

Григорьева Н.Ю.¹, Илюшина Т.П.², Колосова К.С.¹

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Центральная городская больница города Арзамаса», Арзамас, Россия

Возможности применения бета-адреноблокатора бисопролола у больных стабильной стенокардией с сопутствующей бронхиальной астмой

Цель	Сравнить у больных стабильной стенокардией (СС) с сопутствующей бронхиальной астмой (БА) легкого и среднего персистирующего течения эффективность и безопасность лечения антагонистом кальция (АК) верапамилом, кардиоселективным β -адреноблокатором (БАБ) бисопрололом и комбинированной терапией бисопролола с амлодипином.
Материал и методы	Открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование включало 120 человек с коморбидной патологией ИБС и БА, из них 60 пациентов имели БА легкого персистирующего течения и 60 пациентов – БА среднего персистирующего течения. Каждая группа была поделена на 3 подгруппы по 20 человек в зависимости от используемой схемы антиангинальной терапии: пациентам проводилось поэтапное титрование доз лекарственных препаратов через каждые 2 недели (1-я подгруппа пациентов получали БАБ бисопролол 2,5 мг – 5 мг – 10 мг; 2-я подгруппа – АК верапамил 240 мг – 240 мг – 240 мг; 3-я подгруппа – бисопролол 2,5 мг, затем комбинированную терапию бисопролола с амлодипином в виде фиксированной комбинации 5+5 мг). Всем больным проведено полное клинико-инструментальное обследование исходно и через 2, 4, 6 недель лечения. Оценивалась антиангинальная эффективность, а также влияние на бронхиальную проходимость.
Результаты	У пациентов со СС и БА легкого персистирующего течения при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) через 2, 4, 6 недель лечения статистической разницы показателя объема форсированного выдоха за 1 секунду в разных подгруппах лечения выявлено не было. У пациентов со СС и БА среднего персистирующего течения при исследовании ФВД на фоне лечения в 1-й подгруппе пациентов, принимающих бисопролол, к 6-й неделе лечения на дозе бисопролола 10 мг произошло статистически значимое снижение ОФВ ₁ ($p=0,022$). Во 2-й и 3-й подгруппах на фоне лечения статистически значимых различий выявлено не было. У пациентов со СС и БА как легкого, так и среднего персистирующего течения произошло статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений во всех трех подгруппах, однако во 2-й подгруппе при лечении верапамилом динамика была значительно меньше по сравнению с другими подгруппами.
Заключение	По нашим данным, у больных СС с БА легкого персистирующего течения в качестве антиангинальной терапии возможно использование БАБ бисопролола с титрованием дозы каждые две недели от 2,5 до 10 мг или назначение комбинированной терапии БАБ бисопрололом с АК амлодипином. Больным СС с БА среднего персистирующего течения в качестве антиангинального препарата возможно назначение БАБ бисопролола, однако во избежание развития бронхиальной обструкции в дозе не больше 5 мг. Для усиления антиангинального и вазопротективного эффектов показана комбинированная терапия БАБ бисопрололом в дозе 5 мг с АК амлодипином в дозе 5 мг.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; стабильная стенокардия; бронхиальная астма; антиангинальная терапия; бета-адреноблокаторы; бисопролол; амлодипин; верапамил
Для цитирования	Grigorieva N.Yu., Ilushina T.P., Kolosova K.S. The possibilities of using beta-blocker bisoprolol in patients with stable angina with concomitant bronchial asthma. Kardiologiia. 2022;62(1):32–39. [Russian: Григорьева Н. Ю., Илюшина Т. П., Колосова К. С. Возможности применения бета-адреноблокатора бисопролола у больных стабильной стенокардией с сопутствующей бронхиальной астмой. Кардиология. 2022;62(1):32–39]
Автор для переписки	Колосова Ксения Сергеевна. E-mail: ksunay@yandex.ru

Представление об относительной редкости сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и бронхиальной астмы (БА) сегодня подвергается принципиальному пересмотру в связи с тем, что подобное сочетание все чаще встречается в клинической практике [1, 2]. Так, по данным немецкого регистра GEDA, у пациентов с БА

самой частой коморбидной патологией является артериальная гипертензия (АГ), которая встречается в 37,9% случаев, и ИБС – в 16,7% случаев [2].

При лечении ИБС у больных БА нередко возникают сложности, прежде всего связанные с развитием возможного негативного влияния ряда лекарственных

препаратов на бронхолегочную систему [3, 4]. Существуют доказательства того, что прием неселективных β -адреноблокаторов (БАБ), назначаемых с целью получения антиангинального и противоаритмического эффектов, у больных ИБС в сочетании с БА негативно влияет на бронхиальную проходимость, поэтому их применение противопоказано или нежелательно [4, 5]. Однако в настоящее время центральное место в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) занимают высокоселективные БАБ [4–9]. Селективность БАБ подразумевает воздействие исключительно на бета₁-адренорецепторы, расположенные в миокарде, и практически отсутствие влияния на бета₂-адренорецепторы, которые находятся в стенке бронхов [8]. Следовательно, в эпоху использования высокоселективных БАБ в клинической практике видится перспективным их назначение пациентам с ССЗ, в том числе и при сопутствующей БА [7, 8].

Цель

Целью настоящего исследования явилось сравнение у больных стабильной стенокардией (СС) с сопутствующей бронхиальной астмой (БА) легкого и среднего персистирующего течения эффективности и безопасности лечения антагонистом кальция (АК) верапамилом, кардиоселективным бета-адреноблокатором (БАБ) бисопрололом и комбинированной терапией бисопрололом с амлодипином.

Материал и методы

Все больные соответствовали следующим критериям включения: мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет; ИБС, стабильная стенокардия II и III функционального класса (ФК); БА легкой и средней степени тяжести вне обострения, контролируемая, пациенты с частотой сердечных сокращений (ЧСС) >70 ударов в минуту на момент включения в исследование.

Также были разработаны критерии исключения пациентов из исследования: хроническая обструктивная болезнь легких и другие хронические бронхолегочные заболевания, кроме БА; нестабильная стенокардия; пациенты с инфарктом миокарда, которые перенесли его менее чем за последние 5 месяцев; сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса и выше III ФК; дыхательная недостаточность (ДН) выше 2-й степени по шкале одышки mMRS; неконтролируемая АГ с уровнем артериального давления выше 180/100 мм рт. ст. на момент включения в исследование; острые воспалительные, онкологические заболевания.

Проспективное исследование включало 120 человек с коморбидной патологией ИБС и БА, из них 60 пациентов имели БА легкого персистирующего течения и 60 па-

циентов – БА среднего персистирующего течения. Каждая группа методом свободных конвертов была поделена на 3 подгруппы по 20 человек в зависимости от назначенной далее схемы антиангинальной терапии: 1-я подгруппа пациентов получала БАБ бисопролол, 2-я подгруппа – АК верапамил, 3-я подгруппа – комбинированную терапию бисопрололом с амлодипином в виде фиксированной комбинации (рис. 1).

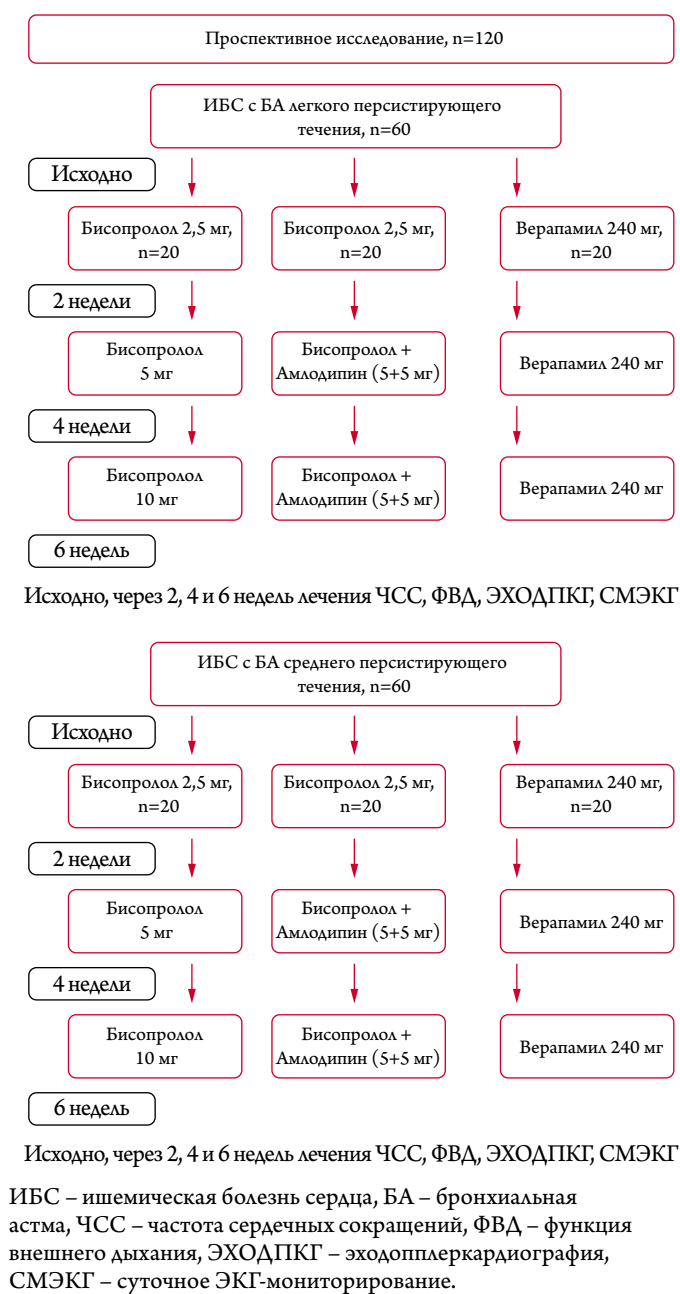
Пациентам проводилось поэтапное титрование доз лекарственных препаратов через каждые 2 недели (1-я подгруппа пациентов получали бисопролол 2,5 мг – 5 мг – 10 мг; 2-я подгруппа – верапамил 240 мг – 240 мг – 240 мг; 3-я подгруппа – бисопролол 2,5 мг, затем комбинированную терапию бисопролола с амлодипином в виде фиксированной комбинации 5+5 мг). Больные продолжали прием назначенной ранее терапии: нитраты по требованию для купирования приступов стенокардии, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), дезагреганты, статины, β_2 -агонисты длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды. Дозы бронхолитических препаратов в течение периода наблюдения за больными не менялись. У ряда больных потребовалось снижение дозы иАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II из-за вызванного антиангинальной терапией чрезмерного снижения артериального давления (АД).

В группе пациентов с ИБС и БА легкого персистирующего течения из 60 человек мужчин было 29 (48,3%), женщин – 31 (51,7%). Средний возраст – 54,5 [48; 57] года, длительность ИБС 14,2 [13,9; 16,1] лет, БА – 19,7 [17,1; 22,2] лет. Из сопутствующей патологии была выявлена АГ у 60 (100%) человек, сахарный диабет 2 типа – у 8 (13,3%) пациентов. В анамнезе был отмечен перенесенный инфаркт миокарда у 15 (25%) пациентов.

В группе больных ИБС с БА среднего персистирующего течения из 60 человек мужчин было 27 (45%), женщин – 33 (55%). Средний возраст составлял 62,9 [58; 64] года. Сопутствующая патология была представлена АГ у 60 (100%) пациентов, сахарным диабетом 2 типа – у 9 (15%) пациентов, перенесенным инфарктом миокарда – у 16 (26,6%) больных.

Всем больным проведено полное клинико-инструментальное обследование исходно и через 2, 4, 6 недель лечения, а именно: офисное измерение АД и ЧСС, суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с измерением среднего давления в легочной артерии (СрДЛА), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). В течение первых 6 дней после назначенной терапии пациентам дважды в день проводилось пикфлоуметрия.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Диагноз ИБС был установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020 г.) [10]. Диагноз БА определялся в соответствии с рекомендациями международной программы GINA (2019) [11]. Наличие или отсутствие контроля БА осуществляли с помощью опросника ACQ-5 ($< 0,75$) (GINA, 2019).

Все пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля, где фиксировали показатели АД, ЧСС, пиковой скорости выдоха (ПСВ), а также нежелательные побочные явления.

Исследуемым пациентам проводили оценку антиангинального эффекта назначенной терапии, исходя из данных об изменениях количества принимаемых таблеток нитроглицерина, количества приступов стенокардии в неделю, динамики эпизодов, глубины и продолжитель-

ности ишемии миокарда при СМЭКГ. С целью выявления плейотропных эффектов у пациентов на фоне лечения оценивали функцию эндотелия с помощью пробы ЭЗВД, а также динамику СрДЛА при эходоплеркардиографии (ЭХОДПКГ). Влияние на бронхиальную проходимость ценивали с помощью ФВД, прежде всего по показателю $ОФВ_1$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Протокол от 26.10.2020 №15). Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью прикладного пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft) и SPSS Statistics 25 (IBM). Критерий Шапиро–Уилка позволил определить распределение анализируемых признаков. Средние значения, которые близки к нормальному распределению, описывали при помощи среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – среднее квадратическое отклонение). Сравнение более двух выборок при анализе количественных переменных проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. В случае обнаружения различий попарные сравнения проводили апостериорным критерием Шеффе.

Результаты

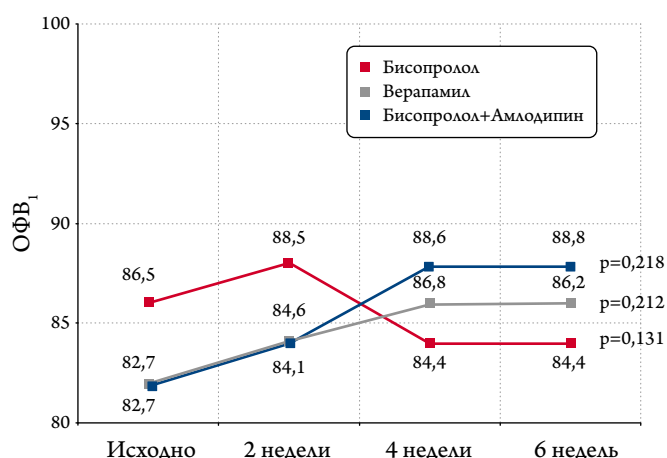
Динамика показателей у больных ИБС и БА легкого персистирующего течения

При анализе данных пациентов с СС и БА легкого персистирующего течения было выявлено следующее. Исходно у пациентов 1-й подгруппы, принимающих бисопролол, ПСВ составила $340,4 \pm 33,25$ л/мин, к 6-му дню лечения – $347,12 \pm 8,6$ л/мин ($p=0,064$). Во 2-й подгруппе пациентов, принимающих верапамил, исходно ПСВ составила $333,6 \pm 42,4$ л/мин, через 6 дней лечения – $348,6 \pm 12,2$ л/мин ($p=0,652$). В 3-й подгруппе пациентов, принимающих со второго шага титрования комбинацию бисопролола с амлодипином, исходно ПСВ составила $335,6 \pm 21,46$ л/мин, через шесть дней – $348,4 \pm 2,8$ л/мин. ($p=0,218$).

При исследовании ФВД через 2, 4, 6 недель лечения статистической разницы показателя $ОФВ_1$ в разных подгруппах лечения выявлено не было (рис. 2).

Таким образом, у пациентов с ИБС и БА легкого персистирующего течения во всех подгруппах препараты не оказывали негативного влияния как на ПСВ в первые дни лечения, так и на показатели ФВД, прежде всего $ОФВ_1$, что отражает отсутствие отрицательного воздействия назначенной лекарственной терапии на бронхиальную проходимость, а значит, ее безопасность.

Рисунок 2. Динамика ОФВ₁ в наблюдаемых группах пациентов с ИБС и БА легкого персистирующего течения на фоне различной антиангинальной терапии

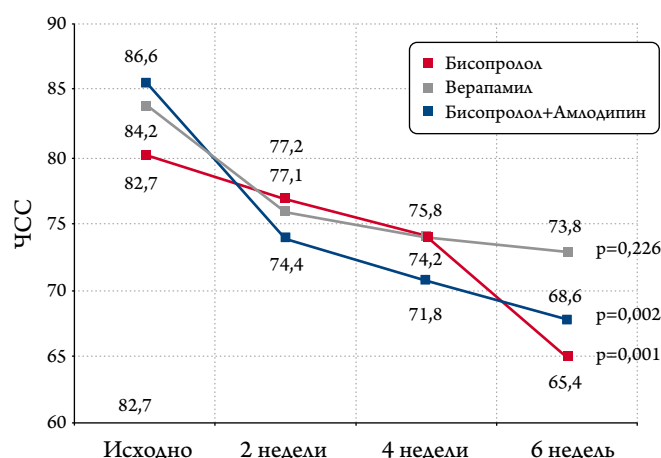


Во всех трех подгруппах проведена оценка клинического состояния и параметров гемодинамики. Так, на фоне лечения у пациентов 1-й подгруппы к 6-й неделе уменьшился прием таблеток нитроглицерина с $5,1 \pm 1,2$ до $0,09 \pm 0,06$ таблеток в неделю ($p=0,001$), среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с $5,7 \pm 1,08$ до $0,9 \pm 0,7$ в неделю ($p=0,001$). У пациентов 2-й подгруппы потребность в нитроглицерине уменьшилась с $5,8 \pm 1,4$ до $2,02 \pm 0,07$ таблеток в неделю ($p=0,001$), среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с $5,2 \pm 1,1$ до $2,09 \pm 0,23$ в неделю ($p=0,001$). У пациентов 3-й подгруппы отмечено снижение приема нитроглицерина с $4,2 \pm 1,3$ до $0,07 \pm 0,03$ таблеток в неделю ($p=0,001$), уменьшение среднего количества приступов стенокардии с $6,21 \pm 1,06$ до $0,7 \pm 0,47$ ($p=0,001$) соответственно.

По результатам как офисного измерения ЧСС, так и по данным СМЭКГ, произошло статистически значимое снижение ЧСС у пациентов во всех трех подгруппах, однако во 2-й подгруппе при лечении верапамилом динамика была значительно меньше по сравнению с другими подгруппами. Обращает на себя внимание, что в 1-й и 3-й подгруппах пациентов через 6 недель лечения ЧСС составила соответственно $65,4 \pm 4,8$ уд./мин ($p=0,001$ по сравнению с исходным значением) и $68,6 \pm 4,2$ уд./мин ($p=0,002$ по сравнению с исходным значением), что статистически меньше, чем во 2-й подгруппе. Следует отметить, что увеличение дозы бисопролола до 10 мг в 1-й подгруппе лечения привело к статистически значимо меньшему показателю ЧСС, чем в 3-й подгруппе пациентов, когда использовали комбинированную терапию бисопролола с амлодипином (рис. 3).

По данным СМЭКГ, у пациентов всех трех подгрупп выявлено статистически значимое уменьшение эпизодов ишемии миокарда, глубины и продолжительности ишемии, а также количества наджелудочковых (НЖЭ) и желудочковых (ЖЭ) экстрасистол.

Рисунок 3. Динамика ЧСС в наблюдаемых группах пациентов с ИБС и БА легкого персистирующего течения на фоне различной антиангинальной терапии



По результатам сравнительного анализа показателя СрДЛА при ЭхоКГ у больных ИБС в сочетании с БА легкого персистирующего течения выявлено следующее. В 1-й подгруппе пациентов, принимающих бисопролол, к шестой неделе лечения СрДЛА уменьшилось с $21,77 \pm 2,31$ до $19,60 \pm 6,62$ мм рт.ст.; во 2-й подгруппе, принимающих верапамил – с $22,20 \pm 2,29$ до $21,03 \pm 3,5$ мм рт.ст.; в 3-й подгруппе, принимающих комбинированную терапию бисопролола с амлодипином – с $22,53 \pm 2,08$ до $18,5 \pm 7,87$ мм рт.ст. ($p=0,016$). Анализ СрДЛА больных показал, что во всех подгруппах на фоне лечения происходит его снижение, однако в 3-й подгруппе пациентов отмечается более выраженная положительная динамика, что, вероятнее всего, связано с тем, что входящий в состав терапии АК амлодипин обладает дополнительными плеiotропными эффектами, а именно положительно влияет на гемодинамику малого круга кровообращения, а значит косвенно и на течение самой БА.

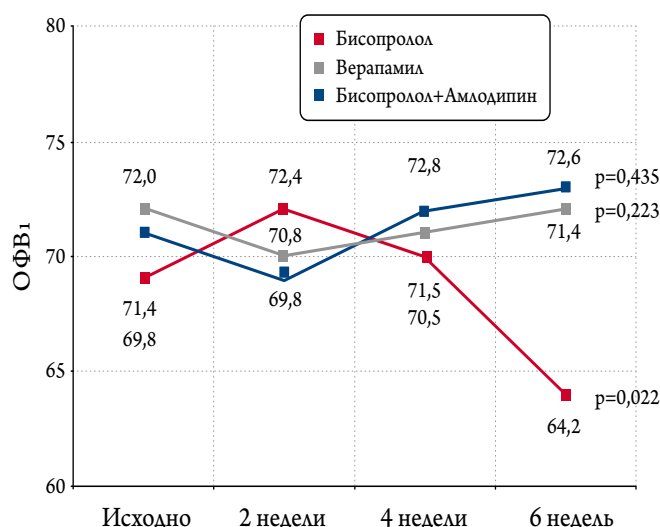
С целью выявления плеiotропных эффектов у пациентов на фоне лечения также оценивали функцию эндотелия с помощью пробы с ЭЗВД. Исходно ЭЗВД в 1-й подгруппе принимающих бисопролол составила $7,24 \pm 1,6\%$, во 2-й подгруппе, где проводилось лечение верапамилом – $7,12 \pm 1,06\%$, в 3-й подгруппе, с использованием комбинированной терапии бисопролола с амлодипином – $7,42 \pm 1,21\%$ ($p=0,112$). При оценке ЭЗВД у пациентов 1-й подгруппы увеличение диаметра плечевой артерии после ее декомпрессии произошло до $8,42 \pm 1,22\%$ ($p=0,001$); у 2-й подгруппы – до $7,78 \pm 2,28\%$ ($p=0,07$); у 3-й подгруппы – до $8,88 \pm 2,31\%$ ($p=0,001$). Показатель Δ ЭЗВД в 1-й подгруппе составил $1,2 \pm 1,1\%$ по отношению к исходному значению, во 2-й подгруппе – $0,6 \pm 0,3\%$, в 3-й подгруппе – $1,5 \pm 1,4\%$ от исходного ($p=0,02$). Таким образом, так же, как и при оценке СрДЛА, наибольшая положительная динамика ЭЗВД выявлена у пациен-

Таблица 1. Характеристика основных гемодинамических показателей и ОФВ₁ через 6 недель лечения различными видами антиангинальной терапии больных ИБС с БА легкого персистирующего течения

Показатель	1-я подгруппа бисопролол 10 мг	2-я подгруппа верапамил, 240 мг	3-я подгруппа бисопролол 5 мг + амлодипин 5 мг	р-значения
ПСВ, л/мин	347,12±8,6	348,6±12,2	348,4±2,8	$p_{mg}=0,218$
ОФВ ₁ , %	84,4±4,8	86,2±4,2	88,83±2,6	$p_{mg}=0,261$
ЧСС, уд. в мин	65,4±4,8	73,8±2,6	68,6±4,2	$p_{mg}<0,001$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$
НЖЭ	182,6±24,4	194,4±16,6	178,6±18,6	$p_{mg}=0,004$; $p_{1-3}=0,003$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$
ЖЭ	64,3±4,4	68,8±6,2	55,8±6,2	$p_{mg}=0,003$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,002$
СрДЛА, мм рт.ст	19,60±6,62	21,03±3,5	18,15±7,87	$p_{mg}=0,03$; $p_{1-3}=0,008$; $p_{1-2}=0,011$; $p_{2-3}=0,004$
ЭЗВД, %	8,42±1,22	7,78±2,28	8,88±2,31	$p_{mg}=0,002$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$

ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЧСС – частота сердечных сокращений, НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, СрДЛА – среднее давление легочной артерии, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Рисунок 4. Динамика ОФВ₁ в наблюдаемых группах пациентов с ИБС и БА среднего персистирующего течения на фоне различной антиангинальной терапии



тов 3-й подгруппы, что, в очередной раз, позволяет предположить наличие дополнительного вазопротективного действия у АК амлодипина (табл. 1).

Динамика показателей у больных ИБС с БА среднего персистирующего течения

Подобный анализ проведен и у пациентов с СС и БА среднего персистирующего течения. Исходно у пациентов 1-й подгруппы, принимающих бисопролол, ПСВ составила $338,6 \pm 42,4$ л/мин, к 6-му дню лечения – $337,4 \pm 12,6$ л/мин ($p=0,002$). Во 2-й подгруппе, где проводилось лечение верапамилом, исходно ПСВ показывала $342,6 \pm 28,6$ л/мин, через 6 дней лечения – $345,12 \pm 34,6$ л/мин, ($p=0,072$). В 3-й подгруппе пациентов, принимающих комбинацию бисопролол с амлодипином, исходно ПСВ составила $333,4 \pm 25,6$ л/мин, через шесть дней – $336,81 \pm 16,6$ л/мин, ($p=0,061$). Таким образом, значимой динамики ПСВ за 6 дней в подгруппах пациентов выявлено не было.

При исследовании ФВД на фоне лечения в 1-й подгруппе пациентов, принимающих бисопролол, к 6-й неделе лечения на дозе бисопролола 10 мг произошло статистически значимое снижение ОФВ₁ ($p=0,022$). В подгруппах 2 и 3 на фоне лечения статистически значимых различий выявлено не было (рис. 4).

Таким образом, по нашим данным, несмотря на высокую кардиоселективность БАБ бисопролола, это лекарственное средство в дозе 10 мг у пациентов со СС с сопутствующей БА среднего персистирующего течения может оказывать негативное влияние на бронхиальную проходимость, а значит, применять данное лекарственное средство у этой категории больных следует лишь в дозе до 5 мг в сутки.

На фоне лечения у пациентов 1-й подгруппы среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с $7,5 \pm 1,2$ до $0,9 \pm 0,7$ в неделю ($p=0,001$), а прием нитроглицерина значимо уменьшился с $5,6 \pm 1,6$ до $0,08 \pm 0,06$ таблеток в неделю ($p=0,001$). У пациентов 2-й подгруппы среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с $8,1 \pm 1,1$ до $3,8 \pm 0,6$ в неделю ($p=0,001$), соответственно и потребность в нитроглицерине уменьшилась с $6,4 \pm 1,2$ до $5,04 \pm 0,04$ таблеток в неделю ($p=0,001$). У пациентов 3-й подгруппы отмечено уменьшение среднего количества приступов стенокардии с $8,01 \pm 1,2$ до $0,8 \pm 0,12$ в неделю ($p=0,001$), снижение приема нитроглицерина с $6,6 \pm 1,4$ до $0,06 \pm 0,02$ таблеток в неделю ($p=0,001$) соответственно.

По результатам как офисного измерения ЧСС, так и по данным СМЭКГ, произошло статистически значимое снижение ЧСС у пациентов во всех трех подгруппах, однако во 2-й подгруппе пациентов, принимающих верапамил, динамика была значительно меньше (рис. 5).

По данным СМЭКГ, у пациентов всех трех подгрупп уменьшилось количество разного рода аритмий. Так, динамика НЖЭ и ЖЭ через 6 недель терапии во всех трех подгруппах показала значительное уменьшение экстрасистол. Следует отметить, что при сравнении у 3-й подгруппы пациентов, принимающих бисопролол с амлодипином, через 6 недель лечения отмечена статистически значимая разница по сравнению с пациентами 1-й и 2-й подгрупп в пользу значимого снижения как НЖЭ, так и ЖЭ ($p=0,001$).

В подгруппе пациентов, принимающих бисопролол, к 6-й неделе лечения СрДЛА уменьшилось с $22,27 \pm 1,76$ до $20,4 \pm 4,2$ мм рт. ст. В подгруппе пациентов, принимающих верапамил, динамика оказалась слабой и к 6-й неделе лечения СрДЛА снизилось с $23,20 \pm 2,17$ до $21,6 \pm 4,6$ мм рт. ст. В подгруппе пациентов, принимающих комбинацию бисопролола с амлодипином, к 6-й неделе отмечена наибольшая положительная динамика по сравнению с другими подгруппами: исходно СрДЛА $21,38 \pm 4,96$ мм рт. ст., а через 6 недель – $19,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p=0,01$). Таким образом, СрДЛА у пациентов с ИБС и БА среднего персистирующего течения статистически значимо уменьшилось в подгруппах пациентов, принимающих бисопролол и комбинацию бисопролол с амлодипином, однако при комбинированной терапии статистически больше, что может быть связано с дополнительными вазопротективными свойствами амлодипина.

У пациентов с ИБС и БА среднего персистирующего течения ЭЗВД в 1-й подгруппе исходно составляла $6,12 \pm 1,8\%$, во 2-й подгруппе – $7,02 \pm 1,4\%$, в 3-й подгруппе – $6,13 \pm 1,2\%$. Данные анализа ЭЗВД показали, что у пациентов 1-й подгруппы, принимающих бисопролол, увеличение диаметра плечевой артерии после ее декомпрессии через 6 недель лечения составило в среднем $7,32 \pm 2,18\%$ ($p=0,001$). У пациентов 2-й подгруппы, принимающих верапамил, $7,18 \pm 1,16\%$ ($p=0,06$). В 3 подгруппе пациентов, принимающих комбинацию бисопролол с амлодипином, процент увеличения плечевой артерии составил в среднем $7,68 \pm 2,22\%$ ($p=0,001$). Показатель Δ ЭЗВД в 1-й подгруппе составил $1,1 \pm 1,0\%$, по отношению к исходному значению, во 2-й подгруппе – $0,4 \pm 0,2\%$, в 3-ей подгруппе – $1,6 \pm 1,2\%$ от исходного ($p=0,04$). Таким образом, по результатам ЭЗВД выявлено наиболее положительное влияние на сосудистую стенку у пациентов 3-ей подгруппы, принимавших комбинацию бисопролол с амлодипином, по сравнению с пациентами, принимавшими бисопролол и верапамил (табл. 2).

Обсуждение

По данным ряда исследований последних лет, у больных с БА одним из часто встречающихся комор-

Рисунок 5. Динамика ЧСС в наблюдаемых группах пациентов с ИБС и БА среднего персистирующего течения на фоне различной антиангинальной терапии

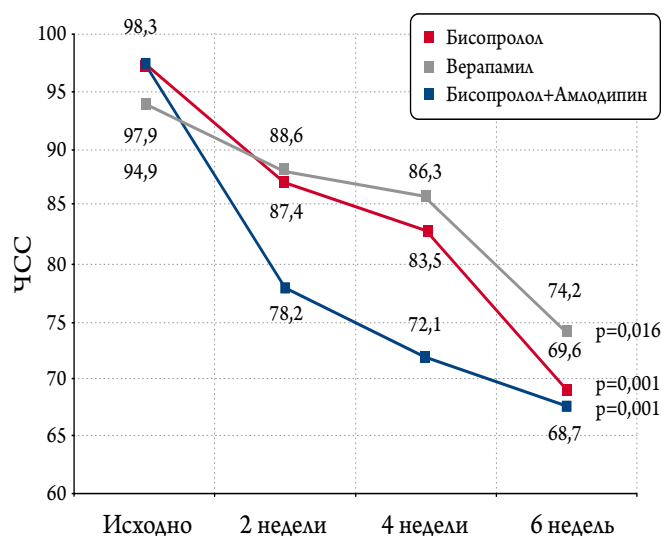


Таблица 2. Характеристика основных гемодинамических показателей и ОФВ₁ через 6 недель лечения различными видами антиангинальной терапии больных ИБС с БА среднего персистирующего течения

Показатель	1 подгруппа бисопролол, 10 мг	2 подгруппа верапамил, 240 мг	3 подгруппа бисопролол 5 мг + амлодипин 5 мг	р-значения
ПСВ, л/мин	337,4 $\pm$ 12,6	345,12 $\pm$ 34,6	336,81 $\pm$ 16,6	$p_{mg}=0,872$
ОФВ ₁ , %	64,2 $\pm$ 2,4	72,6 $\pm$ 6,2	72,4 $\pm$ 4,2	$p_{mg}=0,143$
ЧСС, уд. в мин	69,6 $\pm$ 6,1	74,2 $\pm$ 8,4	68,7 $\pm$ 4,2	$p_{mg}=0,112$
НЖЭ	196,23 $\pm$ 11,4	242,14 $\pm$ 13,6	214,6 $\pm$ 16,6	$p_{mg}=0,002$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$
ЖЭ	96,6 $\pm$ 6,1	124,4 $\pm$ 1,2	88,16 $\pm$ 2,3	$p_{mg}=0,002$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$
СрДЛА, мм рт. ст	20,4 $\pm$ 4,2	21,6 $\pm$ 4,6	19,4 $\pm$ 2,2	$p_{mg}=0,03$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$
ЭЗВД, %	7,32 $\pm$ 2,18	7,18 $\pm$ 1,16	7,68 $\pm$ 2,22	$p_{mg}=0,01$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$

ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЧСС – частота сердечных сокращений, НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, СрДЛА – среднее давление легочной артерии, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

бидных состояний является ИБС [2]. Мета-анализ 11 исследований с участием 666 355 человек позволяет говорить о том, что у больных с БА риск развития ИБС выше на 32%, причем прежде всего это касается женщин [12]. Также доказана связь между ИБС и развитием такого фенотипа БА, как астма с поздним началом [12]. Кроме того, показано, что при неконтролируемой или плохо контролируемой БА у 3,8% пациентов развивается фибрилляция предсердий [13], а также повышается риск госпитализаций, сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности [13–15]. Все это диктует необходимость тщательно подобранной эффективной антиангинальной и антиаритмической терапии пациентам с ИБС с сопутствующей БА. Бета-адреноблокаторы, наряду с АК, остаются препаратами первого ряда в лечении стабильных форм ИБС. Однако при их назначении требуется контроль за состоянием бронхолегочной системы во избежание негативного влияния назначенной терапии на функцию легких.

Данное исследование продемонстрировало возможность и определило условия использования БАБ бисопролола в лечении пациентов с ИБС с сопутствующей БА. Назначение БАБ пациентам с БА возможно при соблюдении, как минимум, двух условий: высокой селективности препарата, с одной стороны, а также стабильного течения и полного контроля над симптомами БА – с другой. При назначении БАБ больному с БА следует помнить о том, что вероятность развития бронхообструкции тем меньше, чем выше селективность применяемого БАБ и меньше используемая доза. Начинать лечение таких пациентов следует с низких доз БАБ, подбирая их методом медленного титрования.

Ограничением исследования явилось изучение эффективности и безопасности использования конкретного высокоселективного БАБ – бисопролола у больных СС с сопутствующей БА в ограниченный период наблюдения – 6 недель. Можно предположить возможность использования у данной категории пациентов и других высокоселективных БАБ, таких как метопролол сукцинат и небиволол без возникновения побочных эффектов со стороны бронхолегочной системы.

При лечении больных СС с БА легкого персистирующего течения вне обострения антиангинальная терапия БАБ бисопрололом с титрованием дозы от 2,5 мг до 10 мг, а также комбинированная терапия БАБ бисопрололом в дозе 5 мг и АК амлодипином в дозе 5 мг не приводит к ухудшению бронхиальной проходимости и вместе с тем обладает более выраженным антиангинальным, пульсурежающим и антиаритмическим действием, чем традиционная терапия АК верапамилом в дозе 240 мг/сут.

При лечении больных СС с БА среднего персистирующего течения вне обострения антиангинальная терапия БАБ бисопрололом с титрованием дозы от 2,5 мг до 5 мг не приводит к ухудшению бронхиальной проходимости, однако при дальнейшем увеличении дозы до 10 мг наблюдается тенденция к бронхиальной обструкции.

Комбинированная антиангинальная терапия БАБ бисопрололом в дозе 5 мг и АК амлодипином в дозе 5 мг является безопасной и обладает более выраженным антиангинальным, пульсурежающим и антиаритмическим действием, чем традиционная терапия АК верапамилом в дозе 240 мг/сут. Кроме того, комбинированная антиангинальная терапия БАБ и АК амлодипином реализует дополнительные положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему, а также отмечается положительное влияние и на течение БА, а именно: снижение давления в легочной артерии, положительное действие на функцию эндотелия.

Таким образом, при лечении больных СС с БА как легкого, так и среднего персистирующего течения вне обострения добавление АК амлодипина к БАБ бисопрололу, кроме усиления антиангинального эффекта, оказывает положительное действие на функцию эндотелия, а также приводит к более значимому снижению давления в легочной артерии, чем терапия БАБ бисопрололом или АК верапамилом.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало возможность использования высокоселективного БАБ бисопролола у больных СС с сопутствующей нетяжелой БА, а также представило схему последовательного назначения антиангинальных препаратов с титрованием их доз у данной категории пациентов. Так, по нашим данным, у больных СС с БА легкого персистирующего течения в качестве антиангинальной терапии возможно использование БАБ бисопролола с титрованием дозы каждые две недели от 2,5 до 10 мг или назначение комбинированной терапии БАБ бисопрололом с АК амлодипином.

Больным СС с БА среднего персистирующего течения в качестве антиангинального препарата возможно назначение БАБ бисопролола, однако во избежание развития бронхиальной обструкции в дозе не больше 5 мг. Для усиления антиангинального и вазопротективного эффектов показана комбинированная терапия БАБ бисопрололом в дозе 5 мг с АК амлодипином 5 мг.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.06.2021

1. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Cricelli C, Romeo F, Matera MG et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respiratory Medicine*. 2012;106(2):249–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.021
2. Steppuhn H, Langen U, Keil T, Scheidt-Nave C. Chronic disease comorbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults: results of the national telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009 and 2010. *Primary Care Respiratory Journal*. 2014;23(1):22–9. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00107
3. Girodet P-O, Dournes G, Thumerel M, Begueret H, Santos PD, Ozi-er A et al. Calcium Channel Blocker Reduces Airway Remodeling in Severe Asthma. A Proof-of-Concept Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(8):876–83. DOI: 10.1164/rccm.201410-1874OC
4. Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet] Available at: <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
5. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(3):453–61. DOI: 10.1111/bcp.12763
6. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(24):2885–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.001
7. Garcia-Araújo AS, Pires Di Lorenzo VA, Labadessa IG, Jürgensen SP, Di Thommazo-Luporini L, Garbim CL et al. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. *Journal of Asthma*. 2015;52(3):246–53. DOI: 10.3109/02770903.2014.957765
8. Morales DR, Dreischulte T, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;82(3):814–22. DOI: 10.1111/bcp.13006
9. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I et al. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *European Heart Journal*. 2019;40(18):1399–407. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy811
10. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.А., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
11. Ministry of Health of Russian Federation. Bronchial asthma. Av. at: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. 2019. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Бронхиальная астма. 2019. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf]
12. Wang L, Gao S, Yu M, Sheng Z, Tan W. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0179335. DOI: 10.1371/journal.pone.0179335
13. Cepelis A, Brumpton BM, Malmo V, Laugsand LE, Lønn-chen JP, Ellekjer H et al. Associations of Asthma and Asthma Control With Atrial Fibrillation Risk: Results From the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *JAMA Cardiology*. 2018;3(8):721–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1901
14. Strand LB, Tsai MK, Wen CP, Chang S-S, Brumpton BM. Is having asthma associated with an increased risk of dying from cardiovascular disease? A prospective cohort study of 446 346 Taiwanese adults. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019992. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019992
15. Spanbroek R, Grabner R, Lotzer K, Hildner M, Urbach A, Ruhling K et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(3):1238–43. DOI: 10.1073/pnas.242716099