОДЫ

1. Предикторами развития острой горной болезни и неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья являются пол (женщины имеют более высокий риск, ОР 1.68, 95% ДИ 1.03-2.77), возраст (у пожилых по сравнению с молодыми (ОР/Г 1,03; 95% ДИ 1,01–1,06)) и показатель ОФВ₁ (у участников с более низким ОФВ₁ по сравнению с участниками с более высоким (ОР / % от должного ОФВ₁, 0,98; 95% ДИ 0,97–1,00)). Проявления острой горной болезни и неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья отмечались у 3 из 4 пациентов (76%) с ХОБЛ II–III степени при подъеме и кратковременной адаптации к высокогорью. Важно отметить, что ацетазоламид снизил риск развития острой горной болезни и неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья почти наполовину (49%).
2. У пациентов с ХОБЛ при подъеме на высоту 3100 м в группе плацебо наблюдались изменения в лёгочной гемодинамике и функции лёгких. В частности, было отмечено увеличение градиента давления трикуспидальной регургитации и систолического давления в лёгочной артерии. Спирометрические показатели, такие как ОФВ₁ и ФЖЕЛ, также были увеличены, что может быть связано с адаптационными механизмами организма к условиям гипоксии.
3. Применение ацетазоламида у пациентов с ХОБЛ при подъеме на высоту 3100 м значительно уменьшило градиент давления трикуспидальной регургитации и систолическое давление в лёгочной артерии. Кроме того, ацетазоламид улучшил показатели насыщения кислородом (SpO₂) и снизил частоту ночной гипоксемии, что способствовало улучшению субъективного качества сна. Профилактическая терапия ацетазоламидом снижает проявления острой горной болезни и неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья и может служить в качестве первой меры профилактики у пациентов с хронической обструктивной болезнью

лёгких, путешествующих на высокогорье, для снижения риска эвакуации, медикаментозного лечения или риска для здоровья.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с ХОБЛ при подъёме и кратковременном пребывании на высокогорье должны рассмотреть возможность профилактического лечения ацетазоламидом. Было показано, что этот препарат эффективно снижает частоту неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья, включая тяжёлую гипоксемию. Ацетазоламид может быть практичным и удобным вариантом профилактики острой горной болезни и неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких, снижающим риск развития неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья; пациенты могут избежать необходимости эвакуации, приёма дополнительных лекарств или других рисков для здоровья, связанных с воздействием высокогорья.
2. При ХОБЛ часто возникают проблемы с дыханием во время сна и ночная гипоксемия в условиях высокогорья. Исследование показало, что ацетазоламид может положительно влиять на эти проблемы у пациентов с ХОБЛ. Рекомендуется рассмотреть применение ацетазоламида для улучшения дыхания во время сна и снижения ночной гипоксемии у пациентов с ХОБЛ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. High Altitude: Human Adaptation to Hypoxia / [Ochsner Y., Bloch K.E.]. — NY: Springer New York, 2014. — P. 325–339. — URL: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8772-2_17.
2. Keller P. Sustainable mountain tourism: Opportunities for Local Communities, Executive Summary / World Tourism Organization (UNWTO), 2018. — URL: <https://www.e-unwto.org/doi/book/10.18111/9789284423224>.
3. Financial Results Traffic Results Net profit, System-wide global commercial airlines Passenger capacity (ASK), change Passenger traffic (RPK), 2016 / IATA. Airline Industry Economic Performance, 2016 End-Year — Tables. — URL: <https://www.iata.org/en/iata-repository/publications/economic-reports/airline-industry-economic-performance---2016-end-year---tables>.
4. Outcomes of Medical Emergencies on Commercial Airline Flights / [Peterson D.C., Martin-Gill C., Guyette F.X.] // New England Journal of Medicine. — 2013. — Vol. 368. — № 22. — P. 2075–2083.
5. Nussbaumer-Ochsner Y. Lessons from high-altitude physiology / Nussbaumer-Ochsner Y., Bloch K.E.: Breathe. — 2007. — Vol. 4. — № 2. — P. 122–132.
6. Does this patient have acute mountain sickness? The rational clinical examination systematic review / [Meier D., Collet T.H., Locatelli I.] // JAMA — Journal of the American Medical Association. — 2017. — Vol. 318. — № 18. — P. 1810–1819.
7. Nocturnal periodic breathing during acclimatization at very high altitude at Mount Muztagh Ata (7,546 m) / [Bloch K.E., Latshang T.D., Turk A.J.] // Am J Respir Crit Care Med. — 2010. — Vol. 182. — № 4. — P. 562–568.
8. Effect of short-term acclimatization to high altitude on sleep and nocturnal breathing. / [Nussbaumer-Ochsner Y., Ursprung J., Siebenmann C.] // Sleep. — 2012. — Vol. 35. — № 3. — P. 419–423.
9. Respiratory muscle strength may explain hypoxia-induced decrease in vital capacity / [Deboeck G., Moraine J.J., Naeije R.] // Med Sci Sports Exerc. — 2005. — Vol. 37. — № 5. — P. 754–758.
10. Senn O. Do changes in lung function predict high-altitude pulmonary edema at an early stage? [Text] / Senn O // Medicine and science in sports and exercise. — 2006. — Vol. 38. — № 9. — P. 1565–1570.
11. Bartsch P. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema [Text] / Bartsch P. // Journal of applied physiology. — 2005. — Vol. 98. — № 3. — P. 1101–1110.
12. Effect of Ascent Protocol on Acute Mountain Sickness and Success at Muztagh Ata, 7546 m / [Bloch K.E., Turk A.J., Maggiorini M.] // High Alt Med Biol. — 2009. — Vol. 10. — № 1. — P. 25–32. — URL: <https://doi.org/10.1089/ham.2008.1043>.

13. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude / [Christensen C.C., Ryg M., Refvem O.K.] // *European Respiratory Journal*. — 2000. — Vol. 15. — № 4. — P. 635–639.
14. Lung function during moderate hypobaric hypoxia in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease / [Dillard T.A., Rajagopal K.R., Slivka W.A.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. — 1998. — Vol. 69. — № 10. — P. 979–985.
15. Effect of simulated commercial flight on oxygenation in patients with interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease / [Seccombe L.M., Kelly P.T., Wong C.K.] // *Thorax*. — 2004. — Vol. 59. — № 11. — P. 966–970.
16. Walking capacity and fitness to fly in patients with chronic respiratory disease / [Chetta A., Castagnetti C., Aiello M.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. — 2007. — Vol. 78. — № 8. — P. 789–792.
17. Pulse oximetry in the preflight evaluation of patients with chronic obstructive pulmonary disease / [Akerø A., Christensen C.C., Edvardsen A., Ryg M., Skjønsberg O.H.] // *Aviat Space Environ Med*. — 2008. — Vol. 79. — № 5. — P. 518–524.
18. GOLD report: 2022 update // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2022. — Vol. 10. — № 2. — P. e20.
19. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary / [Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G., Jones P.W., Vogelmeier C., Anzueto A.] // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2013. — Vol. 187. — № 4. — P. 347–365.
20. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: [Text] / [Seeger W., Adir Y., Barberà J.A.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2013. — Vol. 62. — № 25S. — P. D109–D116.
21. Long-term data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry / [Mueller-Mottet S., Stricker H., Domenighetti G.] // *Respiration*. — 2015. — Vol. 89. — № 2. — P. 127–140.
22. Long-term Effect of Vasodilator Therapy in Pulmonary Hypertension due to COPD: A Retrospective Analysis / [Fossati L., Müller-Mottet S., Hasler E.] // *Lung*. — 2014. — Vol. 192. — P. 987–995.
23. Efficacy of Dexamethasone in Preventing Acute Mountain Sickness in COPD Patients: Randomized Trial / [Furian M., Lichtblau M., Aeschbacher S.S.] // *Chest*. — 2018. — Vol. 154. — № 4. — P. 788–797.
24. Right and left heart function in lowlanders with COPD at altitude: Data from a randomized study / [Lichtblau M., Latshang T.D., Furian M.] // *Respiration*. — 2019. — Vol. 97. — № 2. — P. 125–134.

25. Exercise performance of lowlanders with COPD at 2,590 m: data from a randomized trial: [Text] / [Furian M., Hartmann S.E., Latshang T.D.] // *Respiration*. — 2018. — Vol. 95. — № 6. — P. 422–432. — URL: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000486450>.
26. Effect of Dexamethasone on Nocturnal Oxygenation in Lowlanders With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Traveling to 3100 Meters: A Randomized Clinical Trial / [Furian M., Lichtblau M., Aeschbacher S.S.] // *JAMA Netw Open*. — 2019. — Vol. 2. — № 2. — P. e190067–e190067.
27. Effect of Nocturnal Oxygen Therapy on Nocturnal Hypoxemia and Sleep Apnea among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Traveling to 2048 Meters: A Randomized Clinical Trial / [Tan L., Latshang T.D., Aeschbacher S.S.] // *JAMA Netw Open*. — 2020. — Vol. 3. — № 6. — P. e207940–e207940.
28. Sleep and breathing disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease traveling to altitude: a randomized trial / [Latshang T.D., Tardent R.P., Furian M.] // *Sleep*. — 2019. — Vol. 42. — № 1. — P. zsy203.
29. Dexamethasone improves pulmonary hemodynamics in COPD-patients going to altitude: A randomized trial / [Lichtblau M., Furian M., Aeschbacher S.S.] // *Int J Cardiol*. — 2019. — Vol. 283. — P. 159–164.
30. Diagnostic and prognostic value of lead aVR during exercise testing in patients suspected of having myocardial ischemia / [Wagener M., Abächerli R., Honegger U.] // *The American journal of cardiology*. — 2017. — Vol. 119. — № 7. — P. 959–966.
31. ECG changes at rest and during exercise in lowlanders with COPD travelling to 3100 m / [Carta A.F., Bitos K., Furian M.] // *International journal of cardiology*. — 2021. — Vol. 324. — P. 173–179.
32. Cognitive function in COPD / [Dodd J.W., Getov S.V., Jones P.W.] // *European Respiratory Journal*. — 2010. — Vol. 35. — № 4. — P. 913–922.
33. Human upright posture control models based on multisensory inputs; in fast and slow dynamics / [Chiba R., Takakusaki K., Ota J.] // *Neuroscience Research*. — 2016. — Vol. 104. — P. 96–104.
34. Hypoxia-induced changes in standing balance / [Wagner L.S., Oakley S.R., Vang P.C.] // *Aviat Space Environ Med*. — 2011. — Vol. 82. — № 5. — P. 518–522.
35. Postural Stability During Slow-Onset and Rapid-Onset Hypoxia / [Holness D.E., Fraser W.D., Eastman D.E.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. — 1982. — Vol. 53. — № 7. — P. 647–651.
36. Postural Instability and Acute Mountain Sickness During Exposure to 24 Hours of Simulated Altitude (4300 m) / [Cymerman A., Muza S.R., Beidleman B.A.] // *High altitude medicine & biology*. — 2001. — Vol. 2. — № 4. — P. 509–514. — URL: <https://doi.org/10.1089/152702901753397072>.

37. Changes in balance and joint position sense during a 12-day high altitude trek: The British Services Dhaulagiri medical research expedition / [Clarke S.B., Deighton K., Newman C.] // *PLoS one.* — 2018. — Vol. 13. — № 1. — P. e0190919.
38. Postural ataxia at high altitude is not related to mild to moderate acute mountain sickness / [Baumgartner R.W., Eichenberger U., Bärtsch P.] // *Appl Physiol [Internet].* — 2002. — Vol. 86. — P. 322–326. — URL: <https://doi.org/10.1007/s00421-001-0534-8>.
39. Impaired postural control in healthy men at moderate altitude (1630 m and 2590 m): data from a randomized trial / [Stadelmann K., Latshang T.D., Lo Cascio] // *PLoS one.* — 2015. — Vol. 10. — № 2. — P. e0116695.
40. Postural control in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review / [Porto E.F., Castro A.A.M., Schmidt V.G.S.] // *International Journal of COPD.* — 2015. — P. 1233–1239.
41. Postural control in lowlanders with COPD traveling to 3100 m: data from a randomized trial evaluating the effect of preventive dexamethasone treatment / [Muralt L., Furian M., Lichtblau M.] // *Frontiers in physiology, 9*, 752. *Frontiers in physiology.* — 2018. — Vol. 9. — P. 752.
42. The Effects of Hypoxia on Markers of Coagulation and Systemic Inflammation in Patients With COPD / [Sabit R., Thomas P., Shale D.J.] // *Chest [Internet].* — 2010. — Vol. 138. — № 1. — P. 47–51. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369210603467>.
43. COPD and air travel: oxygen equipment and preflight titration of supplemental oxygen / [Akerø A., Edvardsen A., Christensen C.C.] // *Chest.* — 2011. — Vol. 140. — № 1. — P. 84–90.
44. Exercise Performance of Lowlanders with COPD at 2,590 m: Data from a Randomized Trial / [Furian M., Hartmann S.E., Latshang T.D.] // *Respiration.* — 2018. — Vol. 95. — № 6. — P. 422–432.
45. Exercise performance and symptoms in lowlanders with COPD ascending to moderate altitude: Randomized trial / [Furian M., Flueck D., Latshang T.D.] // *International Journal of COPD.* — 2018. — P. 3529–3538.
46. Acetazolamide to prevent adverse altitude effects in COPD and healthy adults / [Furian M., Mademilov M., Buergin A.] // *NEJM evidence.* — 2022. — Vol. 1. — № 1. — P. EVIDOa2100006.
47. Effect of Dexamethasone on Nocturnal Oxygenation in Lowlanders With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Traveling to 3100 Meters: A Randomized Clinical Trial / [Furian M., Lichtblau M., Aeschbacher S.S.] // *JAMA Netw Open.* — 2019. — Vol. 2. — № 2. — P. e190067–e190067.
48. *Bärtsch P.* Acute High-Altitude Illnesses: [Text] / Bärtsch P., Swenson E.R. // *New England Journal of Medicine.* — 2013. — Vol. 368. — № 24. — P. 2294–2302.

49. Respiration of patients with chronic lung disease at 500 and 1500 meter above sea level / [Karrer W., Schmid T., Wüthrich O.] // Schweizerische medizinische Wochenschrift. — 1990. — Vol. 120. — № 43. — P. 1584–1589.
50. Resting and exercise response to altitude in patients with chronic obstructive pulmonary disease / [Kelly P.T., Swanney M.P., Stanton J.D.] // Aviat Space Environ Med. — 2009 Feb;80(2):102–107.
51. *Graham W.G.* Short-term adaptation to moderate altitude: patients with chronic obstructive pulmonary disease: [Text] / Graham W.G., Houston C.S. // JAMA. — 1978. — Vol. 240. — № 14. — P. 1491–1494.
52. Effect of travelling to 2590 m on 6-minute walk distance, blood gases and symptoms of acute mountain sickness in COPD patients / [Latshang T.D., Furian M., Flück D.] // European Respiratory Journal. — 2014. — Vol. 44. — № Suppl 58.
53. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations / [Ahmedzai S., Balfour-Lynn I.M., Bewick T.] // Thorax. — 2011. — Vol. 66. — № Suppl 1. — P. i1–i30.
54. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update / [Luks A.M., Auerbach P.S., Freer L.] // Wilderness and Environmental Medicine. — 2019. — Vol. 30. — № 4_suppl. — P. S3–S18.
55. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: A randomized trial / [Maggiorini M., Brunner-La Rocca H.P.] // Ann Intern Med. — 2006. — Vol. 145. — № 7. — P. 497–506.
56. Dexamethasone but not tadalafil improves exercise capacity in adults prone to high-altitude pulmonary edema / [Fischler M., Maggiorini M., Dorschner L.] // Am J Respir Crit Care Med. — 2009. — Vol. 180. — № 4. — P. 346–352.
57. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: [Text] / [Dennis E.N., Marcia L.E., Robert H.D.] // The New England Jof med. — 1999. — Vol. 340. — P. 1941.
58. Altitude related adverse health effects in lowlanders with COPD travelling to 3200m / [Furian M., Lichtblau M., Aeschbacher S.S.] // European Respiratory Journal [Internet]. — 2016 Sep 1;48(Suppl 60):PA2204. — URL: http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA2204.abstract.
59. Effect of Dexamethasone on Nocturnal Oxygenation in Lowlanders With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Traveling to 3100 Meters: A Randomized Clinical Trial / [Furian M., Lichtblau M., Aeschbacher S.S.] // JAMA Netw Open. — 2019. — Vol. 2. — № 2. — P. e190067–e190067.
60. *Chaouat A.* Pulmonary hypertension in COPD: [Text] / Chaouat A., Naeije R., & Weitzenblum E // European Respiratory Journal. — 2008. — Vol. 32. — № 5. — P. 1371–1385.

61. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension / [Richalet J.P., Gratadour P., Robach P.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2005. — Vol. 171. — № 3. — P. 275–281.
62. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial / [Ghofrani H.A., Reichenberger F., Kohstall M.G.] // *Annals of internal medicine.* — 2004. — Vol. 141. — № 3. — P. 169–177.
63. Swenson E.R. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression: [Text] / E.R. Swenson // *European Respiratory Journal.* — 1998. — Vol. 12. — № 6. — P. 1242–1247.
64. Swenson E.R. Effects of acute and chronic acetazolamide on resting ventilation and ventilatory responses in men: [Text] / Swenson E.R., Hughes J.M // *J Appl Physiol.* — 1993. — Vol. 74. — № 1. — P. 230–237.
65. Effect of acetazolamide and ginkgo biloba on the human pulmonary vascular response to an acute altitude ascent / [Ke T., Wang J., Swenson E.R.] // *High Alt Med Biol.* — 2013. — Vol. 14. — № 2. — P. 162–167.
66. Effects of acetazolamide on ventilatory, cerebrovascular, and pulmonary vascular responses to hypoxia / [Teppema L.J., Balanos G.M., Steinback C.D.] // *Am J Respir Crit Care Med [Internet].* — 2007. — Vol. 175. — № 3. — P. 277–281. — URL: <http://europemc.org/abstract/MED/17095745>.
67. Acetazolamide for the Prevention of Acute Mountain Sickness-A Systematic Review and Meta-analysis / [Ritchie N.D., Baggott A., Andrew Todd W.T.] // *Journal of Travel Medicine.* — 2012. — Vol. 19. — № 5. — P. 298–307.
68. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis / [Low E.V., Avery A.J., Gupta V.] // *Bmj.* — 2012. — Vol. 345.
69. Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial / [Nussbaumer-Ochsner Y., Latshang T.D., Ulrich S.] // *Chest.* — 2012. — Vol. 141. — № 1. — P. 131–138.
70. Traveling to high altitude when you have sleep apnea / [Latshang T.D., Bloch K.E., Lynn C.] // *JAMA.* — 2012. — Vol. 308. — № 22. — P. 2418–2418.
71. Effect of acetazolamide and autoCPAP therapy on breathing disturbances among patients with obstructive sleep apnea syndrome who travel to altitude: a randomized controlled trial / [Latshang T.D., Nussbaumer-Ochsner Y., Henn R.M.] // *JAMA.* — 2012. — Vol. 308. — № 22. — P. 2390–2398.
72. Cerebral oxygenation in patients with OSA: Effects of hypoxia at altitude and impact of acetazolamide / [Ulrich S., Nussbaumer-Ochsner Y., Vasic I.] // *Chest.* — 2014. — Vol. 146. — № 2. — P. 299–308.

73. Patients with obstructive sleep apnea have cardiac repolarization disturbances when traveling to altitude: Randomized, placebo-controlled trial of acetazolamide / [Latshang T.D., Kaufmann B., Nussbaumer-Ochsner Y.] // *Sleep*. — 2016. — Vol. 39. — № 9. — P. 1631–1637.
74. Acetazolamide in hypercapnic chronic obstructive lung disease—a renaissance? / [Häcki M.A., Waldeck G., Brändli O.] // *Schweiz Med Wochenschr*. — 1983. — Vol. 113. — № 3. — P. 110–114.
75. Comparison of acetazolamide and medroxyprogesterone as respiratory stimulants in hypercapnic patients with COPD / [Wagenaar M., Vos P., Heijdra Y.] // *Chest*. — 2003. — Vol. 123. — № 5. — P. 1450–1459.
76. Combined treatment with acetazolamide and medroxyprogesterone in chronic obstructive pulmonary disease patients / [Wagenaar M., Je Vos P., Heijdra Y.F., Teppema L.J., Folgering H.T.M.] // *European Respiratory Journal*. — 2002 Nov 1;20(5):1130–1137.
77. Effect of acetazolamide vs placebo on duration of invasive mechanical ventilation among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized clinical trial. / [Faisy C, Meziani F, Planquette B.] // *JAMA — Journal of the American Medical Association*. — 2016. — Vol. 315. — № 5. — P. 480–488.
78. Acetazolamide 125 mg BD is not significantly different from 375 mg BD in the prevention of acute mountain sickness: The prophylactic acetazolamide dosage comparison for efficacy (PACE) trial / [Basnyat B., Gertsch J.H., Holck P.S.] // *High Alt Med Biol*. — 2006. — Vol. 7. — № 1. — P. 17–27.
79. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure / [Maggiorini M., Mélot C., Pierre S.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — № 16. — P. 2078–2083. — URL: <http://www.circulationaha.org>.
80. Update: high altitude pulmonary edema / [Bärtsch P., Swenson E.R., Maggiorini M.] // *Hypoxia: From Genes to the Bedside*. — 2001. — P. 89–106.
81. *Adamson R.* Acetazolamide use in severe chronic obstructive pulmonary disease. Pros and cons: [Text] / Adamson R., Swenson E.R // *Annals of the American Thoracic Society*. — 2017. — Vol. 14. — № 7. — P. 1086–1093.
82. Pulmonary vasodilation by acetazolamide during hypoxia is unrelated to carbonic anhydrase inhibition / [Höhne C., Pickerodt P.A., Francis R.C.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. — 2007. — Vol. 292. — № 1. — P. L178–L184.
83. Carbonic anhydrase inhibition ameliorates inflammation and experimental pulmonary hypertension / [Hudalla H., Michael Z., Christodoulou N.] // *Am J Respir Cell Mol Biol*. — 2019. — Vol. 61. — № 4. — P. 512–524.
84. Acetazolamide prevents hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs / [Höhne C., Krebs M.O., Seiferheld M.] // *J Appl Physiol*. — 2004. — Vol. 97. — № 2. — P. 515–521.

85. Acute Hemodynamic Effect of Acetazolamide in Patients With Pulmonary Hypertension Whilst Breathing Normoxic and Hypoxic Gas: A Randomized Cross-Over Trial / [Lichtblau M., Berlier C., Saxer S.] // *Front Med (Lausanne)*. — 2021. — Vol. 8. — P. 681473.
86. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: national population-based analysis of US counties / [Ezzati M., Horwitz M.E.M., Thomas D.S.K.] // *J Epidemiol Community Health*. — 2012. — Vol. 66. — № 7. — P. e17–e17.
87. Burtscher M. Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review [Text] / M. Burtscher // *Aging and disease*. — 2014. — Vol. 5. — № 4. — P. 274.
88. Development and first validation of the COPD Assessment Test / [Jones P.W., Harding G., Berry P.] // *Eur Respir J*. — 2009. — Vol. 34. — № 3. — P. 648–654.
89. Mahler D.A. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea: [Text] / D.A. Mahler, C.K. Wells // *Chest*. — 1988. — Vol. 93. — № 3. — P. 580–586. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001236921630335X>.
90. The Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system / [Roach R.C., Bartsch P., Hackett P.H.] // *Hypoxia and molecular medicine*. — 1993. — P. 272–274.
91. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system / [Roach R.C., Bartsch P., Hackett P.H.] // *Hypoxia and molecular medicine*. — 1993. — P. 272–274.
92. Procedures for the measurement of acute mountain sickness / [Sampson J.B., Cymerman A., Burse R.L.] // *Aviat Space Environ Med*. — 1983. — Vol. 54. — № 12. — Pt 1. — P. 1063–1073.
93. German version of the Epworth sleepiness scale / [Bloch K.E., Schoch O.D., Zhang J.N.] // *Respiration*. — 1999. — Vol. 66. — № 5. — P. 440–447.
94. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [Text]: ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories et al // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2002. — Vol. 166. — P. 111–117.
95. Noninvasive and invasive evaluation of pulmonary arterial pressure in highlanders / [Kojonazarov B.K., Imanov B.Z., Amatov T.A.] // *Eur Respir J*. — 2007. — Vol. 29. — № 2. — P. 352–356.
96. Respiratory muscle activity measured with a noninvasive EMG technique: technical aspects and reproducibility / [Maarsingh E.J.W., Van Eykern L.A., Sprickelman A.B.] // *Journal of Applied Physiology*. — 2000. — Vol. 88. — № 6. — P. 1955–1961.
97. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: A clinical practice guideline / [Siemieniuk R.A.C., Chu D.K., Kim L.H.Y.] // *Bmj*. — 2018. — Vol. 363.

98. Home oxygen in chronic obstructive pulmonary disease / [Lacasse Y., Tan A.Y.M., Maltais F.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2018. — Vol. 197. — № 10. — P. 1254–1264.
99. *Nicholson T.T.* Fitness to fly in patients with lung disease: [Text] / T.T. Nicholson, J.I. Sznajder // Annals of the American Thoracic Society. — 2014. — Vol. 11. — № 10. — P. 1614–1622.
100. Effect of dexamethasone on nocturnal breathing in lowlanders with COPD traveling to 3200 m / [Furian M., Lichtblau M., Aeschbacher S.S.] // European Respiratory Society. — 2016. — 152 p.
101. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials / [Chan A.W., Tetzlaff J.M., Gøtzsche P.C.] // Bmj. — 2013. — Vol. 346.

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора

по клинической работе

Джумабаев М.Н.

«15» июня 2022 г.

Акт внедрения научно-исследовательских работ № 4

- 1. Авторы внедрения:** д. м. н., профессор Сооронбаев Талантбек Маратбекович; соискатель Мадемиллов Маамед Жолдошбекович.
- 2. Наименование научно-исследовательских работ.** Профилактика острой горной болезни (ОГБ) у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья с использованием ацетазоламида в дозе 125 мг утром 250 мг вечером.
- 3. Краткая аннотация.** Значительный интерес представляют модифицирующие эффекты на течение ХОБЛ от пребывания в высокогорном климате, из-за высокой распространённости болезни и увеличения в последние годы числа больных с ХОБЛ среди путешествующих в горные районы и авиапассажиров. ХОБЛ является одной из главных проблем современной медицины, что связано с высокой распространённостью болезни, значительными расходами на лечение и реабилитацию, а также вызываемым ею частым снижением трудоспособности, инвалидизацией и существенным влиянием на смертность населения. Проблема ХОБЛ особенно актуальна для высокогорных регионов мира. Так, пациенты с ХОБЛ могут быть особенно уязвимы к воздействию гипобарической высокогорной гипоксии во время подъёма на высокогорье или авиаперелётов.

- 4. Эффект от внедрения.** Профилактическая терапия ацетазоламидом снижает развитие ОГБ и других неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья и может служить в качестве первой меры профилактики у пациентов с ХОБЛ, путешествующих на высокогорье, для снижения риска эвакуации, медикаментозного лечения или риска для здоровья.
- 5. Место и время использования предложения:** отделение пульмонологии и аллергологии с БИП НЦКиТ, 2022 г.
- 6. Форма внедрения.** Использование ацетазоламида в дозе 125 мг утром 250 мг вечером для предупреждения ОГБ у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья. Результаты работы опубликованы в международных журналах и презентованы на международных конгрессах и конференциях.

Представитель организации, в которую внедрена разработка:

Заместитель директора по клинической работе
НЦКиТ им. акад.М.М. Миррахимова

к.м.н.

Джумабаев М.Н.

Представитель организации, из которого исходит внедрение

Заведующая отделением пульмонологии
и аллергологии с БИП НЦКиТ



Семелова Ж.К.

15 июня 2022 г.