

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА МИРАСИДА 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 КАРДИО-
РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПРИ
КРАТКОВРЕМЕННОМ ПРЕБЫВАНИИ НА ВЫСОКОГОРЬЕ И
ПОДХОДЫ К ИХ ПРОФИЛАКТИКЕ**

Шифр: 14.01.04

Специальность: Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой 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.....	53
3.2.1. Клинические и физиологические эффекты Ацетазоламида	53
3.2.2. Оценка легочной гемодинамики.....	60
3.2.3. Нарушения дыхания во время сна.	73
3.2.4. Кардио-пульмональные нагрузочные тесты.....	74
3.2.5. Изменения на электрокардиограмме.....	85
ВЫВОДЫ:.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:	94
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	95
Акт о внедрении	104

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ:

ЭХОКГ	–	Эхокардиография
ЭКГ	–	Электрокардиограмма
ЧСС	–	Частота сердечных сокращений
ЧДО	–	Частота дыхательного обмена
ЧД	–	Частота дыхания
ЦОТ	–	Церебральная оксигенация тканей
ХОБЛ	–	Хроническая обструктивная болезнь легких
ФЖЕЛ	–	форсированная жизненная емкость легких
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
СОАС	–	Синдром обструктивного апноэ сна
СН	–	Сердечная недостаточность
САД	–	Среднее артериальное давление
ПК	–	Постуральный контроль
ПЖ	–	Правый желудочек
ОФВ ₁	–	Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОР	–	Отношение рисков
ОГБ	–	Острая горная болезнь
ОВОГМ	–	Острый высокогорный отек головного мозга
НБЭВ	–	Неблагоприятные эффекты воздействия высокогорья
МОК	–	Минутный объем кровообращения
МОТ	–	Мышечная оксигенация тканей
ЛСС	–	Легочное сосудистое сопротивление
ЛЖ	–	Левый желудочек
ЛГ	–	Легочная гипертензия
КПНТ	–	Кардио-пульмональный нагрузочный тест
ИМТ	–	Индекс массы тела
ДЛА	–	Давление в легочной артерии
ДИ	–	Доверительный интервал
ГЛВ	–	Гипоксическая легочная вазоконстрикция
ВООЛ	–	Высокогорный острый отек легких
ВАШ	–	Визуальная аналоговая шкала
ЧБНЛ	–	Число больных, которых необходимо лечить
АД	–	Артериальное давление
ШЛЛ	–	шкала Лейк-Луиза
AMSc	–	церебральная оценка опросника экологических симптомов
TRPG	–	(Tricuspid Regurgitation Peak Gradient) Градиент давления трикуспидальной регургитации

TIB	–	(Time in bed) Время в постели
TDI	–	(Tissue Doppler Imaging) Тканевая доплерография
TAPSE	–	(Tricuspid annular plane systolic excursion) Систолическая экскурсия в плоскости кольца трикуспидального клапана
STE	–	Элевация сегмента ST
CO	–	(Cardiac out put) Сердечный выброс
SD	–	(Standard Deviation) Стандартное отклонение
NYHA	–	(New York Heart Association Functional Classification) Классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации
NNT	–	(number needed to treat) Число больных, которых необходимо лечить, ЧБНЛ
mMRC	–	(Modified Medical Research Council) модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований
ITT-анализ	–	(intention-to-treat) анализ по назначенному лечению
IATA	–	(International Air Transport Association) Международная ассоциация воздушного транспорта
GOLD	–	(Global initiative for Obstructive Lung Disease) Глобальная инициатива по ХОБЛ
CAT	–	(COPD Assessment Test) Оценочный тест ХОБЛ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. ХОБЛ является одной из главных проблем современной медицины, что связано с её высокой распространенностью, значительными расходами на лечение и реабилитацию, а также вызываемым ею частым снижением трудоспособности, 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 авиаперелетов.

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

В соответствии с руководством Глобальной инициативы по обструктивной болезни легких (GOLD), для диагностики ХОБЛ требуется функциональный тест легких (спирометрия) с оценкой постбронходилатационных значений индекса Тиффно ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$). 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 легочной ткани и несоответствие легочной вентиляции / перфузии могут нарушать легочный газообмен и приводить к гипоксемии и в конечном итоге к гиперкапнии и измененному контролю дыхания, в частности во время сна с выраженной ночной гипоксемией и апноэ сна. Гипоксемия и ремоделирование легочной сосудистой системы могут повысить сопротивление легочных сосудов и легочное 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, 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 авиаперелетов 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 населенных пунктах и туристических базах, расположенных на высотах 2 500-3 500 м над уровнем моря атмосферное давление, составляет 74% - 65% от уровня моря, а давление в салоне самолетов большой дальности соответствует давлению на высоте, эквивалентной 2 438 м (8000 футам). 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 легочной артерии, уменьшения силы скелетной и дыхательной мускулатуры, а также метаболических и воспалительных реакции. В настоящее время эти гипотетические механизмы, физиологические и клинические эффекты воздействия различных высот и степеней гипоксемии не изучены должным

образом, и в какой степени они могут повлиять на благополучие и физическую работоспособность больных ХОБЛ, а также проблемными остаются вопросы прогнозирования для предупреждения серьезных осложнений во время пребывания на высокогорье.

Острая горная болезнь, наиболее распространенная патология, при кратковременном пребывании на высокогорье. Около 50% жителей низкогорья при быстром подъеме на высоту > 3000 метров над уровнем моря страдают от ОГБ, которая проявляется головной болью, потерей аппетита, слабостью, утомляемостью и бессонницей. Было высказано предположение, что тяжелая, нелеченая ОГБ может прогрессировать до острого высокогорного отека головного мозга (ОВОГМ), характеризующегося сильной головной болью, атаксией, потерей сознания и, в конечном итоге, смертью. Высокогорный острый отек легких (ВООЛ), еще одна тяжелая форма острого высокогорного заболевания, возникающая у восприимчивых людей, проявляющаяся чрезмерной гипоксической легочной вазоконстрикцией после быстрого подъема на высоту > 3000 м. Основными симптомами являются одышка, кашель, ограничение физической активности и тяжелая гипоксемия, которые могут быть опасными 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 легких и обмен газов, развивается гипоксемия и как следствие легочная гипертензия с кардиальными и другими осложнениями. Таким образом, они наиболее чувствительны к высоте и воздействиям неблагоприятных факторов высокогорья, потому что в начальную фазу адаптации особенно выражено, реагирует легочная циркуляция и гемическая системы. 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 ОГБ, НБЭВ и других патологических состояний, вызванных кратковременным пребыванием в условиях высокогорья у больных с хронической обструктивной болезнью легких, и разработка подходов их профилактики 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 легочной гемодинамики и функции легких у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья.
3. Исследовать клинические и физиологические эффекты Ацетазоламида для профилактики ОГБ и других осложнений у больных с ХОБЛ, вызванных кратковременным и пребыванием в условиях высокогорья.

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

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, $SpO_2 \geq 92\%$, $PaCO_2 < 5,5$ кПа на высоте 750 м), живущих в условиях низкогорья (800 м).

Научная новизна полученных результатов:

Результаты исследования позволят разработать новые подходы к профилактике неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья у больных хронической обструктивной болезнью легких с приемом Ацетазоламида при подъеме 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 подъеме и кратковременном пребывании на высокогорье.
2. Результаты данных о клинических последствиях влияния высокогорной гипоксии при кратковременном пребывании в условиях высокогорья, включающее 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 поездки в высокогорные регионы и авиаперелётах.

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

Основные положения, выносимые на защиту:

76% пациентов с умеренной или тяжелой ХОБЛ страдают от неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья (НБЭВ), при кратковременном подъеме на высокогорье, которая в основном характеризовалась тяжелой гипоксемией.

На высоте 3100 м. пациенты с ХОБЛ испытывали нарушение дыхания во время сна и ночную гипоксемию, а прием Ацетазоламида продемонстрировал

благоприятное воздействие на нарушение дыхания время сна и ночную гипоксемию.

Применение Ацетазоламида в качестве профилактического препарата снижает частоту НБЭВ и может рассматриваться в качестве первоначального превентивного средства для больных ХОБЛ, при подъеме на высокогорье.

Личный вклад соискателя

Автором диссертации проведен 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: на симпозиуме «Cardio – pulmonary acclimatization and adaptation to highaltitude: from physiology to clinical practice», с устным докладом (г. Чолпон-Ата, Кыргызстан, 2016); XII Европейском Респираторном Конгрессе с постерным докладом (Мадрид, Испания, 2019); На IX национальном конгрессе по болезням органов дыхания и аллергии г. Бишкек с устным докладом (г. Бишкек, Кыргызстан, 2019), На XII национальном конгрессе по болезням органов дыхания и аллергии и 2-ом международном кыргызско-швейцарском высокогорном медицинском и исследовательском симпозиуме г. Нарын с устным докладом (г. Нарын, Кыргызстан, 2021)

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликованы 6 научных работ в рецензируемых международных медицинских журналах, индексируемых в базе данных Web of science.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения и 3х глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследований», а также «Выводы» и «Практические рекомендации». Список литературы включает 101 источников

иностранных авторов. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 13 рисунками и диаграммами.

ГЛАВА 1. ОБОСНОВАНИЕ АКТУАЛЬНОСТИ ТЕМЫ

1.1. Высокогорье и физиология.

Многие села, города и туристические курорты расположены на умеренных высотах 1000-2000 метров над уровнем моря, а в ряде стран Америки и Азии, включая Кыргызстан, крупные населенные пункты расположены на еще больших высотах, вплоть до 4300м[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, 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 авиаперелетов подвергаясь воздействию гипобарической гипоксии. Так, по данным международной ассоциации воздушного транспорта (IATA) 3.568 млрд людей совершили авиаперелеты, в 2017 году было зарегистрировано 4,1 млрд пассажиров, в 2018 году до 4,4млрд, а в 2019 году это число увеличилось до 4,5млрд пассажиров[3]и, можно предположить присутствие среди них значительного числа больных с респираторными заболеваниями. Несмотря на то, что не известна частота чрезвычайных ситуаций, случившихся во время полета, анализ событий во время полета в 5 авиакомпаниях на протяжении 3-х лет показал, что 12% из 11'920 чрезвычайных ситуаций в полете, 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 населенных пунктах и туристических базах, расположенных на высотах 2 500-3 500 м над уровнем моря атмосферное давление составляет 74% - 65% от уровня моря, а давление в салоне самолетов

большой дальности соответствует давлению на высоте, эквивалентной 2 438 м (8000 футам)[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 ХОБЛ по мере нарастания высоты местности и физиологический ответ организма.

Как уже было отмечено выше, 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 переносятся физически здоровыми людьми, хотя часто наблюдается тахикардия, тахипноэ, снижение толерантности к физическим нагрузкам и головные боли. Считается, что резкие подъемы с высоты <1 000 м до высот >2 800 м, превышающие максимальную рекомендуемую скорость подъема от 300 до 500 метров в день, представляют умеренный риск развития неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья (НБЭВ) на здоровье человека, связанных с подъёмом на высоту, такие как острая горная болезнь (ОГБ) 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 легких

проявляются также снижением жизненной емкости легких за счет уменьшения мышечной силы дыхательной мускулатуры[9], и возможно развитие субклинического интерстициального отека легких[10]. Гипоксическая вазоконстрикция легочных артерий приводит к повышению легочного артериального давления[11].

1.2. Острая горная болезнь

Острая горная болезнь, наиболее распространенная патология, при кратковременном пребывании на высокогорье. Около 50% жителей низкогорья при быстром подъеме на высоту > 3000 метров над уровнем моря страдают от ОГБ, которая проявляется головной болью, потерей аппетита, слабостью, утомляемостью и бессонницей [5]. Было высказано предположение, что тяжелая, нелеченая ОГБ может прогрессировать до острого высокогорного отека головного мозга (ОВОГМ), характеризующегося сильной головной болью, атаксией, потерей сознания и, в конечном итоге, смертью. Высокогорный острый отек легких (ВООЛ), еще одна тяжёлая форма острого высокогорного заболевания, возникающая у восприимчивых людей, проявляющаяся чрезмерной гипоксической легочной вазоконстрикцией после быстрого подъема на высоту > 3000 м. Основными симптомами являются одышка, кашель, ограничение физической активности и тяжелая гипоксемия, которые могут быть опасными 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 подъема, физической нагрузки и высоты подъема[12]. ОГБ обычно развивается в течение 6-12 часов после подъема на высокогорье. Патофизиологические процессы при этом заболевании остаются неясными, но, по-видимому, задействованы несколько механизмов, включая увеличение активности симпатoadреналовой

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

1.3. ХОБЛ и высокогорье

Значительный интерес представляют модифицирующие эффекты высокогорного климата на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), из-за высокой распространенности последней и увеличением 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 её высокой распространенностью, значительными расходами на лечение и реабилитацию, а также вызываемым ею частым снижением трудоспособности, 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 авиаперелетов.[13 - 17]

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

В соответствии с руководством Глобальной инициативы по обструктивной болезни легких (GOLD), для диагностики ХОБЛ требуется функциональный тест легких (спирометрия) с оценкой постбронходилатационных значений индекса Тиффно ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$) [18]. Лечение ХОБЛ комплексное, включает в себя консультирование, обучение пациентов, снижение воздействия факторов риска, в частности, отказ от курения, фармакологическую терапию ингаляционными бронходилататорами и топическими кортикостероидами, также в случае

обострений рекомендуются короткие курсы системных глюкокортикостероидов и антибиотиков. У больных с гипоксемией длительная кислородная терапия может улучшить качество жизни и выживаемость. Неинвазивная вентиляция лёгких, уменьшение объема легких, и трансплантация являются дополнительными методами лечения в отдельных случаях. Реабилитация, консультирование по вопросам питания и прививки также являются важными дополнениями к эффективному ведению больных 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 легочной ткани и несоответствие легочной вентиляции / перфузии могут нарушать легочный газообмен и приводить к гипоксемии и в конечном итоге к гиперкапнии и измененному контролю дыхания, в частности во время сна с выраженной ночной гипоксемией и апноэ сна. Гипоксемия и ремоделирование легочной сосудистой системы могут повысить сопротивление легочных сосудов и легочное 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 легочной артерии (ДЛА)[19]. Легочная гипертензия (ЛГ) - распространенное осложнение ХОБЛ, распространенность которого увеличивается с тяжестью эмфизематозного разрушения легких и ограничением воздушного потока из-за усиления гипоксической легочной вазоконстрикции (ГЛВ) и потери легочного капиллярного русла[20]. ЛГ, вызванная физической нагрузкой, обычно предшествует ЛГ в покое, а устойчивое повышение ДЛА может в конечном итоге привести к недостаточности правого желудочка (ПЖ) и смертности[20 - 22].

Структурные изменения и функциональные аномалии легочных сосудов, возникающие в результате ГЛВ у пациентов с ХОБЛ, могут увеличить риск развития симптоматической ЛГ при подъеме 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 наблюдается значительное снижение работоспособности, выраженная одышка, повышенное ДЛА и связанные с пребыванием на высокогорье последствиями для здоровья[23 - 25].

Также остаются актуальными вопросы относительно изменений на ЭКГ у больных ХОБЛ в условиях высокогорья. Как было указано выше, на высокогорье пониженное барометрическое давление и более низкое инспираторное парциальное давление кислорода, которые усугубляют гипоксемию у пациентов с ХОБЛ и могут привести к ухудшению работы правых отделов сердца и нарушениям процессов реполяризации сердца[23 - 29]. Исследования, проведенные на небольшой высоте, показали, что элевация сегмента ST (STE) в aVR $\geq 0,3$ мм после физической нагрузки является надежным 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 поражает не только легкие, но также связана с когнитивными нарушениями в различных областях, включая моторику и обучение. Это объясняется повышением уровня медиаторов воспаления, изменением метаболизма головного мозга и 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 гипобарических 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, что соответствует многим туристическим местам[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 подъема на высокогорье пациенты с ХОБЛ могут быть более восприимчивы к нарушениям ПК, поскольку их заболевание легких может привести к более выраженной гипоксемии на данной высоте по сравнению со здоровыми людьми[40]. У жителей низкогорья с ХОБЛ была отмечена значительная поcтуральная неустойчивость, оцененная с помощью балансировочной доски на высоте 3100 м[41]. Для предупреждения таких опасных событий, как падения, особенно на высокогорье 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 легочной артерии, уменьшения силы скелетной и дыхательной мускулатуры, а также метаболических и воспалительных реакции. В настоящее время эти гипотетические механизмы, физиологические и клинические эффекты воздействия различных высот и степеней гипоксемии не изучены должным образом, и в какой степени они могут повлиять на благополучие и физическую работоспособность больных ХОБЛ, а также проблемными остаются вопросы прогнозирования для предупреждения серьезных 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, и «ХОБЛ и воздушные путешествия» только 13 исследований с уровнем доказательности 1-2. Только 11 исследований были рандомизированными контролируемые исследованиями у больных ХОБЛ 3 из них проведены на низкогорье, в условиях симулированной высоты [13, 42, 43], и 8 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 подъеме на высокогорье (3100 м), испытывают НБЭВ. НБЭВ - это совокупность ОГБ, выраженной одышки, дискомфорта, тяжелой гипоксемии и других состояний, которые могут иметь риск серьезных осложнений, требующих спуска на более низкую высоту, кислородной терапии и/или получение необходимой медицинской помощи [23, 26, 46, 47]. У здоровых молодых людей, быстро поднимающихся на высоту 3000 м, легкая 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 полету в условиях барокамеры на высоте, эквивалентной 2438 м (8'000 футов), что соответствует максимальной допустимой высоте, коммерческих авиаперевозок[13, 14], или используя методы, когда пациенты дышали газовой смесью с низкой фракцией кислорода на уровне моря (FiO_2 15-16%, что соответствует примерно 8'000 футов)[15, 16, 17]. Во время непродолжительной симуляции высоты (<1ч) 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 неопределенной.

Как уже упоминалось выше, мало работ, посвященных пациентам с ХОБЛ, путешествующих на высокогорье. Carter и соавторы[49] описали газовый состав крови и функцию легких у 48 больных с ХОБЛ ($ОФВ_1$ 56%) прибывших на высокогорную клинику Montana в Швейцарии. Обнаружено, что содержание PaO_2 снизилось с 9,36 кПа на Siders (535 м) до 7,94 кПа на Монтане (1472м), что довольно хорошо переносилось больными. В другом исследовании, проведенном в Новой Зеландии[50], где участвовали 18 больных с ХОБЛ (среднее значение $ОФВ_1$ 42% от должного), подъем которых с уровня моря на высокогорье Mt.Hutt (2086м) осуществили при помощи автомобиля, было продемонстрировано снижение проходимого расстояния при 6-ти минутном тесте ходьбы в два раза (от 467 до 245м). У 8 пациентов с ХОБЛ ($ОФВ_1$ 25 - 78% от должного), при подъеме с уровня моря до горы Вашингтон (1920м), Вермонт (США), PaO_2 сначала снизилось с 8,8 кПа до 6,8 кПа, но затем увеличилось до 7,3 кПа в течение четырехдневной акклиматизации [51]. В Нидерландском «Астма центре» в Давосе (1560м) 37 низкогорцев с ХОБЛ ($ОФВ_1$ 63% от должного) прошли реабилитацию в течение 5 недель, при котором было отмечено увеличением толерантности к физическим нагрузкам.

Привлекают внимание данные, полученные в исследовании по оценке влияния на здоровье и физическую активность у низкогорцев с ХОБЛ, GOLD 2-3, на высоте 490м (Цюрих), 1650м и 2590м (Давос) в течение 2-х дневного пребывания. Выявлено, что пациенты хорошо переносили пребывание на высокогорье несмотря на то, что у некоторых были отмечены легкие симптомы ОГБ. Тем не менее, 5 пациентам (13%) потребовался незапланированный спуск или кислородная терапия из-за дискомфорта и тяжелой гипоксемии. Пройденное расстояние при 6 - минутном тесте ходьбой было значительно снижено от 533 ± 83 на высоте 490 м до 473 ± 149 м, ($P < 0,05$), в первый же день пребывания на высоте 2590м, уменьшилось значение PaO_2 от $8,9 \pm 1,2$ 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 полетом, принимая во внимание предыдущий опыт перелетов и время, пройденное с момента последнего обострения[53]. У пациентов, подвергающихся наибольшему риску, таких как больные с тяжелым 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 полета рекомендуется использовать оксигенотерапию.[53].

В тоже 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 легких и обмен газов, развивается гипоксемия и как следствие легочная гипертензия с кардиальными и другими осложнениями. Таким образом, они наиболее чувствительны к высоте и воздействиям неблагоприятных факторов высокогорья, потому что в начальную фазу адаптации особенно выражено, реагирует легочная 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 подъема, избегать тяжелых физических нагрузок и профилактическая терапия ОГБ Ацетазоламидом или дексаметазоном [48, 54]. Надежные доказательства эффективности препаратов для профилактики неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья у пациентов с ХОБЛ отсутствуют несмотря на то, что изменения в механике дыхания, легочном газообмене, контроле дыхания и сопутствующие заболевания могут сделать этих людей более восприимчивыми к неблагоприятным последствиям гипобарической гипоксии по сравнению со здоровыми людьми.

Имеются рекомендации, что оксигенотерапию следует использовать для поддержания $SaO_2 > 90\%$ [43]. Тем не менее, не известно, каким пациентам это пойдет на пользу. Для того чтобы оценить, может ли ночная оксигенотерапия предотвратить снижение физической активности во время пребывания на высокогорье, было проведено рандомизированное, контролируемое исследование на 30 больных ХОБЛ, проживающих в г. Цюрих (490м), при 2-х дневном пребывании на высоте 2'050 м (St. Moritz). Ночная оксигенотерапия улучшила среднее ночное насыщение кислородом, но это лечение не изменило основной результат, 6 минутного теста ходьбы, 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 отдаленных высокогорных районах невыполнимым.

Дексаметазон – эффективное лекарственное средство для профилактики и лечения острой горной болезни, которое снижает повышенное давление в легочной артерии, улучшает переносимость к физической нагрузке и

предотвращает высокогорный отек легких 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, проведенное Кыргызско – Швейцарскими исследователями. После предварительного отбора и обследования в г. Бишкек (760м), 112 больных с ХОБЛ (GOLD 1-2, средняя SpO₂ 95%), были 3 дня в высокогорном стационаре Тоо – Ашуу (3'200 м), где пациенты получали дексаметазон (2x4мг/сут перорально) и плацебо, за день до подъема и во время пребывания на высоте 3200м. Результаты и проявления осложнений на высокогорье, оценивались в течении 3-х дней, и определялись следующими методами: опросник ОГБ (критерии при оценке баллов ≥ 0.7), тяжелая гипоксемия (SpO₂ < 75% на протяжении > 30мин), состояние пациента, которое требует немедленного спуска на малую высоту или оксигенотерапию. За 3 дня на высоте 3200м, 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 ≥ 3 в качестве критерия ОГБ (вместо ОГБ ≥ 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 тоже время улучшал оксигенацию (ночная SpO₂ в первую ночь на высоте 3'200м была 86% в группе Дексаметазона против 84% в группе плацебо, p < 0,001)[59] и снижал давление в легочной артерии.

Вследствие гипоксической вазоконстрикции и повышенного сердечного выброса у больных с ХОБЛ в условиях высокогорья может резко возрасти давление в легочной артерии[60], и в данной ситуации рекомендуется использовать легочные вазодилататоры. У здоровых людей при

кратковременном пребывании в условиях высокогорья ингибитор фосфодиэстеразы-5 (Силденафил) снижает повышенное давление в легочной артерии и улучшает толерантность к физической нагрузке [61, 62]. Эффективность легочных 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 Ацетазоламида для предупреждения ОГБ и других нежелательных проявлений у больных с ХОБЛ при подъеме на высокогорье. Ингибитор карбоангидразы, является дыхательным стимулятором, который повышает почечную экскрецию бикарбоната и приводит к метаболическому ацидозу. У людей с гипоксемией, заболеваниями легких или находящихся в условиях высокогорья, Ацетазоламид может корректировать респираторный алкалоз, вызванный гипоксией и тем самым улучшить артериальную оксигенацию за счет увеличения вентиляции [63]. Ацетазоламид может дополнительно стимулировать вентиляцию путем индукции тканевого ацидоза в головном мозге и в периферических хеморецепторах [64]. Также Ацетазоламид обладает сосудорасширяющим действием, которое может быть полезным для уменьшения легочной вазоконстрикции, развившейся вследствие гипоксемии у лиц, пребывающих в условиях высокогорья [65, 66]. Ацетазоламид хорошо известен как препарат выбора 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 СОАС при кратковременном пребывании в условиях среднегорья (2'590 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, так же уменьшает индуцированный гипоксией интервал QT [73] и снижает артериальное давление. У больных ХОБЛ с хронической

гиповентиляцией и метаболическим алкалозом Ацетазоламид используется для стимуляции вентиляции[63]. В небольших, рандомизированных исследованиях описаны результаты, полученные при обследовании больных ХОБЛ с гиперкапнией, но эти данные не были подтверждены крупными исследованиями[74 - 76]. В последнее время Ацетазоламид используют как респираторный стимулятор для пациентов, отключенных от механической вентиляции легких для снижения метаболического алкалоза [77]. В тоже время лечение больных с ХОБЛ Ацетазоламидом у которых выраженное ограничение воздушного потока и дыхательная недостаточность во время поездки на высокогорье несет риск усиления одышки, и даже может вызвать остановку работы дыхательных мышц из-за респираторной стимуляции метаболического ацидоза и гипоксии. Таким образом, пациенты с очень тяжелой обструкцией дыхательных путей не могут принимать Ацетазоламид для профилактики осложнений, обусловленных высокогорьем. Тем не менее, у больных ХОБЛ с менее тяжелой обструкцией, использование Ацетазоламида для профилактики осложнений, обусловленных высокогорьем, является оправданным. Ежедневный прием 250 - 750мг Ацетазоламида успешно применялся для профилактики ОГБ у здоровых субъектов[67, 68, 78]. Прием Ацетазоламида в дозе 2 x 250 мг / сут или 250 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, прием Ацетазоламида 2x250 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, путем 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 тяжелой гипоксемией.

Было также высказано предположение, что Ацетазоламид может смягчить чрезмерное повышение давления в легочной артерии, наблюдаемое у лиц, подверженных высокогорному отеку легких при воздействии гипоксии[79, 80]. Ацетазоламид также использовался в качестве лечения пациентов с ХОБЛ легкой 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 нее у госпитализированных пациентов с ХОБЛ [81]. Кроме того, согласно исследованиям *in-vitro*, на животных и *in-vivo*, Ацетазоламид может оказывать прямое легочное вазодилататорное действие, особенно в гипоксическом состоянии[82, 83, 84, 85].

1.5. Резюме

Данные об увеличении смертности пациентов с ХОБЛ, связанной с высокогорьем, подчеркивают необходимость проведения исследований в этой области[86, 87]. Важно отметить, что практически 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 проведен ряд исследований у пациентов с ХОБЛ. Эти исследования предоставили новые важные данные, имеющие непосредственное влияние на клиническую практику. Таким образом больные с легким и средне тяжелым течением ХОБЛ без выраженной гипоксемии относительно хорошо переносят воздействие высокогорья (до 3'200 м), тем не менее, ОГБ или тяжелая гипоксемия требует подключения дополнительного кислорода и немедленного спуска, что может, встречается у 40% пациентов с легким и средне тяжелым течением ХОБЛ. В настоящее время не ясно, 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 Ацетазоламидом. Это исследование оценивало гипотезу о том, что профилактическая терапия Ацетазоламидом снижает частоту возникновения НБЭВ у жителей низкогорья с ХОБЛ во время 2-дневного 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, тяжелую 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: Прием Ацетазоламида (125 мг утром и 250 мг вечером, перорально) у больных ХОБЛ до и во время пребывания на высоте 3100м. в течение 2-х дней, снизит риск развития осложнений обусловленных высокогорьем таких, как ОГБ (оценка при помощи опросника LakeLouise, 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: Прием Ацетазоламида (125 мг утром и 250 мг вечером, перорально) у больных ХОБЛ до и во время пребывания на высоте 3200м. в течение 2-х дней, уменьшит выраженность симптомов ОГБ и другие субъективные неприятные ощущения, улучшит артериальную оксигенацию, физическую работоспособность, кардио - респираторной функции, улучшит ночное дыхание и качество сна во время пребывания на высоте.

2.1.2. Цель исследования:

Изучить частоту развития ОГБ, НБЭВ и других патологических состояний, вызванных кратковременным пребыванием в условиях высокогорья у больных с хронической обструктивной болезнью легких, и разработка подходов 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 легочной гемодинамики и функции легких у больных с ХОБЛ при кратковременном пребывании в условиях высокогорья.

3. Исследовать клинические и физиологические эффекты Ацетазоламида для профилактики ОГБ и других осложнений у больных с ХОБЛ, вызванных кратковременным и 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 других региональных клиник, а также методом скрининга из ряда сел Чуйской области проживающих в условиях низкогорья (<760м).

2.1.5. Критерии включения:

- Мужской и женский пол, возраст 35-75 лет.
- Наличие ХОБЛ, диагностированной согласно рекомендациям GOLD, ОФВ₁ 40-80% от должного (пост бронходилатационный тест), индекс Тиффно < 0.7, SpO₂ ≥ 92%, PaCO₂ < 5,5 кПа (45 ммрт.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 3 месяца, очень тяжелое течение ХОБЛ с гипоксией на малой высоте (ОФВ₁ < 40% от должного, SpO₂ < 92%, PaCO₂ ≥ 5,5 кПа (45 ммрт.ст.) на высоте 760 м).
- Сопутствующие заболевания, такие как неконтролируемые сердечно-сосудистые заболевания, 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 3 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 (ОФВ₁ 40-80% от должного, SpO₂ \geq 92%, PaCO₂ <5,5 кПа на высоте 750 м), живущих в условиях низкогорья (800 м). Исследование было одобрено Этическим Комитетом НЦКиТ (08-2017) и зарегистрированы на сайте www.clinicaltrials.gov (NCT03156231). Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Данное исследование было выполнено в рамках 3-х летней программы, разделенной на 3 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 по август 2019 года на базе отделения пульмонологии и аллергологии с БИП Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.М, Миррахимова (НЦКиТ), г. Бишкек 760 м. и на базе высокогорного медицинского и научного центра, на перевале Тоо-Ашуу, 3100 м., данная высота и место расположение идеально подходило для проведения вышеуказанного рандомизированного клинического исследования, там имеется хорошая дорога, позволяющая быстро добраться пациентам до высокогорного стационара и предусмотрена эвакуация в случае необходимости. Пациенты перевозились из Бишкека на высокогорный стационар и обратно на микроавтобусах в сопровождении врача и медсестры. В центре одновременно могли находиться 25 пациентов и до 25 сотрудников, и 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 в себя измерение роста, веса, артериального давления, ЧСС, аускультацию легких 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]. Так же были задокументированы все симптомы и проблемы, о которых сообщали участники исследования.

*Проявления ОГБ были определены по опроснику – Шкала Лейк-Луиза (Lake Louise score– LLS), версия 1993 года, шкала самооценки симптомов от 0 до 15 баллов [от отсутствия до тяжелой степени])*16[90], который включает в себя самооценку симптомов (головная боль, усталость, желудочно-кишечный дискомфорт, головокружение и проблемы со сном), количество баллов от 0 (отсутствует) до 3 (тяжелая) [91]. Также была заполнена церебральная оценка опросника экологических симптомов (AMSc)[92], который состоял из 11 вопросов о симптомах ОГБ (плохое самочувствие, чувство похмелья, нарушение координации, снижение зрения, головокружение, головная боль, головокружение, снижение аппетита, слабость, тошнота, обморок), каждый из которых оценивался от 0 (совсем нет) до 5 (крайняя степень) со взвешенным общим суммарным баллом от 0 (совсем нет) до 5 (крайняя степень). Общий подсчет баллов по опроснику Lake Louise ≥ 3 в сочетании с головной болью или взвешенная сумма баллов по шкале AMSc $\geq 0,7$ рассматривался, 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 6 минутный 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 легочной артерии определено с помощью транстрикуспидальной регургитации, а среднее давление в легочной артерии подсчитано по времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка [95].

Кардио – респираторное мониторирование сна. Непрерывное исследование сна проводилось и анализировалось с 22:00 (свет выключен) до 06:00 (свет включен), при помощи устройств Alice5 или PDX (Philips Respironics, Зофинген, Швейцария) которые включали в себя записи носовых канюль для регистрации дыхательного потока, датчик регистрации экскурсии грудной клетки и живота с помощью индукционной плетизмографии, электрокардиографии, положения тела и аудиовизуальных записей с использованием инфракрасной камеры и пульсоксиметрии. Все физиологические сигналы отображались вместе с аудиовизуальными сигналами в режиме реального времени в центральной диспетчерской и контролировались исследователем. В случае проявления НБЭВ, таких как $SpO_2 < 80\%$ 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 ($SpO_2 > 3\%$) рассчитывался как среднее число событий/час[96].

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

Кардиопульмональный нагрузочный тест. Пациенты выполняли кардиопульмональный нагрузочный тест с постепенным непрерывным возрастанием мощности нагрузки (10 Ватт/мин), для определения переносимости субмаксимальной физической нагрузки, а также оценивалась вентиляция, потребление кислорода ($O_{2вд}$) и выделение углекислого газа

(CO₂^{выд}). В процессе кардиопульмональной нагрузочной пробы, минутная вентиляция и выдыхаемые газы (O₂^{вд} и CO₂^{выд}) измерялись при дыхании через лицевую маску, подсоединенную 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 760м.), а затем во время 2-х дневного пребывания в высокогорном научном медицинском центре Тоо-Ашуу (перевал Тоо-Ашуу 3100 м.). Во время проведения исследования участники придерживались структурированной программы с 06:00 до 22:00 и ночного отдыха в оставшееся время. Помимо тестов, дневные мероприятия включали в себя трехразовое 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
1й день	11.00-13.30	Прибытие в отделение пульмонологии, г. Бишкек, начало контролируемого приема препарата, обед, информация об исследовании, сбор анамнеза, клиническое обследование, ночевка.
2й день	09.00-13:00	Выезд и трансфер из Бишкека на высокогорный стационар Тоо-Ашуу на микроавтобусах,
	13:00-16:00	прибытие в стационар Тоо-Ашуу, 3'100 метров, Краткий клинический осмотр, обед, отдых
	16:00-18:30	Сбор анамнеза, заполнение анкет, клинический осмотр, спирометрия
	18:30-20:00	Ужин и отдых
	22.00-07.00	Кардио – респираторное мониторирование во время сна
3й день	07:00-08:00	Клиническое обследование, анализ газов артериальной крови
	08:00-09:00	Завтрак
	09.00-13.00	Заполнение опросников, спирометрия, 6 минутный шаговый тест, кардиопульмональный нагрузочный тест
	13.00-18.00	Обед, эхокардиография, отдых
	18.00-20.00	Ужин
	22.00-07.00	Кардио – респираторное мониторирование во время сна
	07.00-08.00	Клиническое обследование, анализ газов артериальной крови
4й день	08.00-09.00	Завтрак
	09.00-12.30	Заполнение опросников, спирометрия, 6 минутный 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 опроснику Lake Louise ≥ 3 , включая головную боль и/или AMSc $\geq 0,7$; тяжелая гипоксемия, среднее значение SpO₂ в покое $<80\%$ в течение >30 мин или $<75\%$ в течение >15 мин; индуцированная физической нагрузкой десатурация кислорода SpO₂ $<75\%$ 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 часа, 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 выйти из исследования.

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 подъема 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 четкого порога опасной гипоксемии, общепринятой клинической практикой является поддержание SpO₂ выше 85-90%. [97, 98, 99]. Поскольку тяжелая гипоксемия требовала прекращения исследования и подключения кислородной терапии, это предопределенное 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 объем выборки 154 участника. С учетом отсева планировалось набрать 180 пациентов.

2.7. Рандомизация и ослепление

Участники исследования были распределены случайным образом при помощи компьютерной программы (STATA SE 13.0, `rc1_minim`) на группы с распределением 1:1, получающие Ацетазоламид и плацебо с учетом 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 и подсчетов 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 учета потенциальных положительных и отрицательных эффектов Ацетазоламида). Кроме того, были проведены анализы пропорциональных рисков Каплана-Мейера и Кокса. Соответствие предположения о пропорциональности оценивалось путем визуального осмотра графиков Каплана-Мейера и логарифмических диаграмм.

Для оценки влияния Ацетазоламида на первичный результат в зависимости от пола, был проведен предварительно определенный многовариантный регрессионный анализ Кокса с использованием более распространенного пола в качестве исходного (мужчины), члена взаимодействия (препарат*пол), а также

ковариаций возраста и ОФВ₁. Все переменные были сохранены в окончательной модели.

Число больных, которых необходимо лечить, ЧБНЛ(NNT), было рассчитано с использованием 95% 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% 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 ХОБЛ при кратковременном пребывании на высокогорье. Впервые была оценена эффективность применения Ацетазоламида на клиническую симптоматику, функцию дыхания, легочную гемодинамику и профилактику ОГБ, и НБЭВ у больных с ХОБЛ, при подъеме 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.

Прием Ацетазоламида (125 мг утром и 250 мг вечером, перорально) у больных с ХОБЛ до и во время пребывания на высоте 3'200 м в течение 2-х дней, снизит риск развития осложнений, обусловленных высокогорьем, уменьшит выраженность симптомов ОГБ и другие субъективные неприятные ощущения, улучшит артериальную оксигенацию, физическую работоспособность, сердечно-легочную функцию, улучшит ночное дыхание и качество сна во время пребывания на высоте.

2.11. Практическая значимость и возможная область применения

Разработка 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, включающее 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 поездки в высокогорные регионы и авиаперелётах.

2.12. Формы внедрения

Полученные результаты дали возможность созданию нового подхода профилактики ОГБ у пациентов с ХОБЛ, которая будет внедряться в клиническую практику врачей первичного, вторичного и третичного уровня звена здравоохранения КР для пациентов с ХОБЛ 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 проведен отбор пациентов с ХОБЛ II – III степени, диагностированной согласно рекомендациям GOLD. Для проведения скрининга были отобраны сотрудники с клиническим опытом, навыками проведения спирометрии и они были распределены на 3 команды по 3 человека. Перед

началом отбора был проведен тренинг во всех 3 командах в программу которого были включены следующие вопросы:

- Правильное выполнение маневра по спирометрии
- Правильное заполнение отборочных карт и опросников
- Измерение антропометрических данных
- Первичный клинический осмотр

Скрининговое обследование проводилось в Центрах семейной медицины г. Бишкек и сел 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 использовали 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 проживание на малой высоте (<800 м).
- Письменное согласие.

В ходе скрининга в г. Бишкек и более чем 20 селах Чуйской области, было обследовано 3647 пациентов и здоровых жителей низкогорья в возрасте от 35 до 75 лет обоих полов (1386 женщин и 2261 мужчин).

Среди обследованных у 2187 пациентов выявлены обструктивные нарушения различной степени тяжести. Так, 326 пациентов имели легкие нарушения бронхиальной проходимости, 1560 пациентов средне – тяжелые и тяжелые нарушения, и у 111 пациентов крайне – тяжелые 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 г. Бишкек 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%

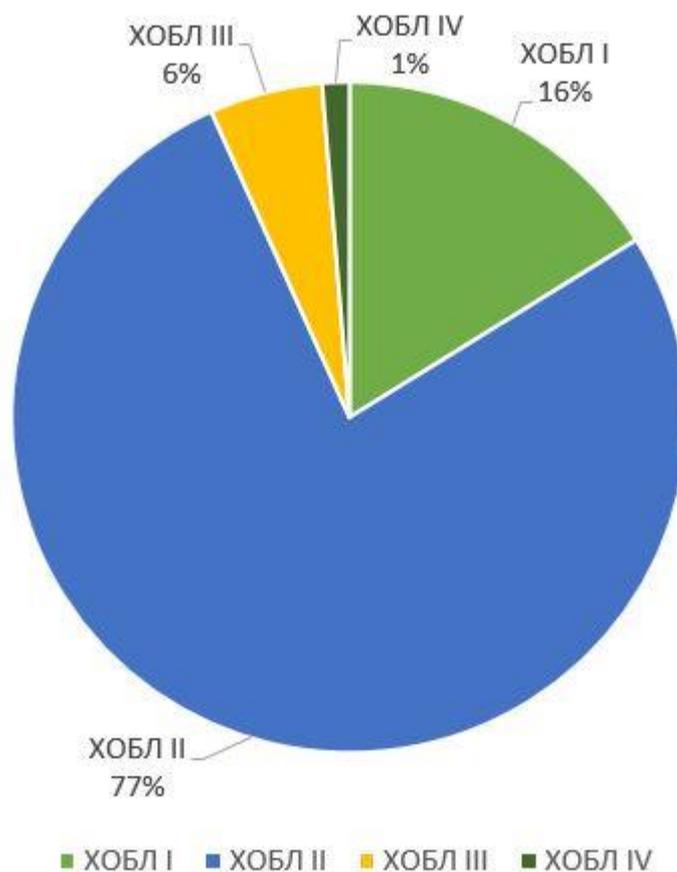


Рисунок 2.2 – Диаграмма распределения больных ХОБЛ по степеням тяжести (GOLD)

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 2-х дней и 1 ночи) на базе отделения пульмонологии и аллергологии с БИП НЦКиТ, согласно методам исследования.

2.14. Рандомизация и ослепление

После базового обследования была проведена рандомизация включенных 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, и 86 пациентов в группу Ацетазоламида. Их средний возраст составил 57 лет, 66% - мужчины (Таблица 2.3.). Двенадцать (7%) рандомизированных пациентов отозвали согласие до приема препарата и подъема на высоту 3100 м. Был составлен график подъема пациентов на высокогорную научно - исследовательскую базу Тоо-Ашуу (3100 м над уровнем моря), где проводились аналогичные обследования, 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 обеденное и вечернее время (параллельная группа получала плацебо в таком же режиме), до подъема за сутки и в течение 2-х дней пребывания на высоте 3100 м над уровнем моря.

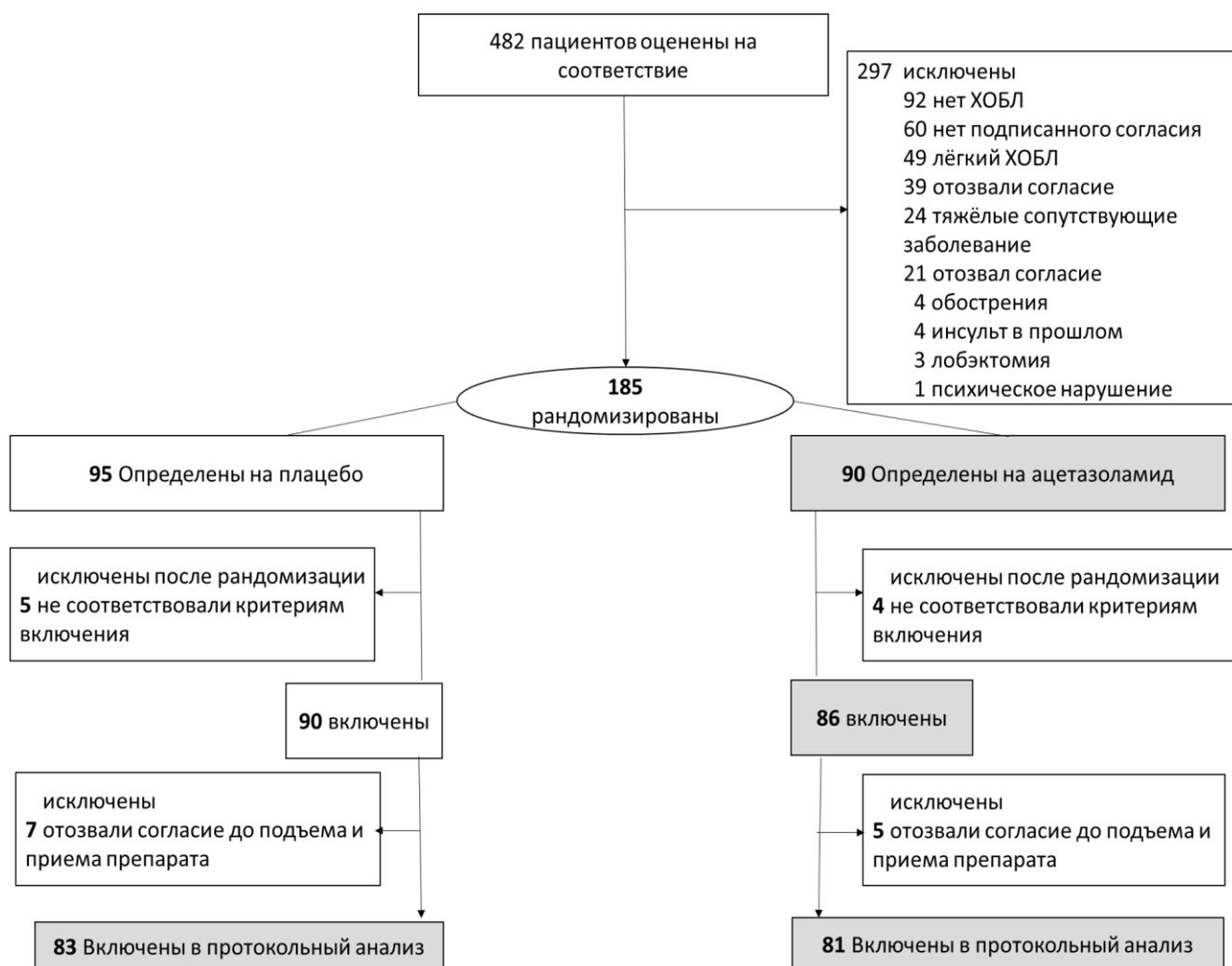


Рисунок 2.3 – Дизайн исследования. Согласно протоколу, в общей сложности 176 пациента завершили исследование

2.15. Клинико – функциональная характеристика пациентов

Согласно схеме, отраженной на рисунке 2.3 видно, что к исследованию было приглашено 482 пациента с ХОБЛ, но ввиду различных причин (нежелание участвовать, наличие тяжелых заболеваний, показатели $ОФВ_1$ более 80% и менее 40% от должного и др.) в исследование приняли участие 176 пациентов, которые подходили по всем критериям включения. Как видно из таблицы 2.3., 117 (66 %) участников были лица мужского пола и 59 (34%) женского. Средний возраст участников составил 57 ± 9 лет, средний показатель ИМТ $27,4 \pm 4,7$ 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 средне – тяжелой 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, степень GOLD, № (%)			
2 класс	148 (84)	75 (83)	73 (85)
3-й степени	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)

Примечания: –Значения представляют собой числа и пропорции или среднее ±SD. ХОБЛ = хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ = объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ = форсированная жизненная емкость легких; класс GOLD = спирометрическая оценка ограничения воздушного потока по шкале Глобальной инициативы по обструктивной болезни легких от 1 (легкая) до 4 (очень тяжелая); класс 2 = умеренная: ОФВ₁ от 50% до <80% прогнозируемого, класс 3 = тяжелый: ОФВ₁ от 30% до <50% от должного; mMRC = модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований, варьирующий 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), 8-пунктовый показатель состояния здоровья, варьирующий от 0 баллов (наилучший) до 40 баллов (наихудший).

Таким образом, из 482 приглашенных пациентов 176 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 (62,5%) испытывали НБЭВ, требующее лечения или спуска на более низкую высоту. В общей сложности 78 из 176 (44%) пациентов находились в течение двух дней на высоте 3100 м.

Анализ показал, что НБЭВ произошел у 68 из 90 (76%) пациентов, в группе плацебо, и у 42 из 86 (49%) пациентов, 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).

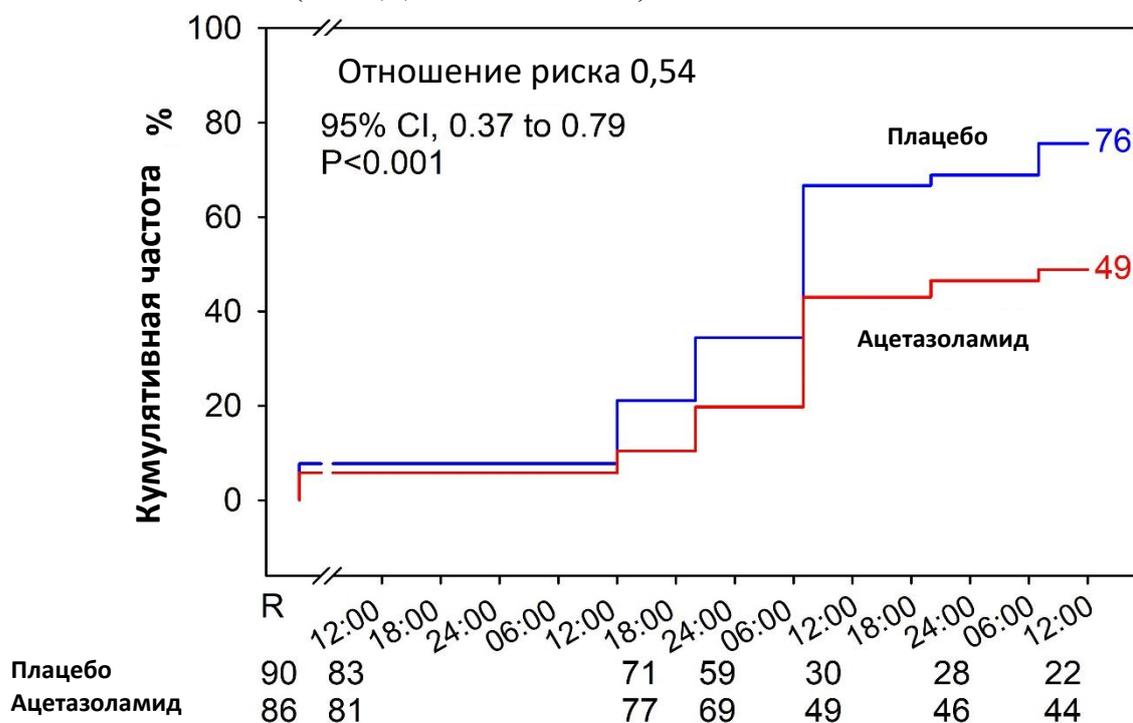


Рисунок 3.1 – Частота проявлений НБЭВ

Таблица 3.1 – Частота НБЭВ – анализ «ITT (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				
Тяжелая 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 \geq 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 подъема 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

Примечания:

^a сообщается о частоте подтипов, проявляющихся как первое проявление НБЭВ либо отдельно, либо одновременно с другими подтипами;

^b подробности представлены в дополнительных таблицах.

^c Значения Р вычисляются с помощью хи-квадрата или точной статистики Фишера.

^d оценка по шкале Лейк-Луиз колеблется от 0 до 15 баллов (от отсутствия до тяжелой степени), оценка по шкале ОГБ колеблется от 0 до 5 баллов (совсем не до крайней степени).

Снижение НБЭВ при использовании Ацетазоламида было значительным, как у мужчин, так и у женщин (Таблица 3.1., Рисунок 3.2.).

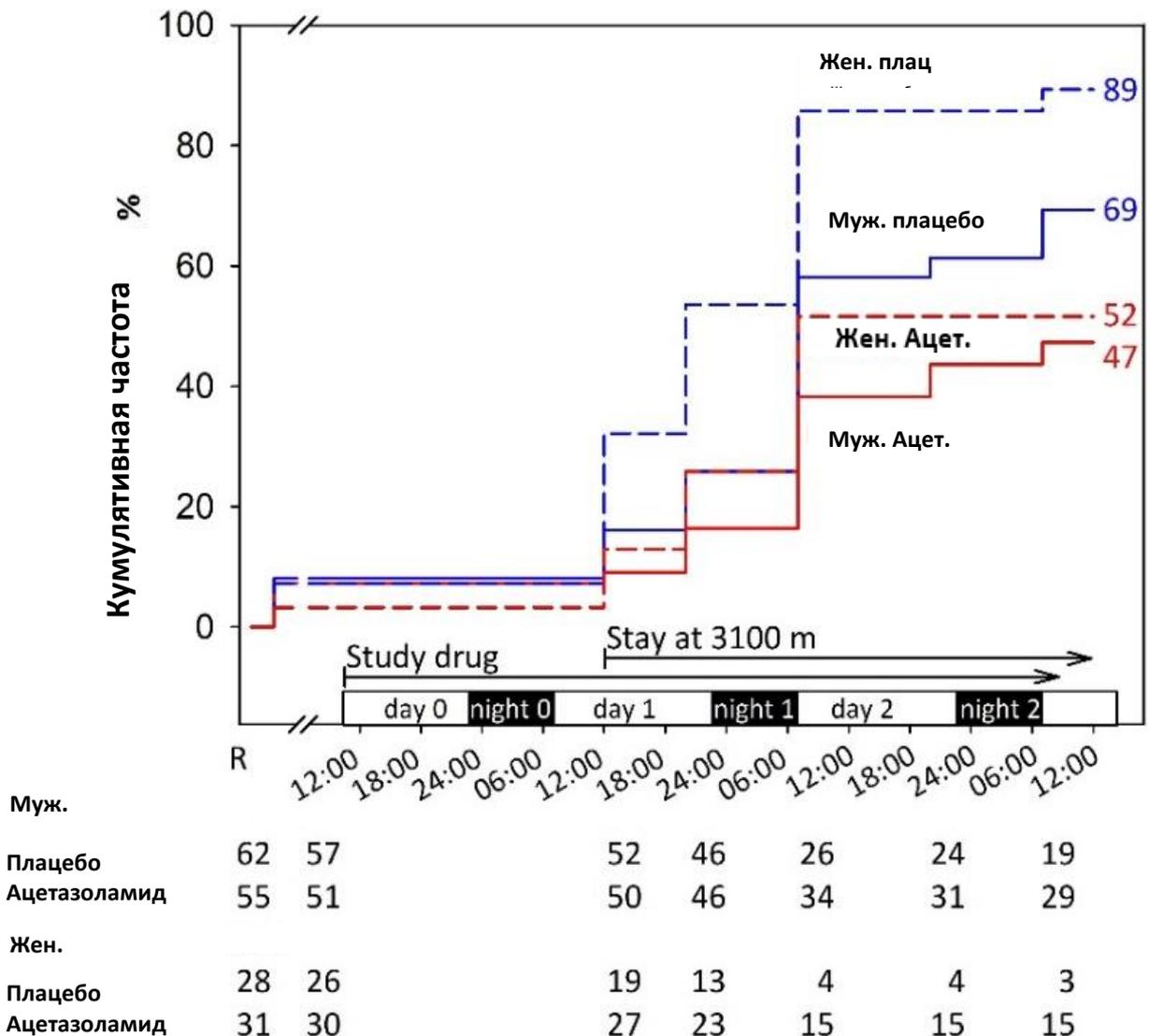


Рисунок 3.2 – Частота НБЭВ по половому признаку

Наиболее распространенным подтипом НБЭВ была тяжелая гипоксемия, наблюдавшаяся у 44% и 16% пациентов, принимавших плацебо и Ацетазоламид, соответственно (ЧБНЛЗ,0 [95%ДИ 2,2 - 5,8]) (Рисунок 3.3.)

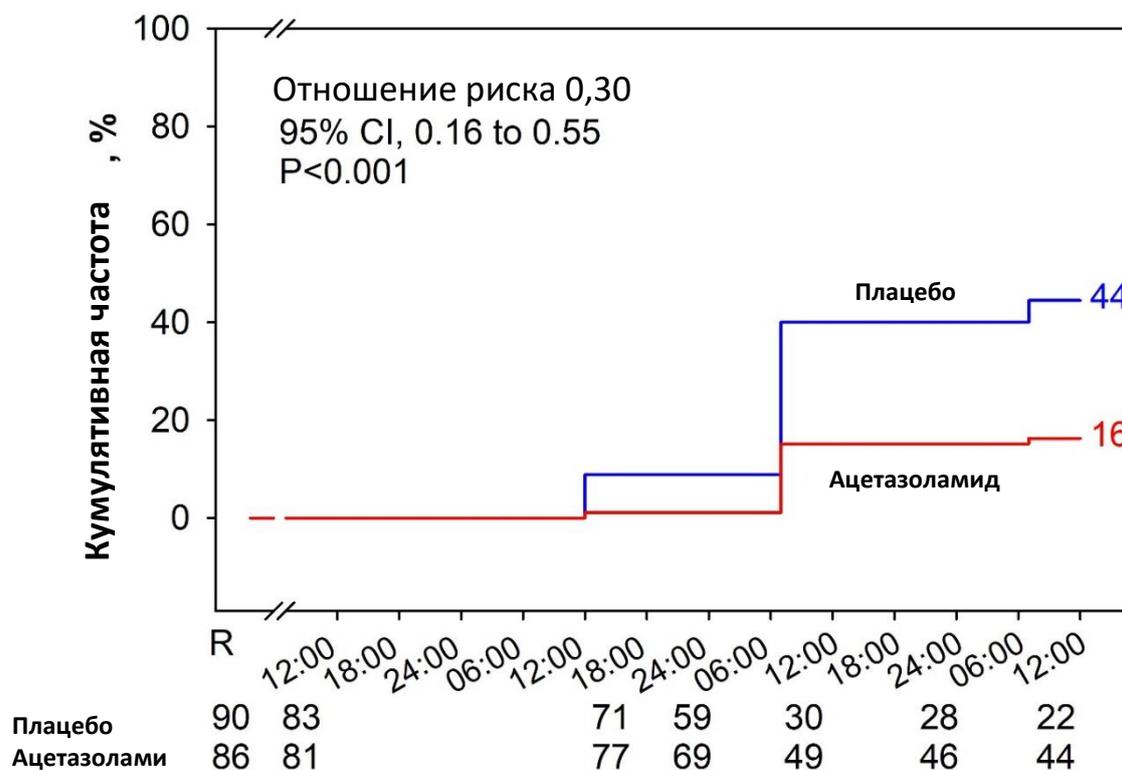


Рисунок 3.3 – Частота наиболее распространенного подтипа НБЭВ, «тяжелой гипоксемии»

При проведении анализа частота возникновения ОГБ (28% и 27%) и "других сопутствующих заболеваний и/или симптомов" (2% и 1%) данные были одинаковыми в обеих группах. При протокольном анализе, с исключением 12 рандомизированных пациентов, отказавшихся от подъема на высоту 3 100 м и/или приема исследуемого препарата, НБЭВ был выявлен у 61 из 83 (73%) пациентов, получавших плацебо, и у 37 из 81 (46%) пациентов, получавших Ацетазоламид, P<0,001.

Большинство НБЭВ (88%) возникло в течение 20 ч после прибытия на высоту 3 100 м. В частности, тяжелая гипоксемия возникала преимущественно в течение первой ночи на высоте 3100 м. У всех пациентов НБЭВ полностью

разрешился 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	Тяжелая 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 часов после подключения кислорода, до прибытия на низкогорье.
День прибытия на 3100 м.	1077	Плацебо	Тяжелая гипоксемия и ОГБ (SpO ₂ 81%, AMSc 2,12, ШЛЛ 6)	Кислород, транспортировка на низкогорье, исключение из исследования.	Полное восстановление в течение 3 часов после подключения кислорода, до прибытия на низкогорье.
День 2 на 3100 м.	1146	Ацетазолamid	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 часов после подключения кислорода, до прибытия на низкогорье.

Примечания: – Как указано в таблице 3.1., было 3 случая «других интеркуррентных заболеваний и/или симптомов», 2 у пациентов, принимавших плацебо, и 1 у пациентов, принимавших Ацетазолamid. 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 тяжелого 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 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 от 0,36 до 1,80, Таблица 3.3.).

Таблица 3.3 – предикторы НБЭВ – анализ пропорциональных рисков Кокса – анализ ИТТ

Предиктор	Отношение рисков	SE	95% ДИ	P-значение
Эффект препарата, Ацетазоламид по сравнению с плацебо	0,58	0,14	от 0,36 до 0,94	0,030
Пол, женский и мужской ^a	1,68	0,43	от 1,03 до 2,77	0,039
Взаимодействие препарата*пол, Ацетазоламид*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

Примечания:

ОФВ₁= объем форсированного выдоха за первую секунду.

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

Было обнаружено, что примерно 3 из 4 пациентов с ХОБЛ, испытали НБЭВ при подъеме на 3 100 м, при использовании плацебо. Ацетазоламид 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 Ацетазоламида

При проявлении НБЭВ, пациенты прекращали участие в исследования и спускались на низкогорье, соответственно вторичные результаты оценивали только у оставшихся участников в течение всего времени пребывания на высокогорье (таблицы 3.4. и 3.5.). У пациентов с ХОБЛ, без проявления НБЭВ, симптомов ОГБ были в целом легкими и не отличались между группами. Вечером после подъема на 3100 м SpO₂ снизилось до <85% у 20 из 79 пациентов (25%) в группе плацебо и у 6 из 78 (8%) в группе Ацетазоламида. На следующий день уровень PaO₂, SaO₂ и PaCO₂ снижались в обеих группах, но дневная гипоксемия была менее выражена в группе Ацетазоламида (межгрупповая разница PaO₂ - 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 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 изменение, вызванное 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	

Продолжение таблицы 3.4

pH	7,40 ± 0,00	7,44 ± 0,00	7,40 ± 0,00	7,36 ± 0,00	-0,07 (-0,08 до -0,06)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	42 ± 0	36 ± 1	42 ± 0	33 ± 0	-3 (от -5 до -1)
PaO 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 % TIB	2 ± 2	48 ± 3	3 ± 2	26 ± 2	-23 (от -31 до -14)
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)

Примечания:

^aДанные представляют собой средние значения ±SD (95% ДИ) с ночи на высоте 760 м и ночи в день подъема 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 = объем форсированного выдоха за одну секунду; ФЖЕЛ = форсированная жизненная емкость легких; PaO₂, PaCO₂ = артериальное парциальное давление кислорода и углекислого газа – значения в мм рт. ст. можно преобразовать в кПа путем 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)					Межгрупповая разница в изменение, вызванное высотой (95% ДИ)	
	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		
		Утро после ночи 1	Утро после ночи 2 ^a				Утро после ночи 1	Утро после ночи 2 ^a			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±1 1	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)

Продолжение таблицы 3.5

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)
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±9	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)

Продолжение таблицы 3.5

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 (-41 к 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)
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%, % ТИВ	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)

Примечания: - Среднее \pm стандартное отклонение или средняя разница (95% ДИ). Анализ по протоколу включает всех доступных пациентов без или до перенесенного НБЭВ до соответствующего измерения. ОФВ₁ = объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ = форсированная жизненная емкость легких; САД = среднее артериальное давление; ШЛЛ = оценка по шкале Лейк-Луиза в диапазоне от 0 до 15 баллов (от отсутствия до тяжелой степени); Оценка АМSc = церебральная оценка опросника экологических симптомов в диапазоне от 0 до 5 баллов (отсутствие до максимума); SpO₂ = насыщение кислородом; Индекс десатурации ИД, падение $\geq 3\%$; ТИВ = (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 приемом лекарственных средств в группе Ацетазоламида и в группе Плацебо. (Рисунок 3.4и Таблица3.6.)

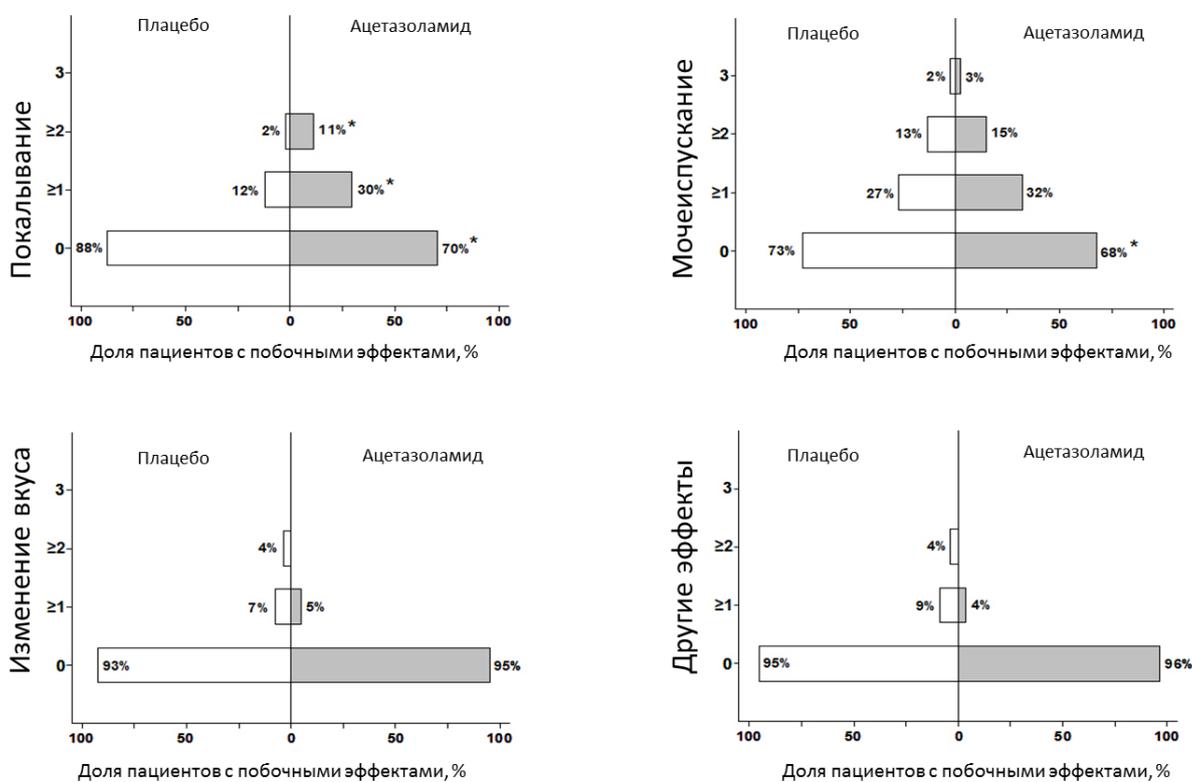


Рисунок 3.4 – Побочные эффекты Ацетазоламида

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

Примечания: – Значения представляют собой количество (%) участников с побочными эффектами любой степени тяжести, измеренными по 4-балльной шкале Лайкерта (0 = отсутствуют, 1 = легкие, 2 = умеренные, 3 = тяжелые). См. Рисунок 3.4. для получения более подробной информации о побочных эффектах.

3.2.2. Оценка легочной гемодинамики.

Легочная гипертензия – является одним из частых сопутствующих состояний при ХОБЛ. Структурные изменения и функциональные аномалии легочных сосудов, возникающие в результате гипоксической легочной вазоконстрикции у пациентов с ХОБЛ, могут увеличить риск развития симптоматической ЛГ при подъеме на высокогорье (в гипоксическую среду). Считается, что Ацетазоламид может смягчить чрезмерное повышение давления в легочной артерии (ДЛА), наблюдаемое у лиц, подверженных высокогорному отеку легких 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 подъеме и кратковременном пребывании на высокогорье (3100 м).

В исследование было включено 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

Примечания: – Значения являются числами и пропорциями или средним значением ± SD. ИМТ: индекс массы тела, ОФВ₁: объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ: форсированная жизненная емкость легких.

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), причем в группе Ацетазоламида среднее различие (95% ДИ) составило -

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

Таблица 3.8 – Эхокардиографические показатели давления в легочной артерии и правых отделах сердца

	Плацебо (N=54)		Ацетазоламид (N=58)		Эффект лечения	
	760 м	3100 м	760 м	3100 м	Межгрупповая разница на высокогорье (95% ДИ)	р-значение
Давление в легочной 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 легочной артерии, мм рт. ст.	25 ± 6	34 ± 10 #	23 ± 6	28 ± 7 # *	-4 (от -8 до 0)	0,039
Среднее давление в легочной 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 объем, мл	66 ± 12	65 ± 13	66 ± 16	61 ± 13 #	-5 (от -10 до 1)	0,079
Индекс ударного объема, 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

Продолжение таблицы 3.8

Общее легочное 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
Легочное 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
Легочное 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 легочной 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
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

Продолжение таблицы 3.8

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/ммрт.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 легких по В-линиям (УЗИ легких)						
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

Примечания:

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

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 легочной артерии, TRPG/CO: градиент давления трикуспидальной регургитации/сердечный выброс

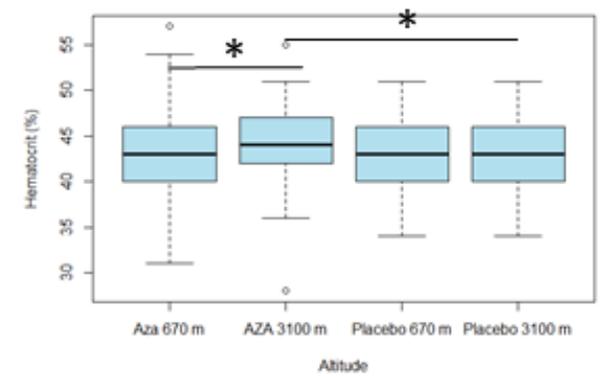
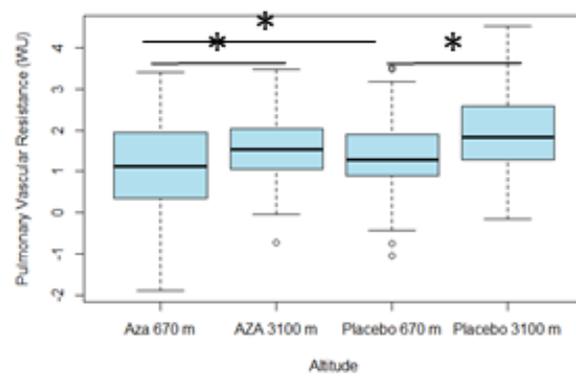
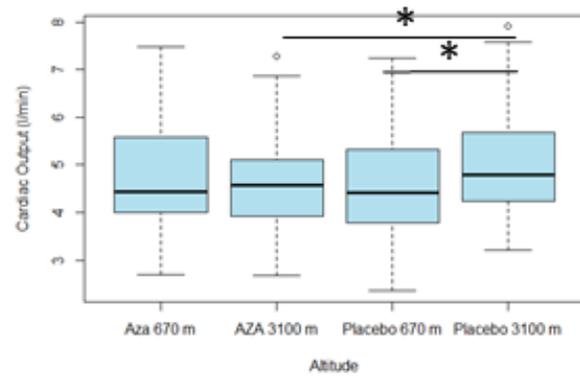
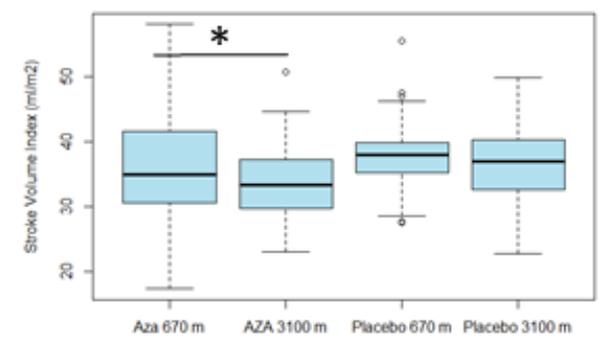
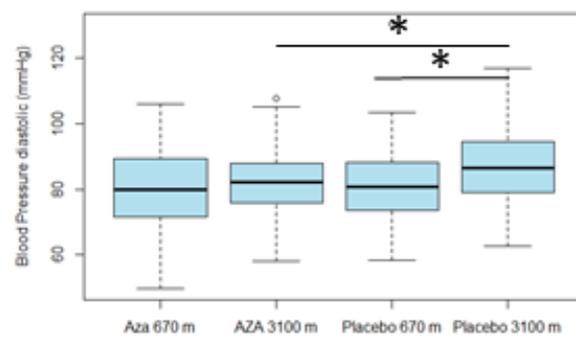
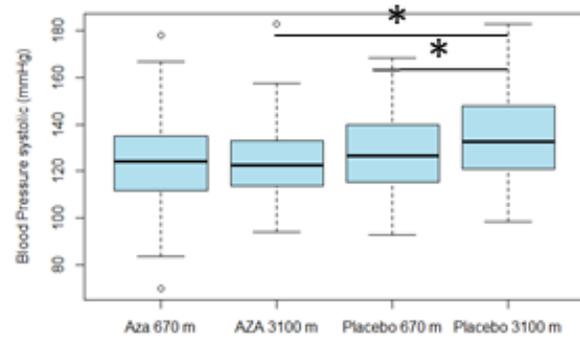
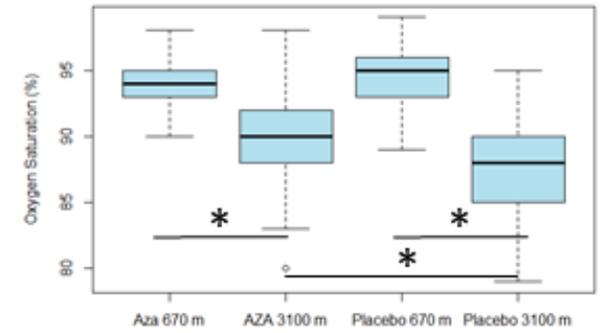
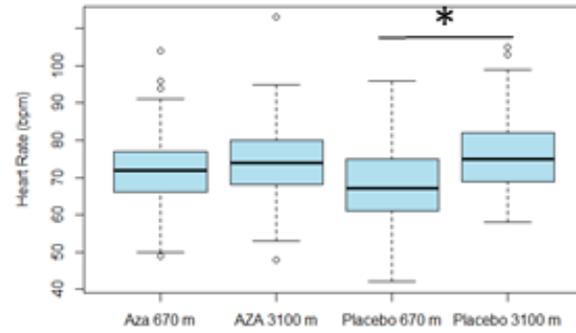
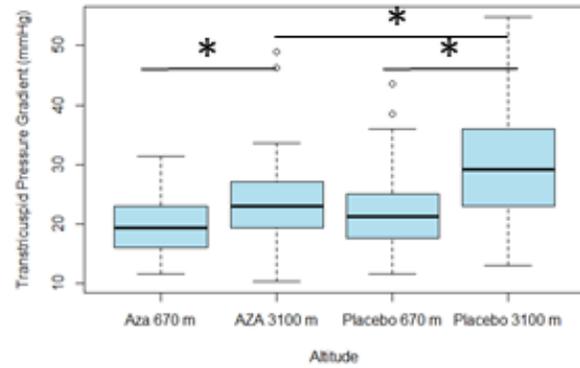


Рисунок 3.5 – Изменения градиента давления трикуспидальной регургитации, частоты сердечных сокращений, артериального давления, сердечного выброса, индекса ударного объема, сопротивления легочных сосудов, насыщения кислородом и гематокрита от низкогорья (760 м) до высокогорья (3100 м). Горизонтальные 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. * указывает на достоверные изменения ($p < 0,05$)

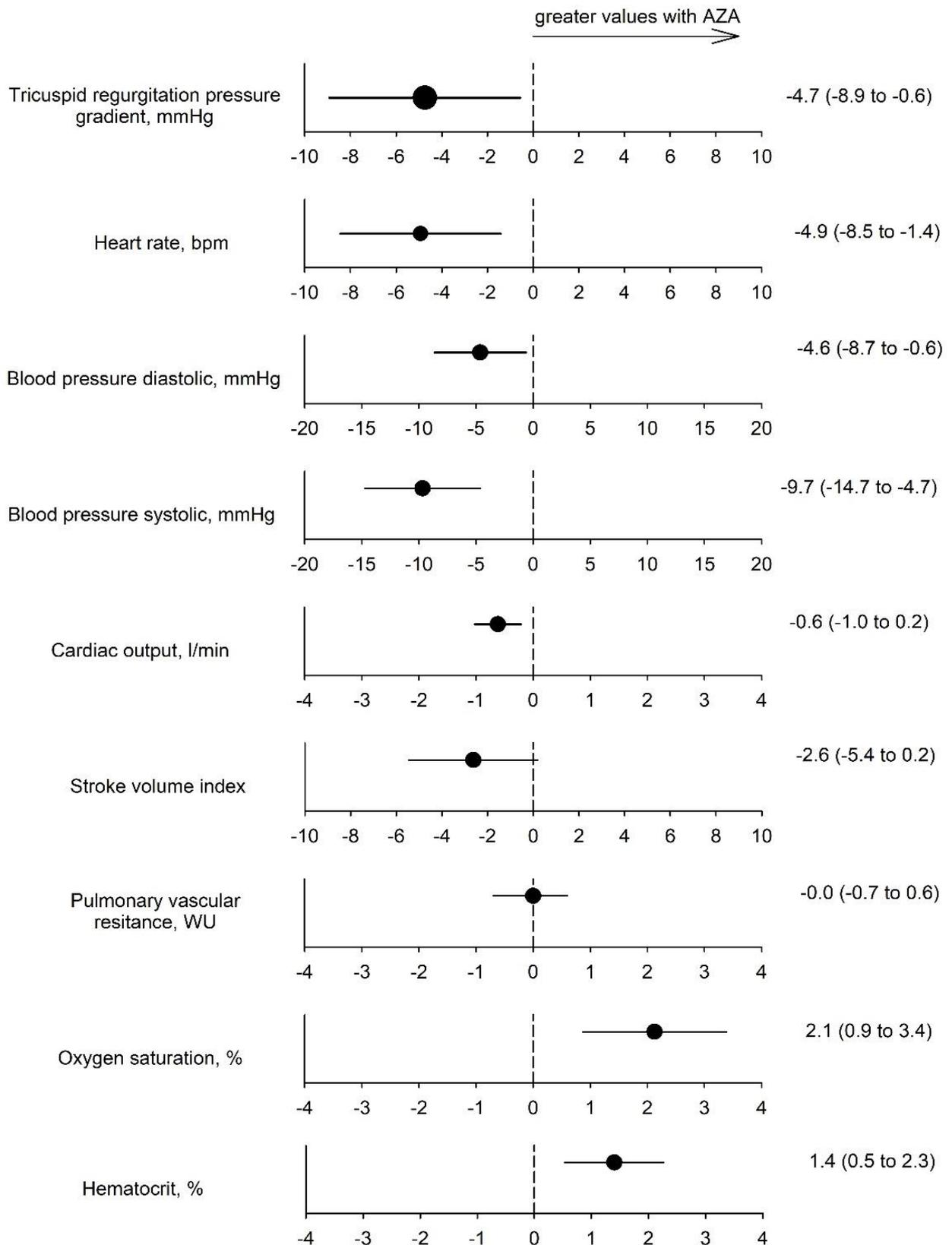


Рисунок 3.6 – График Фостера, отображающий эффект лечения Ацетазоламидом. На графике показана средняя разница между группами на высокогорье и 95% ДИ для градиента давления трикуспидальной регургитации,

частоты сердечных сокращений, артериального давления, сердечного выброса, индекса ударного объема, легочного 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 увеличения частоты сердечных сокращений на -5 (-8 до -1) ударов в минуту ($p = 0,006$). Аналогично, вызванное высотой повышение артериального давления было ослаблено Ацетазоламидом, что привело к эффекту лечения для систолического (-10 (-15 до -5) мм рт. ст., $p < 0,001$) и диастолического артериального давления (-5 (-9 до -1) мм рт. ст., $p = 0,024$). Воздействие высокогорья было связано со снижением SpO_2 в состоянии покоя и в пиковом 6-минутном тесте ходьбы, при этом в группе Ацетазоламида наблюдалось значительно меньшее снижение по сравнению с 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 (от 0,1 до 0,6) мл O_2 /дл, $p = 0,003$). 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 (от -6 до -4,5) ммоль/л, 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

	Группа плацебо (N=54)		Ацетазолamidная группа (N=58)		Эффект лечения	
	760 м	3100 м	760 м	3100 м	Межгрупповая разница в изменении, на высокогорье (95% ДИ)	р-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 мин. Тест ходьбы, м	506 ± 84	494 ± 84 [#]	504 ± 78	485 ± 75 [#]	0 (от -25 до 25)	0,999
Сатурация в конце 6-мин. теста ходьбы, %	94 ± 3	84 ± 6 [#]	94 ± 3	86 ± 5 ^{#*}	3 (от 1 до 5)	0,002
Анализ газов артериальной крови						
рН	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
РаСО 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
РаО 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

Продолжение таблицы 3.9

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
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

Примечания: – Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение и среднее (95% доверительный интервал). #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 таблице 3.8. и 3.10. В то время как ударный объем сохранялся в группе плацебо, в группе Ацетазоламида наблюдалось снижение ударного объема на высокогорье. Также на высокогорье увеличивался минутный объем кровообращения (МОК, сердечный выброс) в группе плацебо и сохранялся в группе Ацетазоламида, в результате чего разница составила -0,6 (от -1,0 до -0,2) л/мин (p=0,003). Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), ЛСС скорректированное гематокритом и общее легочное сопротивление увеличились в обеих группах на высокогорье без эффекта лечения Ацетазоламидом. Более низкое легочное сопротивление было обнаружено на низкогорье в группе Ацетазоламида по сравнению с группой плацебо. Сопряжение правого желудочка и легочной артерии, оцененное по показателю TAPSE/sPAP, показало аналогичное ухудшение в обеих группах без эффекта лечения. Систолическая экскурсия плоскости трехстворчатого кольца TDI увеличилась на высокогорье в

группе плацебо, но не в группе Ацетазоламида. Внесосудистая жидкость в легких, оцененная 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

	Плацебо (N=54)		Ацетазоламид (N=58)		Эффект лечения	
	760 м	3100 м	760 м	3100 м	Межгрупповая разница в изменение, вызванное высотой (95% ДИ)	р- 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

Продолжение таблица 3.10

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 \$	18,8 ± 5,7 [*]	1,4 (от -1,2 до 4,0)	0,297
Волна е' 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 е' 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
Среднее значение Е/е'	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

Примечания:

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

Значительные изменения от малой (760 м) к большой (3100 м) высоте отмечены знаком * (p<0,05).

Значительные различия между плацебо и Ацетазоламидом на 3100 м отмечены знаком # (p<0,05).

Значимые различия между плацебо и Ацетазоламидом на 760 м представлены с помощью \$ (p <0,05).

Данное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование впервые показало, что профилактика Ацетазоламидом смягчает вызванное высокогорьем повышение давления в легочной артерии у пациентов с ХОБЛ II-III степени по GOLD, при подъеме и кратковременном пребывании на высокогорье (3100 м). Эти результаты важны, поскольку они 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 прием Ацетазоламида предупредит нарушение ночного дыхания путем 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 2 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 тяжелую гипоксемию ($SpO_2 < 80\%$ в течение > 30 минут), требующую кислородной терапии по заранее определенным правилам. У 70 пациентов, получавших Ацетазоламид, SpO_2 на высоте 760 и 3100 м. в первую ночь составило $91 \pm 2\%$ и $86 \pm 2\%$ соответственно; десатурационный индекс составил $6,0 \pm 6,5$ и $13,8 \pm 14,4$ / ч ($P < 0,001$ против 760 м, в обоих случаях). У 69 пациентов, получавших плацебо, SpO_2 на высоте 760 и 3100 м, в первую ночь составила 91 ± 2 и $84 \pm 2\%$ соответственно, десатурационный индекс $5,9 \pm 8,4$ и $26,3 \pm 26,6$ / ч ($P < 0,001$, в обоих случаях). Среднее различие (95% ДИ), вызванное изменением высоты при приеме Ацетазоламида по сравнению с плацебо, составило $SpO_2 + 2\%$ (от 1 до 2, $P < 0,001$), десатурационный индекс $-11,7$ / ч (от $-16,9$ до $-6,5$, $P < 0,001$) (Рисунок 3.7.).

У неакклиматизированных жителей низкогорья с ХОБЛ, при 2-х дневном пребывании на высоте 3100 м, профилактическое лечение Ацетазоламидом

уменьшало частоту выраженной ночной гипоксемии и периодического дыхания, связанного с высокогорьем.

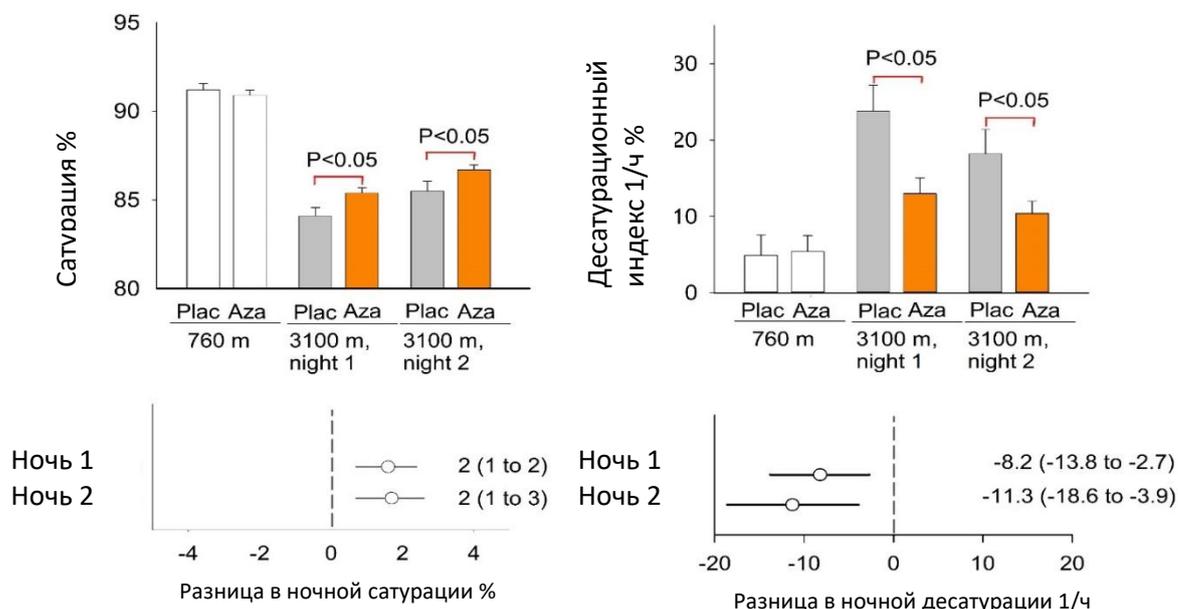


Рисунок 3.7 – Ночной паттерн дыхания, оцененный с помощью ночного SpO₂ и индекса десатурации кислорода у пациентов с ХОБЛ на разных высотах.

3.2.4. Кардио-пульмональные нагрузочные тесты.

Известно, что толерантность к физической нагрузке снижается на высокогорье по сравнению с низкогорьем. Основная гипотеза была в том, что прием Ацетазоламида улучшит работоспособность во время кардио-пульмональных 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 плацебо, за 24 часа до подъема на 3100 м. Пациенты выполняли постепенные циклические упражнения до истощения на высоте 760

м, до приема исследуемого препарата и в течение 4 часов 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 пациентов 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

	Плацебо	Ацетазоламид
N (женщ.)	50 (13)	53 (19)
Возраст, г	57,0 ± 9,6	57,3 ± 6,6
Рост, м	1,64 ± 0,08	1,65 ± 0,09
Вес кг	72,4 ± 15,2	74,0 ± 12,4
индекс массы тела, кг/м ²	27,0 ± 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 (%)	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

Примечания: – Значения представлены в виде чисел или средних ± стандартное отклонение. ОФВ₁ = объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ= форсированная жизненная емкость легких; mMRC = модифицированная оценка одышки Совета медицинских исследований; САТ = оценочный тест ХОБЛ.

На высоте 760 м максимальная рабочая скорость (W_{max}) и V'O₂ 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 тяжелую 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, определенным в методике, на 3100 м. 96% и 94% соответствовали критериям, соответственно. Результаты представлены в таблице 3.12. и на рисунке 3.8.

Таблица 3.12 – Производительность максимальной нагрузки

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

Продолжение таблицы 3.12

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

Продолжение таблицы 3.12

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

Продолжение таблицы 3.12

Артериальная НСО ₃ -, ммоль/л	20,5 ± 2,3	19,8 ± 1,9	-0,8 (-1,5 до -0,1)*	20,4 ± 2,6	17,5 ± 2,0	-2,9 (-3,6 до -2,2)*	-2,2 (-3,1 до - 1,2)*	<0,001
Концентрация лактата в артериальной	6,0 ± 2,5	6,6 ± 2,3	0,5 (0,0 до 1,1)	5,7 ± 2,5	4,7 ± 1,7	-1,0 (-1,6 до -0,5)*	-1,6 (-2,4 до - 0,8)*	<0,001
Одышка по шкале Борга	4,0 ± 1,9	4,7 ± 1,9	0,6 (0,0 до 1,3)*	4,1 ± 1,7	4,6 ± 1,8	0,5 (-0,1 до +1,1)	-0,1 (-1,0 до +0,8)	0,779
Усталость ног по шкале Борга	5,0 ± 2,3	5,8 ± 2,1	0,7 (0,0 до 1,5)	4,4 ± 1,9	5,9 ± 2,0	1,5 (0,8 до 2,2)*	0,8 (-1,3 до +1,8)	0,150

Примечания:

Среднее ± стандартное отклонение или средняя разница (95% ДИ), оцененная за последние 30 секунд до утомления. *P<0,05.

AaPO₂ = альвеолярно-артериальный градиент; V'CO₂ = выход двуокиси углерода; VD/VT = доля физиологически мертвого пространства; V'E = минутная вентиляция; V'O₂ = поглощение кислорода; Wmax = максимальная выходная мощность; Wmax % pred = % от должного Wmax на уровне моря.

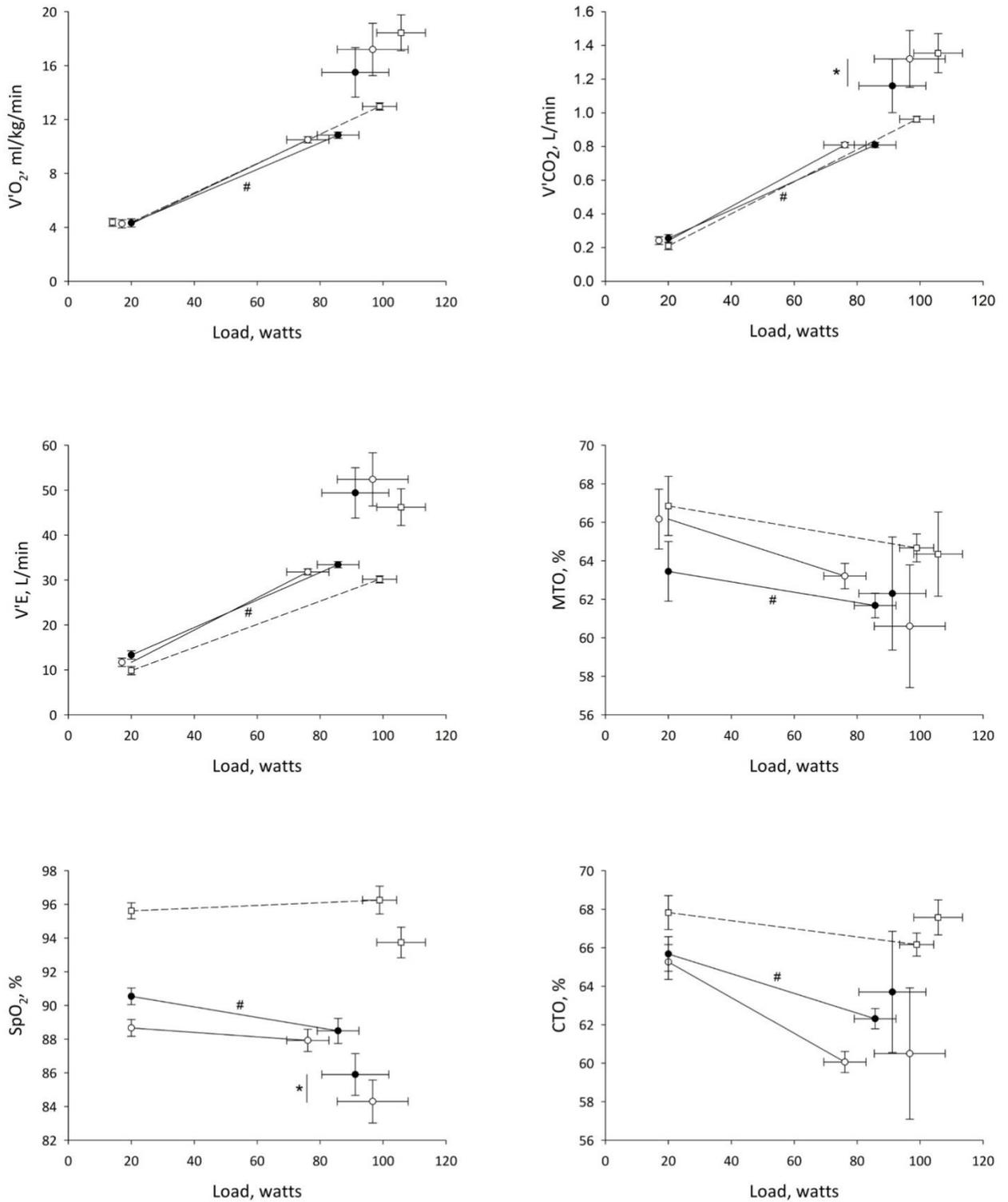


Рисунок 3.8 –Результаты КПНТ.

Примечания: – 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) средние значения $\pm 95\%$ ДИ при нагрузке, соответствующей коэффициенту дыхательного обмена 1,0, и средние значения $\pm 95\%$ ДИ при W_{max} . □ исходный уровень на

высоте 760 м (объединенные 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 Wmax

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) и 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 Wmax во время пребывания на высокогорье между группами не была статистически значимой (средняя разница Ацетазоламида минус плацебо -3 ватта, 95% ДИ -9 до +3, P=0,305). Скорректированные эффекты лечения, используя линейные регрессионные модели с ковариатами возраста, пола, ОФВ₁, PaO₂ и PaCO₂, также были незначительными. В соответствии с изменениями Wmax, V'O₂ max была значительно ниже на высокогорье в обеих группах с незначительным снижением V'O₂ max под влиянием Ацетазоламида (на 0,8 мл/мин/кг, 95% ДИ от -0,5 до 2,1, P=0,213).

Ацетазоламид снижал V'CO₂ 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'CO₂) на 3,4 (95% ДИ от 2,1 до 4,6, P<0,001), уменьшил индуцированное высокогорьем снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO₂) на 0,7 кПа (от 0,1 до 1,3, P=0,016), снизил pH 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, легочный объем, одышка и усталость ног по шкале Борга были одинаковыми в обеих группах. Фракция мертвого 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 (таблице 3.12., рисунке 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).

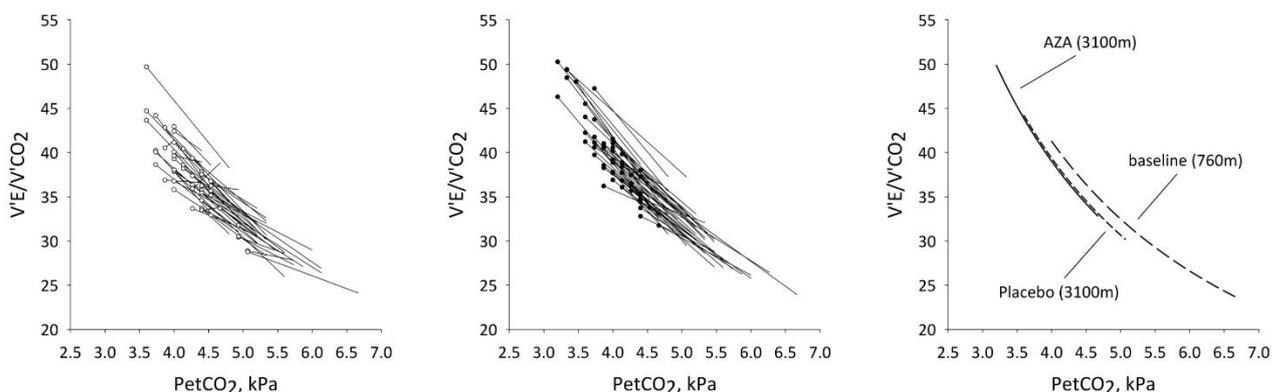


Рисунок 3.9 –Панели А и В: Индивидуальные вентиляционные эквиваленты углекислого газа ($V'E/V'CO_2$) в зависимости от конечного PCO_2 ($PetCO_2$) при W_{max} на 760 м (без символа) и на 3100 м (○=группа плацебо, ●=группа Ацетазоламида). Панель С: Смонтированные линии регрессии в первом обратном порядке ($y=y_0+a/x$) с использованием точек данных из панелей А и В, отражающие измененное уравнение альвеолярного газа [$V'E/V'CO_2=a/(PetCO_2*(1-VD/VT))$].

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); $P=0,043$. Также было отмечено уменьшение наклона зависимости $V'O_2$ от темпа работы в группе Ацетазоламида на высоте 3100 м, что указывает на большую 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 плацебо.

У пациентов из группы Ацетазоламида, парциальное давление кислорода было выше ($PaO_2 +0,8$ кПа, 95%ДИ от 0,5 до 1,1, $P<0,001$), парциальное давление углекислого газа ниже ($PaCO_2 -0,3$ кПа, 95%ДИ -0,5 до -0,1, $P=0,002$), снижение бикарбоната ($HCO_3^- -3,8$ ммоль/л, 95%ДИ -4,6 до -3, $P<0,001$) и снижение pH (pH -0,05, 95%ДИ -0,06 до -0,04, $P<0,001$), по сравнению с плацебо. Частота сердечных сокращений, минутная вентиляция, частота дыхания, легочный объем, $V'O_2$ и $V'CO_2$ были одинаковыми между группами ($V'O_2 0,26\pm 0,08$ 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 видно, что у низкогорцев с ХОБЛ от умеренной до тяжелой степени, при подъеме 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 подъема 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 подъеме на высокогорье и возможность его предупреждения при помощи Ацетазоламида.

Электрокардиограммы во время физической нагрузки регистрировались в Национальном центре кардиологии и терапии, Бишкек (760 м) и в день прибытия на высоту 3100 м (клиника Туя Ашу). Частота пост тренировочных 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 $57,0 \pm 9,7$ лет для группы плацебо и $57,5 \pm 6,6$ лет для группы Ацетазоламида.

Таблица 3.13 – Характеристики участников

Характеристика	Плацебо	Ацетазоламид
N (женщины)	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, n (%)		
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)

Примечания: – Значения представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или число (%). ИМТ, индекс массы тела; ОФВ₁, объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ, форсированная жизненная емкость легких; GOLD, глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; 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 Ацетазоламидом (таблице 3.14.).

На высоте 760 м и J + 60 мы наблюдали, что у 3 (6%) пациентов, получавших плацебо, и 3 (6%) пациентов, получавших Ацетазоламид, STE ≥0,3 мм в aVR во время пост пиковой нагрузки (рисунок 3.10., панель В). При J + 80

ни один и 2 (4%) пациента, принимавших плацебо и Ацетазоламид, соответственно, не превысили порог STE $\geq 0,3$ мм на высоте 760 м (рисунок 3.10., панель А) во время пост пиковой нагрузки. Во время пост пиковой нагрузки на высоте 3100 м при приеме плацебо и J + 60, 2 (4%) новых STE $\geq 0,3$ мм появились и 1 (2%) STE исчезли по сравнению с 760 м ($P = 0,564$, тест МакНемара). При использовании Ацетазоламида 1 (2%) новая STE $\geq 0,3$ мм появилась и 2 (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 приеме плацебо наблюдалось 2 (4%) новых STE ($P = 0,157$, тест МакНемара); при приеме Ацетазоламида наблюдалось 1 (2%) новое STE и 1 (2%) absent STE 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 по сравнению с 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-легочной 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 подъеме с 760 до 3100 м, т.е. SpO_2 -9,7% (95% ДИ -10,5 до -9,0), PaO_2 -2,5 кПа (95% ДИ -2,7 до -2,3) и $Pa-CO_2$ -0,4 кПа (95% ДИ -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 P_aCO_2 снизилось на -0,3 кПа (95% ДИ от -0,5 до -0,2) (Таблице 3.14.).

68 из 90 (76 %) пациентов, 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.

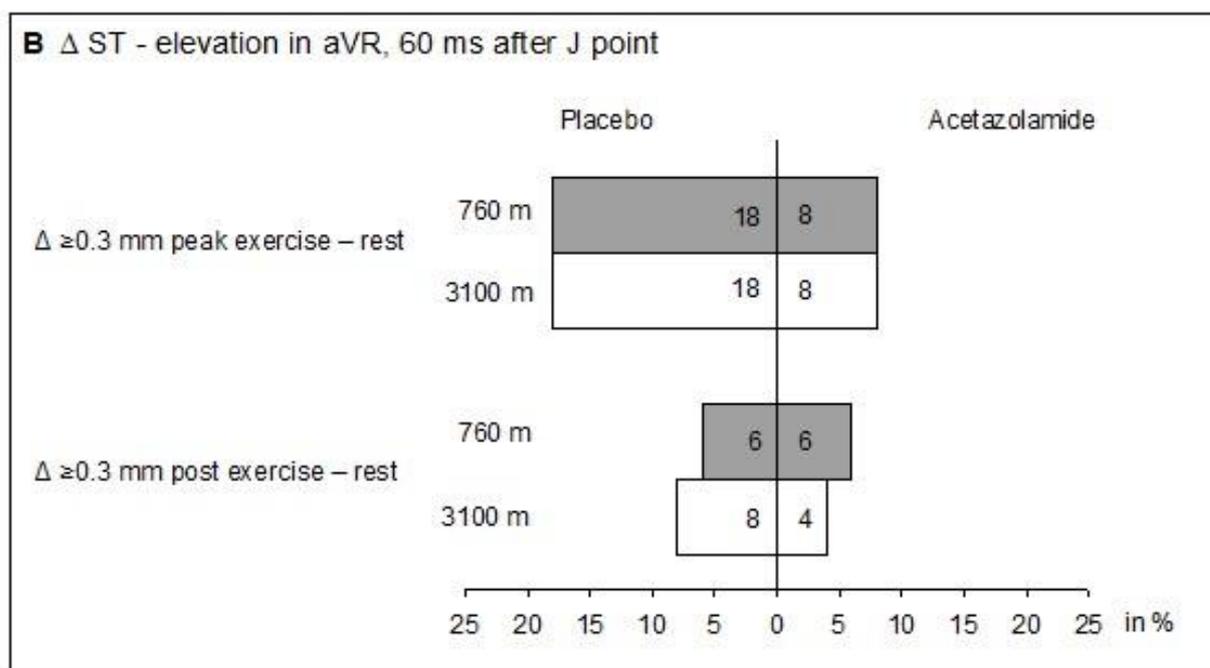
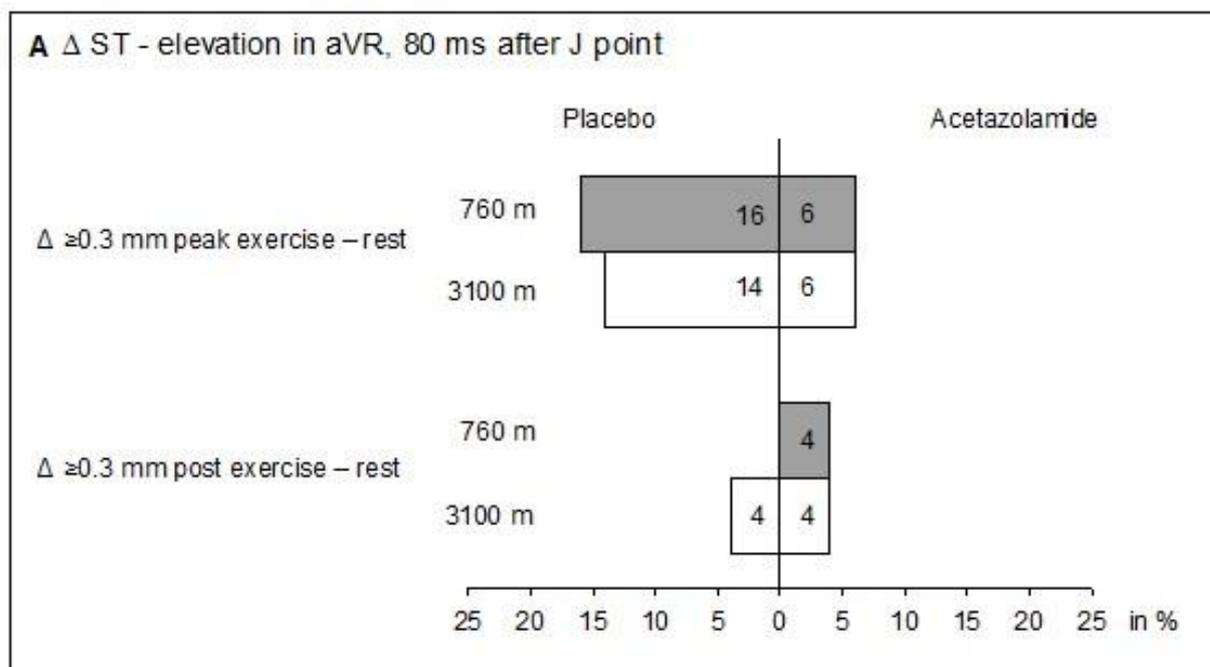


Рисунок 3.10 – Частота подъемов сегмента ST $\geq 0,3$ мс от значений в покое, измеренных в aVR на пике физической нагрузки и после нее. Панель А - сегмент ST, измеренный от точки J + 80 мс; панель В - сегмент ST, измеренный от точки J + 60 мс.

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 (-6 до 5)	135 ± 3	129 ± 3	-6 (-11 до 0)	-5 (-12 до 3)	0,227
Максимальная нагрузка, Вт	107 ± 4	97 ± 4	-11 (-14 до -7)	104 ± 4	90 ± 4	-14 (-17 до -11)	-3 (-8 до 1)	0,140
ПикSpO ₂ , %	93,9 ± 0,5	84,2 ± 0,5	-9,7 (-10,5 до -9,0)	93,7 ± 0,5	85,9 ± 0,5	-7,7 (-8,5 до -7,0)	2,0 (1,0 до 3,1)	0,002
PaO ₂ пик, кПа	10,1 ± 0,1	7,6 ± 0,1	-2,5 (-2,7 до -2,3)	9,8 ± 0,1	8,1 ± 0,1	-1,7 (-1,9 до -1,6)	0,8 (0,5 до 1,1)	<0,001
PaCO ₂ пик, кПа	5,2 ± 0,1	4,8 ± 0,1	-0,4 (-0,5 до -0,3)	5,1 ± 0,1	4,4 ± 0,1	-0,7 (-0,8 до -0,6)	-0,3 (-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 (-0,06 до 0,17)	-0,29 ± 0,06	-0,30 ± 0,06	0,00 (-0,12 до 0,12)	-0,05 (-0,22 до 0,11)	0,526
на пике	-0,18 ± 0,06	-0,10 ± 0,06	0,08 (-0,04 до 0,20)	-0,20 ± 0,06	-0,21 ± 0,06	-0,01 (-0,13 до 0,11)	-0,09 (-0,26 до 0,07)	0,273
после пиковых упражнений	-0,44 ± 0,06	-0,32 ± 0,06	0,12 (0,00 до 0,25)	-0,33 ± 0,06	-0,31 ± 0,06	0,02 (-0,10 до 0,14)	-0,10 (-0,27 до 0,08)	0,269
Смена отдыха на пиковую нагрузку	0,17 ± 0,06	0,20 ± 0,06	0,03 (-0,13 до 0,20)	0,09 ± 0,06	0,08 ± 0,06	-0,01 (-0,17 до 0,15)	-0,04 (-0,27 до 0,19)	0,711

Продолжение таблицы 3.14

Смена отдыха на пост-пиковую нагрузку	-0,09 ± 0,06	-0,02 ± 0,06	0,07 (-0,10 до 0,24)	-0,04 ± 0,06	-0,01 ± 0,06	0,03 (-0,14 до 0,19)	-0,05 (-0,28 до 0,19)	0,919
ST в aVR при j+80мс, мм								
в состоянии покоя	-0,49 ± 0,07	-0,40 ± 0,07	0,09 (-0,05 до 0,23)	-0,41 ± 0,07	-0,38 ± 0,07	0,03 (-0,12 до 0,17)	-0,06 (-0,27 до 0,14)	0,543
на пике	-0,48 ± 0,07	-0,34 ± 0,07	0,14 (-0,01 до 0,29)	-0,54 ± 0,07	-0,41 ± 0,07	0,12 (-0,02 до 0,27)	-0,02 (-0,22 до 0,19)	0,882
после пиковых упражнений	-0,79 ± 0,08	-0,57 ± 0,08	0,22 (0,06 до 0,39)	-0,69 ± 0,07	-0,60 ± 0,07	0,09 (-0,06 до 0,24)	-0,13 (-0,35 до 0,08)	0,230
Смена отдыха на пиковую нагрузку	0,01 (-0,14 до 0,16)	0,06 (-0,09 до 0,20)	0,05 (-0,16 до 0,25)	-0,13 (-0,27 до 0,01)	-0,03 (-0,18 до 0,11)	0,10 (-0,11 до 0,30)	0,05 (-0,24 до 0,34)	0,642
Смена отдыха на пост-пиковую нагрузку	-0,30 (-0,46 до -0,15)	-0,17 (-0,32 до -0,02)	0,13 (-0,08 до 0,35)	-0,28 (-0,43 до -0,14)	-0,22 (-0,37 до -0,07)	0,06 (-0,14 до 0,27)	-0,07 (-0,37 до 0,23)	0,741

Примечания: – Значения представлены как среднее ± стандартная ошибка или средняя разница (95% ДИ), ударов в минуту = ударов в минуту, ДИ = 95% 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 показало, что у пациентов с ХОБЛ от умеренной до тяжелой степени без каких-либо серьезных сердечно-легочных сопутствующих заболеваний подтверждает предыдущие выводы о том, что кратковременное пребывание на высоте 3100 м связано со статистически значимыми, но клинически незначимыми изменениями ЭКГ в aVR. Это исследование добавляет новую ценную информацию об изменениях элевации ST в aVR в период после тренировки, состоянии, о котором еще не сообщалось у пациентов с ХОБЛ на высокогорье, и это не было изменено профилактикой Ацетазоламидом.

ВЫВОДЫ:

1. У 76% пациентов с ХОБЛ II-III степени при подъеме на высоту 3100 м были отмечены проявления ОГБ и НБЭВ. Ацетазоламид снизил риск возникновения ОГБ и НБЭВ почти наполовину (49%).
2. Важно отметить, что большинство участников преимущественно страдали от тяжелой гипоксемии (44%). Кроме того, пациенты с ХОБЛ имели нарушения дыхания во время сна и ночную гипоксемию на высоте 3100 м, при этом Ацетазоламид оказывал положительное влияние на нарушение дыхания во время сна и ночную гипоксемию.
3. Профилактическая терапия Ацетазоламидом снижает НБЭВ и может служить в качестве первой профилактической меры у пациентов с ХОБЛ, путешествующих на высокогорье, для снижения риска эвакуации, медикаментозного лечения или риска для здоровья.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Пациенты с ХОБЛ, при подъеме и кратковременном пребывании на высокогорье, должны рассмотреть возможность профилактического лечения Ацетазоламидом. Было показано, что этот препарат эффективно снижает частоту неблагоприятных эффектов воздействия высокогорья (НБЭВ), включая тяжелую гипоксемию. Ацетазоламид может быть практичным и удобным вариантом профилактики НБЭВ у пациентов с ХОБЛ, снижая риск развития НБЭВ, пациенты могут избежать необходимости эвакуации, приема 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. [Электронный ресурс] / [Ochsner Y, Bloch KE., и др.]. – М.: Sleep. New York, NY: Springer New York; 2014. P. 325–339. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8772-2_17.
2. **Keller, P.** Sustainable mountain tourism: Opportunities for Local Communities, Executive Summary. [Электронный ресурс] – World Tourism Organization (UNWTO), 2018 – Режим доступа: <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), change. 2016. Источник: IATA. Airline Industry Economic Performance – 2016 End-Year – Tables. [Электронный ресурс], – Режим доступа: <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. [Электронный ресурс] / [Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, и др.]. – М.: New England Journal of Medicine. 2013. – Т. 368. – №. 22. – С. 2075-2083.
5. **Nussbaumer-Ochsner, Y.** Lessons from high-altitude physiology [Текст]: / Nussbaumer-Ochsner Y., Bloch K. E.: Breathe. – 2007. – Т. 4. – №. 2. – С. 122-132.
6. Does this patient have acute mountain sickness? The rational clinical examination systematic review. [Электронный ресурс]/ [Meier D, Collet TH, Locatelli I, и др.]. – М.: JAMA - Journal of the American Medical Association. 2017. – Т. 318. – №. 18. – С. 1810-1819.
7. Nocturnal periodic breathing during acclimatization at very high altitude at Mount Muztagh Ata (7,546 m). [Электронный ресурс]/ [Bloch KE, Latshang TD, Turk AJ, и др.]. – М.: Am J Respir Crit Care Med. 2010. – Т. 182. – №. 4. – С. 562-568.
8. Effect of short-term acclimatization to high altitude on sleep and nocturnal breathing. Sleep. [Электронный ресурс]/ [Nussbaumer-Ochsner Y, Ursprung J, Siebenmann C. и др.]. – М.: 2012. – Т. 35. – №. 3. – С. 419-423.
9. Respiratory muscle strength may explain hypoxia-induced decrease in vital capacity. [Электронный ресурс] / [Deboeck G, Moraine JJ, Naeije R, и др.]. – М.: Med Sci Sports Exerc. 2005. – Т. 37. – №. 5. – С. 754-758.
10. **Senn, O.** Do changes in lung function predict high-altitude pulmonary edema at an early stage? [Текст] / Senn O. – Medicine and science in sports and exercise. 2006. – Т. 38. – №. 9. – С. 1565-1570.

11. **Bartsch, P.** Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema [Текст] // Bartsch P. – Journal of applied physiology. 2005. – Т. 98. – №. 3. – С. 1101-1110.
12. Effect of Ascent Protocol on Acute Mountain Sickness and Success at Muztagh Ata, 7546 m. [Электронный ресурс]/ [Bloch KE, Turk AJ, Maggiorini M. и др.]. – М.: High Alt Med Biol. 2009. – Т. 10. – №. 1. – С. 25-32. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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. [Электронный ресурс]/ [Christensen, С. С., Ryg, М., Refvem, О. К., и др.]. – М.: European Respiratory Journal, 2000. – Т. 15. – №. 4. – С. 635-639.
14. Lung function during moderate hypobaric hypoxia in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Электронный ресурс]/ [Dillard, Т. А., Rajagopal, К. R., Slivka, W. А. и др.]. – М.: Aviation, space, and environmental medicine, 1998. – Т. 69. – №. 10. – С. 979-985.
15. Effect of simulated commercial flight on oxygenation in patients with interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease. [Электронный ресурс]/ [Seccombe LM, Kelly PT, Wong СК. и др.]. – М.: Thorax. 2004. – Т. 59. – №. 11. – С. 966-970.
16. Walking capacity and fitness to fly in patients with chronic respiratory disease. [Электронный ресурс]/ [Chetta, А., Castagnetti, С., Aiello, М. и др.]. – М.: Aviation, space, and environmental medicine. 2007. – Т. 78. – №. 8. – С. 789-792.
17. Pulse oximetry in the preflight evaluation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Электронный ресурс]/ [Akerø А, Christensen СС, Edvardsen А, Ryg М, Skjønberg ОН, и др.]. – М.: Aviat Space Environ Med. 2008. – Т. 79. – №. 5. – С. 518-524.
18. GOLD report: 2022 update [Электронный ресурс]. – М.: The Lancet Respiratory Medicine. – 2022. – Т. 10. – №. 2. – С. e20.
19. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. [Электронный ресурс]/ [Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier С, Anzueto А, и др.]. – М.: Am J Respir Crit Care Med. 2013. – Т. 187. – №. 4. – С. 347-365.
20. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. [Текст] / [Seeger, W., Adir, Y., Barberà, J. А. и др.]. – М.: Journal of the American College of Cardiology, 2013. – Т. 62. – №. 25S. – С. D109-D116.
21. Long-term data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry. [Электронный ресурс]/ [Mueller-Mottet S, Stricker Н, Domenighetti G и др.]. – М.: Respiration. 2015. – Т. 89. – №. 2. – С. 127-140.

22. Long-term Effect of Vasodilator Therapy in Pulmonary Hypertension due to COPD: A Retrospective Analysis. [Электронный ресурс]/ [Fossati L, Müller-Mottet S, Hasler E и др.]. – М.: Lung. 2014. – Т. 192. – С. 987-995.
23. Efficacy of Dexamethasone in Preventing Acute Mountain Sickness in COPD Patients: Randomized Trial. [Электронный ресурс]/ [Furian M, Lichtblau M, Aeschbacher SS, и др.]. – М.: Chest. 2018. – Т. 154. – №. 4. – С. 788-797.
24. Right and left heart function in lowlanders with COPD at altitude: Data from a randomized study. [Электронный ресурс]/ [Lichtblau M, Latshang TD, Furian M, и др.]. – М.: Respiration. 2019. – Т. 97. – №. 2. – С. 125-134.
25. Exercise performance of lowlanders with COPD at 2,590 m: data from a randomized trial. [Текст] / [Furian, M., Hartmann, S. E., Latshang, T. D. и др.]. – М.: Respiration. – 2018. – Т. 95. – №. 6. – С. 422-432. Режим доступа: <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. [Электронный ресурс]/ [Furian M, Lichtblau M, Aeschbacher SS, и др.]. – М.: JAMA Netw Open. 2019. – Т. 2. – №. 2. – С. 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. [Электронный ресурс]/ [Tan L, Latshang TD, Aeschbacher SS, и др.]. – М.: JAMA Netw Open. 2020. – Т. 3. – №. 6. – С. e207940-e207940.
28. Sleep and breathing disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease traveling to altitude: a randomized trial. [Электронный ресурс]/ [Latshang, T. D., Tardent, R. P., Furian, M. и др.]. – М.: Sleep. – 2019. – Т. 42. – №. 1. – С. zsy203.
29. Dexamethasone improves pulmonary hemodynamics in COPD-patients going to altitude: A randomized trial. [Электронный ресурс]/ [Lichtblau M, Furian M, Aeschbacher SS. и др.]. – М.: Int J Cardiol. 2019. – Т. 283. – С. 159-164.
30. Diagnostic and prognostic value of lead aVR during exercise testing in patients suspected of having myocardial ischemia. [Электронный ресурс] / [Wagener, M., Abächerli, R., Honegger, U. и др.]. – М.: The American journal of cardiology. 2017. – Т. 119. – №. 7. – С. 959-966.
31. ECG changes at rest and during exercise in lowlanders with COPD travelling to 3100 m. [Электронный ресурс] / [Carta, A. F., Bitos, K., Furian, M. и др.]. – М.: International journal of cardiology. 2021. – Т. 324. – С. 173-179.
32. Cognitive function in COPD [Электронный ресурс] / [Dodd J. W., Getov S. V., Jones P. W. и др.]. – М.: European Respiratory Journal. 2010. – Т. 35. – №. 4. – С. 913-922.

33. Human upright posture control models based on multisensory inputs; in fast and slow dynamics. [Электронный ресурс] / [Chiba R, Takakusaki K, Ota J. и др.]. – М.: Neuroscience Research. 2016. – Т. 104. – С. 96-104.
34. Hypoxia-induced changes in standing balance. [Электронный ресурс] / [Wagner LS, Oakley SR, Vang PC. и др.]. – М.: Aviat Space Environ Med. 2011. – Т. 82. – №. 5. – С. 518-522.
35. Postural Stability During Slow-Onset and Rapid-Onset Hypoxia. [Электронный ресурс] / [Holness DE, Fraser WD, Eastman DE. и др.]. – М.: Aviation, space, and environmental medicine. – 1982. – Т. 53. – №. 7. – С. 647-651.
36. Postural Instability and Acute Mountain Sickness During Exposure to 24 Hours of Simulated Altitude (4300 m). [Электронный ресурс] / [Cuymerman A, Muza SR, Beidleman BA, и др.]. – М.: High altitude medicine & biology. – 2001. – Т. 2. – №. 4. – С. 509-514. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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. [Электронный ресурс] / [Clarke, S. B., Deighton, K., Newman, C. и др.]. – М.: plos one. – 2018. – Т. 13. – №. 1. – С. e0190919.
38. Postural ataxia at high altitude is not related to mild to moderate acute mountain sickness. [Электронный ресурс] / [Baumgartner RW, Eichenberger U, Bärtsch P. и др.]. – М.: Appl Physiol [Internet]. 2002. – Т. 86. – С. 322-326. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <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. [Электронный ресурс] / [Stadelmann, K., Latshang, T. D., Lo Cascio и др.]. – М.: PLoS one. – 2015. – Т. 10. – №. 2. – С. e0116695.
40. Postural control in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. [Электронный ресурс] / [Porto EF, Castro ААМ, Schmidt VGS. и др.]. – М.: International Journal of COPD. 2015. – С. 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. [Электронный ресурс] / [Muralt, L., Furian, M., Lichtblau, M. и др.]. – М.: Frontiers in physiology, 9, 752. Frontiers in physiology. – 2018. – Т. 9. – С. 752.
42. The Effects of Hypoxia on Markers of Coagulation and Systemic Inflammation in Patients With COPD. [Электронный ресурс] / [Sabit R, Thomas P, Shale DJ. и др.]. – М.: Chest [Internet]. 2010. – Т. 138. – №. 1. – С. 47-51. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369210603467>

43. COPD and air travel: oxygen equipment and preflight titration of supplemental oxygen. [Электронный ресурс] / [Akerø, A., Edvardsen, A., Christensen, C. С. и др.]. – М.: Chest. – 2011. – Т. 140. – №. 1. – С. 84-90.
44. Exercise Performance of Lowlanders with COPD at 2,590 m: Data from a Randomized Trial. [Электронный ресурс] / [Furian M, Hartmann SE, Latshang TD. и др.]. – М.: Respiration. 2018. – Т. 95. – №. 6. – С. 422-432.
45. Exercise performance and symptoms in lowlanders with COPD ascending to moderate altitude: Randomized trial. [Электронный ресурс] / [Furian M, Flueck D, Latshang TD, и др.]. – М.: International Journal of COPD. 2018. – С. 3529-3538.
46. Acetazolamide to prevent adverse altitude effects in COPD and healthy adults. [Электронный ресурс] / [Furian, M., Mademilov, M., Buergin, A. и др.]. – М.: NEJM evidence. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. EVIDoa2100006.
47. Effect of Dexamethasone on Nocturnal Oxygenation in Lowlanders With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Traveling to 3100 Meters: A Randomized Clinical Trial. [Электронный ресурс] / [Furian M, Lichtblau M, Aeschbacher SS. и др.]. – М.: JAMA Netw Open. 2019. – Т. 2. – №. 2. – С. e190067-e190067.
48. **Bärtsch, P.** Acute High-Altitude Illnesses. [Текст]: научная статья / Bärtsch P, Swenson ER. – М.: New England Journal of Medicine. 2013. – Т. 368. – №. 24. – С. 2294-2302.
49. Respiration of patients with chronic lung disease at 500 and 1500 meter above sea level. [Электронный ресурс] / [Karrer, W., Schmid, T., Wüthrich, O. и др.]. – М.: Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1990. – Т. 120. – №. 43. – С. 1584-1589.
50. Resting and exercise response to altitude in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Электронный ресурс] / [Kelly PT, Swanney MP, Stanton JD. и др.]. – М.: 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. [Текст]: научная статья / Graham, W. G., & Houston, C. S.– М.: Jama. – 1978. – Т. 240. – №. 14. – С. 1491-1494.
52. Effect of travelling to 2590m on 6-minute walk distance, blood gases and symptoms of acute mountain sickness in COPD patients. [Электронный ресурс] / [Latshang, T. D., Furian, M., Flück, D. и др.]. – М.: European Respiratory Journal. – 2014. – Т. 44. – №. Suppl 58.
53. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. [Электронный ресурс] / [Ahmedzai, S., Balfour-Lynn, I. M., Bewick, T. и др.]. – М.: Thorax. – 2011. – Т. 66. – №. Suppl 1. – С. i1-i30.
54. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update. [Электронный ресурс] /

- [Luks AM, Auerbach PS, Freer L. и др.]. – М.: Wilderness and Environmental Medicine. 2019. – Т. 30. – №. 4_suppl. – С. S3-S18.
55. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: A randomized trial. [Электронный ресурс] / [Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP. и др.]. – М.: Ann Intern Med. 2006. – Т. 145. – №. 7. – С. 497-506.
56. Dexamethasone but not tadalafil improves exercise capacity in adults prone to high-altitude pulmonary edema. [Электронный ресурс] / [Fischler M, Maggiorini M, Dorschner L. и др.]. – М.: Am J Respir Crit Care Med. 2009. – Т. 180. – №. 4. – С. 346-352.
57. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. [Текст] / [Dennis, E. N., Marcia, L. E., Robert, H. D. и др.]. – М.: The New England Jof med. – 1999. – Т. 340. – С. 1941.
58. Altitude related adverse health effects in lowlanders with COPD travelling to 3200m. [Электронный ресурс] / [Furian M, Lichtblau M, Aeschbacher SS. и др.]. – М.: European Respiratory Journal [Internet]. 2016 Sep 1;48(Suppl 60):PA2204. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: 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. [Электронный ресурс] / [Furian M, Lichtblau M, Aeschbacher SS. и др.]. – М.: JAMA Netw Open. 2019. – Т. 2. – №. 2. – С. e190067-e190067.
60. **Chaouat, A.** Pulmonary hypertension in COPD. [Текст]: научная статья / Chaouat, A., Naeije, R., & Weitzenblum, E. – М.: European Respiratory Journal, 2008. – Т. 32. – №. 5. – С. 1371-1385.
61. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. [Электронный ресурс] / [Richalet JP, Gratadour P, Robach P. и др.]. – М.: Am J Respir Crit Care Med. 2005. – Т. 171. – №. 3. – С. 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. [Электронный ресурс] / [Ghofrani, H. A., Reichenberger, F., Kohstall, M. G. и др.]. – М.: Annals of internal medicine. – 2004. – Т. 141. – №. 3. – С. 169-177.
63. **Swenson, E. R.** Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. [Текст]: научная статья / E. R. Swenson – М.: European Respiratory Journal. 1998. – Т. 12. – №. 6. – С. 1242-1247.
64. **Swenson, E. R.** Effects of acute and chronic acetazolamide on resting ventilation and ventilatory responses in men. [Текст]: научная статья /

- Swenson, E. R., & Hughes, J. M. – М.: J Appl Physiol. 1993. – Т. 74. – №. 1. – С. 230-237.
65. Effect of acetazolamide and ginkgo biloba on the human pulmonary vascular response to an acute altitude ascent. [Электронный ресурс] / [Ke T, Wang J, Swenson ER. и др.]. – М.: High Alt Med Biol. 2013. – Т. 14. – №. 2. – С. 162-167.
66. Effects of acetazolamide on ventilatory, cerebrovascular, and pulmonary vascular responses to hypoxia. [Электронный ресурс] / [Террера LJ, Balanos GM, Steinback CD. и др.]. – М.: Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2007. – Т. 175. – №. 3. – С. 277-281. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://europemc.org/abstract/MED/17095745>
67. Acetazolamide for the Prevention of Acute Mountain Sickness-A Systematic Review and Meta-analysis. [Электронный ресурс] / [Ritchie ND, Baggott A, Andrew Todd WT. и др.]. – М.: Journal of Travel Medicine. 2012. – Т. 19. – №. 5. – С. 298-307.
68. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. [Электронный ресурс] / [Low, E. V., Avery, A. J., Gupta, V. и др.]. – М.: bmj., 2012. – Т. 345.
69. Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. [Электронный ресурс] / [Nussbaumer-Ochsner Y, Latshang TD, Ulrich S. и др.]. – М.: Chest. 2012. – Т. 141. – №. 1. – С. 131-138.
70. Traveling to high altitude when you have sleep apnea. [Электронный ресурс] / [Latshang TD, Bloch KE, Lynn C. и др.]. – М.: JAMA. 2012. – Т. 308. – №. 22. – С. 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 [Электронный ресурс] / [Latshang, T. D., Nussbaumer-Ochsner, Y., Henn, R. M. и др.]. – М.: Jama. 2012. – Т. 308. – №. 22. – С. 2390-2398.
72. Cerebral oxygenation in patients with OSA: Effects of hypoxia at altitude and impact of acetazolamide. [Электронный ресурс] / [Ulrich S, Nussbaumer-Ochsner Y, Vasic I. и др.]. – М.: Chest. 2014. – Т. 146. – №. 2. – С. 299-308.
73. Patients with obstructive sleep apnea have cardiac repolarization disturbances when traveling to altitude: Randomized, placebo-controlled trial of acetazolamide. [Электронный ресурс] / [Latshang TD, Kaufmann B, Nussbaumer-Ochsner Y. и др.]. – М.: Sleep. 2016. – Т. 39. – №. 9. – С. 1631-1637.

74. Acetazolamide in hypercapnic chronic obstructive lung disease—a renaissance? [Электронный ресурс] / [Häcki MA, Waldeck G, Brändli O. и др.]. – М.: Schweiz Med Wochenschr. 1983. – Т. 113. – №. 3. – С. 110-114.
75. Comparison of acetazolamide and medroxyprogesterone as respiratory stimulants in hypercapnic patients with COPD. [Электронный ресурс] / [Wagenaar, M., Vos, P., Heijdra, Y. и др.]. – М.: Chest. – 2003. – Т. 123. – №. 5. – С. 1450-1459.
76. Combined treatment with acetazolamide and medroxyprogesterone in chronic obstructive pulmonary disease patients. [Электронный ресурс] / [Wagenaar M, Je Vos P, Heijdra YF, Teppema LJ, Folgering НТМ, и др.]. – М.: 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. [Электронный ресурс] / [Faisy C, Meziani F, Planquette B. и др.]. – М.: JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016. – Т. 315. – №. 5. – С. 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. [Электронный ресурс] / [Basnyat B, Gertsch JH, Holck PS. и др.]. – М.: High Alt Med Biol. 2006. – Т. 7. – №. 1. – С. 17-27.
79. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. [Электронный ресурс] / [Maggiorini, M., Mélot, C., Pierre, S. и др.]. – М.: Circulation. – 2001. – Т. 103. – №. 16. – С. 2078-2083. Режим доступа: <http://www.circulationaha.org>
80. Update: high altitude pulmonary edema. [Электронный ресурс] / [Bärtsch, P., Swenson, E. R., & Maggiorini, M. и др.]. – М.: Hypoxia: From Genes to the Bedside, 2001. – С. 89-106.
81. **Adamson, R.** Acetazolamide use in severe chronic obstructive pulmonary disease. Pros and cons. [Текст]: научная статья / Adamson, R., & Swenson, E. R. – М.: Annals of the American Thoracic Society, 2017. – Т. 14. – №. 7. – С. 1086-1093.
82. Pulmonary vasodilation by acetazolamide during hypoxia is unrelated to carbonic anhydrase inhibition. [Электронный ресурс] / [Höhne C, Pickerodt PA, Francis RC. и др.]. – М.: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007. – Т. 292. – №. 1. – С. L178-L184.
83. Carbonic anhydrase inhibition ameliorates inflammation and experimental pulmonary hypertension. [Электронный ресурс] / [Hudalla H, Michael Z, Christodoulou N. и др.]. – М.: Am J Respir Cell Mol Biol. 2019. – Т. 61. – №. 4. – С. 512-524.

84. Acetazolamide prevents hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs. [Электронный ресурс] / [Höhne C, Krebs MO, Seiferheld M. и др.]. – М.: J Appl Physiol. 2004. – Т. 97. – №. 2. – С. 515-521.
85. Acute Hemodynamic Effect of Acetazolamide in Patients With Pulmonary Hypertension Whilst Breathing Normoxic and Hypoxic Gas: A Randomized Cross-Over Trial. [Электронный ресурс] / [Lichtblau M, Berlier C, Saxer S. и др.]. – М.: Front Med (Lausanne). 2021. – Т. 8. – С. 681473.
86. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: national population-based analysis of US counties. [Электронный ресурс] / [Ezzati M, Horwitz M.E.M, Thomas D.S.K. и др.]. – М.: J Epidemiol Community Health. 2012. – Т. 66. – №. 7. – С. e17-e17.
87. **Burtscher, M.** Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review [Текст] / M. Burtscher – М.: Aging and disease. – 2014. – Т. 5. – №. 4. – С. 274.
88. Development and first validation of the COPD Assessment Test. [Электронный ресурс] / [Jones PW, Harding G, Berry P. и др.]. – М.: Eur Respir J. 2009. – Т. 34. – №. 3. – С. 648-654.
89. **Mahler, D. A.** Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. [Текст]: научная статья / D. A. Mahler, C. K. Wells. – М.: Chest. 1988. – Т. 93. – №. 3. – С. 580-586. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001236921630335X>
90. The Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system. [Электронный ресурс] / [Roach RC, Bartsch P, Hackett P.H. и др.]. – М.: In: Hypoxia and molecular medicine. 1993. С. 272–274.
91. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system. [Электронный ресурс] / [Roach RC, Bartsch P, Hackett P.H. и др.]. – М.: Hypoxia and molecular medicine. 1993. С. 272–274.
92. Procedures for the measurement of acute mountain sickness. [Электронный ресурс] / [Sampson J.B, Cymerman A, Burse R.L. и др.]. – М.: Aviat Space Environ Med. 1983. – Т. 54. – №. 12 Pt 1. – С. 1063-1073.
93. German version of the Epworth sleepiness scale. [Электронный ресурс] / [Bloch K.E., Schoch O.D., Zhang J.N. и др.]. – М.: Respiration. 1999. – Т. 66. – №. 5. – С. 440-447.
94. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [Текст]: ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories et al. //Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Т. 166. – С. 111-117.
95. Noninvasive and invasive evaluation of pulmonary arterial pressure in highlanders. [Электронный ресурс] / [Kojonazarov B.K., Imanov B.Z., Amatov T.A. и др.]. – М.: Eur Respir J. 2007. – Т. 29. – №. 2. – С. 352-356.

96. Respiratory muscle activity measured with a noninvasive EMG technique: technical aspects and reproducibility. [Электронный ресурс] / [Maarsingh E.J.W., Van Eykern L.A., Sprickelman A.B. и др.]. – М.: Journal of Applied Physiology, 2000. – Т. 88. – №. 6. – С. 1955-1961.
97. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: A clinical practice guideline. [Электронный ресурс] / [Siemieniuk R.A.C., Chu D.K., Kim L.H.Y. и др.]. – М.: Bmj. – 2018. – Т. 363.
98. Home oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. [Электронный ресурс] / [Lacasse Y., Tan A.Y.M, Maltais F. и др.]. – М.: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2018. – Т. 197. – №. 10. – С. 1254-1264.
99. **Nicholson, T. T.** Fitness to fly in patients with lung disease [Текст]: научная статья / Т. Т. Nicholson, J. I. Sznajder– М.: Annals of the American Thoracic Society, 2014. – Т. 11. – №. 10. – С. 1614-1622.
100. Effect of dexamethasone on nocturnal breathing in lowlanders with COPD traveling to 3200 m. [Электронный ресурс] / [Furian M, Lichtblau M, Aeschbacher S.S. и др.]. – М.: European Respiratory Society; 2016. – 152 с.
101. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. [Электронный ресурс] / [Chan, A. W., Tetzlaff, J. M., Gøtzsche, P. C. и др.]. – М.: Bmj. – 2013. – Т. 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 миллиграмм утром 250 миллиграммов вечером.
- 3. Краткая аннотация:** Значительный интерес представляют модифицирующие эффекты высокогорного климата на течение ХОБЛ, из-за высокой распространенности последней и увеличением 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 её высокой распространенностью, значительными расходами на лечение и реабилитацию, а также вызываемым ею частым снижением трудоспособности, 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 авиаперелетов.
- 4. Эффект от внедрения:** Профилактическая терапия Ацетазоламидом снижает развитие ОГБ и других неблагоприятных эффектов воздействия

высокогорья и может служить в качестве первой профилактической меры 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 миллиграмм утром 250 миллиграммов 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



Жамалова Ж.К.

15 июня 2022 г.