

Возможности терапии кардиоселективным бета-адреноблокатором бисопрололом больных ишемической болезнью сердца с бронхиальной астмой

Н.Ю. Григорьева¹, Т.П. Илюшина^{1,2}, Е.М. Яшина¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²Поликлиника №3 ГБУЗ НО «ЦГБ г. Арзамаса», Арзамас, Россия

Резюме

Цель: сравнить антиангинальный и пульсурежающий эффекты, влияние на эктопическую активность миокарда, а также безопасность терапии бета-адреноблокатором бисопрололом, антагонистом кальция верапамилом и комбинацией бисопролола с амлодипином у больных стабильной стенокардией (СС) в сочетании с бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. В исследование включено 90 пациентов с СС II–III функционального класса (ФК), имеющих сопутствующую БА персистирующего течения средней степени тяжести, контролируемую, вне обострения. Больные разделены на три группы по 30 человек в каждой в зависимости от назначаемого в дальнейшем основного антиангинального средства. Пациентам группы 1 назначен кардиоселективный бета-адреноблокатор бисопролол (Конкор) в дозе 5 мг/сут, пациентам группы 2 – антагонист кальция верапамил в дозе 240 мг/сут, больным группы 3 – комбинированная терапия бисопрололом 5 мг/сут и амлодипином в дозе 5 мг/сут в виде фиксированной комбинации Конкор АМ 5/5. Всем пациентам кроме физикального обследования исходно и через 4 нед лечения проведено суточное ЭКГ-мониторирование (СМЭКГ), а также исследование функции внешнего дыхания (ФВД).

Результаты. Через 4 нед лечения больные группы 1 и группы 3 не предъявляли жалобы на приступы стенокардии и не пользовались нитроглицерином в отличие от больных группы 2. Достигнутая частота сердечных сокращений (ЧСС) у больных в группе 1 была $68,6 \pm 8,5$ уд/мин, в группе 2 – $74,3 \pm 5,6$ уд/мин, в группе 3 – $67,3 \pm 4,8$ уд/мин. Достоверное снижение количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол произошло только у больных группы 1 и группы 3. Таким образом, пульсурежающее, антиангинальное, антиишемическое и антиаритмическое действие антагониста кальция верапамила даже в дозе 240 мг/сут не всегда достаточно для больных СС II–III ФК с сопутствующей БА в отличие от терапии с включением бета-адреноблокатора бисопролола. За время исследования у пациентов всех трех групп не зарегистрировано ухудшения показателей бронхиальной проходимости по данным ФВД.

Заключение. У пациентов с ишемической болезнью сердца с сопутствующей БА все три вида пульсурежающей терапии не оказывают отрицательного воздействия на бронхиальную проходимость. Терапия с включением бета-адреноблокатора (бисопролол или его комбинация с амлодипином), в отличие от верапамила, наряду с хорошим антиангинальным эффектом достоверно снижает ЧСС и количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, бронхиальная астма, бронхиальная обструкция, бисопролол, Конкор, Конкор АМ.

Для цитирования: Григорьева Н.Ю., Илюшина Т.П., Яшина Е.М. Возможности терапии кардиоселективным бета-адреноблокатором бисопрололом больных ишемической болезнью сердца с бронхиальной астмой. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (9): 26–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000268

Possibilities of cardioselective beta-blocker bisoprolol therapy in patients having coronary artery disease and bronchial asthma

N.Y. Grigorieva¹, T.P. Ilyushina^{1,2}, E.M. Yashina¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Polyclinic №3, Central City Hospital of Arzamas, Arzamas, Russia

Aim: to compare the antianginal and pulse slowing effects, the impact on the ectopic myocardial activity as well as the safety of the treatment with beta-adrenoblocker bisoprolol, calcium antagonist verapamil and the combination of bisoprolol with amlodipine in patients with stable angina (SA) and bronchial asthma (BA).

Materials and methods. The study included 90 patients with SA II–III functional class (FC) having concomitant persistent asthma of moderate severity, controlled, without exacerbation. The patients were divided into three groups with 30 individuals in each one depending on the main antianginal drug prescribed. Group 1 patients received a cardio-selective beta-adrenergic blocker bisoprolol (Concor) at the dose of 5 mg/day, patients of group 2 were treated by a calcium antagonist verapamil at the dose of 240 mg/day, patients of group 3 received combined therapy with bisoprolol at the dose of 5 mg/day and amlodipine at the dose of 5 mg/day given as a fixed combination (Concor AM 5/5). All the patients were investigated by the methods of daily ECG monitoring and respiratory function study (RFS) in addition to physical examination at baseline and after 4 weeks of treatment.

Results. After 4 weeks of treatment, patients of group 1 and group 3 did not complain of angina attacks and did not use nitroglycerin unlike patients of group 2. The achieved heart rate (HR) in group 1 patients was 68.6 ± 8.5 beats/min, in group 2 – 74.3 ± 5.6 beats/min, in group 3 – 67.3 ± 4.8 beats/min. A significant decrease in the number of supraventricular and ventricular extrasystoles occurred in patients of group 1 and group 3 only. Thus, the pulse slowing, antianginal, antiischemic and antiarrhythmic effect of the calcium antagonist verapamil, even at the dose of 240 mg/day, is not always sufficient for the patients with SA II–III FC and concomitant BA, unlike therapy with the inclusion of beta-blocker bisoprolol. During the study there was no registered deterioration in the indices of bronchial patency according to the RFS data in the patients of all three groups.

Conclusion. In patients with coronary artery disease and concomitant asthma, all three types of pulse slowing therapy do not have any negative effects on bronchial patency. Therapy with the inclusion of beta-blockers (bisoprolol or its combination with amlodipine), in contrast to verapamil, reliably reduces heart rate and the number of supraventricular and ventricular extrasystoles in addition to a good antianginal effect.

Keywords: ischemic heart disease, stable angina, bronchial asthma, bronchial obstruction, bisoprolol, Concor, Concor AM.

For citation: Grigorieva N.Y., Ilyushina T.P., Yashina E.M. Possibilities of cardioselective beta-blocker bisoprolol therapy in patients having coronary artery disease and bronchial asthma. Therapeutic Archive. 2019; 91 (9): 26–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000268

АД – артериальное давление
АГ – артериальная гипертензия
БА – бронхиальная астма
ДН – дыхательная недостаточность
ЖЭС – желудочковые экстрасистолы
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца

НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
СМЭКГ – суточное ЭКГ-мониторирование
СС – стабильная стенокардия
ФВД – функция внешнего дыхания
ФК – функциональный класс
ЧСС – частота сердечных сокращений

В последние годы в клинике внутренних болезней весьма актуальным является изучение течения самых различных заболеваний при их сочетанном течении [1]. В первую очередь это касается заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. Представление об относительной редкости сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и бронхиальной астмы (БА) в настоящее время подвергается принципиальному пересмотру. Подобное сочетание все чаще встречается в повседневной клинической практике, что обусловлено как повышением заболеваемости ИБС и БА, так и увеличением гериатрической популяции больных. Существуют данные о том, что у больных БА распространенность ИБС выше, чем в общей популяции [2]. Преимущественный прием пациентами с БА ингаляционных форм глюкокортикостероидов исключает явную вероятность развития атеросклероза при БА, связанную с побочным действием лекарственных препаратов. На настоящий момент времени пути формирования ИБС при БА до конца не определены. ИБС и БА, развивающиеся у одного больного, скорее всего, на определенном этапе будут связаны единым патогенетическим механизмом, хотя в начале заболеваний, а также на уровне факторов риска их связь мало очевидна [2, 3].

В клинической практике при лечении больного подобной сочетанной патологией возникают важные вопросы лекарственного взаимодействия, побочного действия лекарств, а также нивелирования и модификации клинической картины ИБС на фоне хронического бронхолегочного заболевания [4]. Наличие БА значительно ухудшает течение ИБС. Развивающаяся при БА гипоксемия и гипоксия усугубляет ишемические изменения в миокарде, приводит к перегрузке правых отделов сердца и возникновению хронического легочного сердца [2, 4]. Кроме того, более чем у половины больных БА имеются различного рода аритмии, что ассоциировано с увеличением показателей сердечно-сосудистой смертности [5–7].

Применение основных антиишемических, а также противоаритмических препаратов у больных, страдающих БА, затруднено или противопоказано из-за их негативного влияния на бронхиальную проходимость [7, 8]. Так, неселективные бета-адреноблокаторы ухудшают бронхиальную проходимость, антиаритмические препараты I группы (лидокаин) способны угнетать дыхательный центр, вызывать удлинение интервала QT (новокаинамид), а широко используемый в клинической практике для лечения желу-

дочковых нарушений ритма и пароксизмальных форм фибрилляции предсердий амиодарон вызывает интерстициальный фиброз легких [7].

Общепризнанным классом препаратов для лечения различных форм ИБС у больных БА являются блокаторы кальциевых каналов, так как они способны нивелировать имеющийся избыток внутриклеточного кальция [7, 9, 10]. В первую очередь это препараты из группы фенилалкиламинов (верапамил) и бензотиазепинов (дилтиазем), так как у больного ИБС с БА чаще всего наблюдается синусовая тахикардия, требующая назначения антиангинальных препаратов с пульсурежающим эффектом [9, 10]. Эффективность этих препаратов продемонстрирована в ряде исследований, причем доказано и еще одно не менее важное в данной ситуации свойство – положительное влияние на бронхиальную проходимость и сосуды малого круга кровообращения [8]. Однако для реализации плейотропных эффектов больным требуется назначение высоких доз этих препаратов: дилтиазема от 180 до 320 мг/сут, верапамила от 240 до 480 мг/сут. Также нельзя забывать о том, что они повышают концентрацию эуфиллина в крови, который иногда используется у больных БА в период обострения, что может способствовать усилению токсического влияния эуфиллина на миокард, увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), нарушений сердечного ритма [7].

В настоящее время центральное место в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями занимают высокоселективные бета-адреноблокаторы [9, 10]. Установлено, что их применение при артериальной гипертензии (АГ), ИБС (стенокардии, инфаркте миокарда), хронической сердечной недостаточности, тахиаритмии снижает риск и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, положительно влияет на клинические проявления заболевания и улучшает качество жизни больных (исследования APSIS, ASIST, TIBBS, CIBIS-II, MERIT-HF, SENIORS и др.). Вопрос о возможности назначения бета-адреноблокаторов у больных с сопутствующей БА до сих пор подвергается сомнению. Будет ли в данном случае терапевтическая польза превышать риски развития побочных явлений со стороны бронхолегочной системы? На наш взгляд, это возможно только при соблюдении как минимум двух условий: высокой селективности препарата, с одной стороны, а также стабильного течения и полного контроля над симптомами БА – с другой. Начинать лечение таких пациентов следует с низких доз бета-адреноблокатора, подбирая дозу методом медленной титрации, но не доходить до высоких доз, помня о том, что при увеличении дозы повышается риск развития побочных

Сведения об авторах:

Илюшина Татьяна Петровна – соискатель каф. факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; зав. поликлиникой №3 ГБУЗ НО «ЦГБ г. Арзамаса»

Яшина Елена Михайловна – к.м.н., ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Контактная информация:

Григорьева Наталья Юрьевна – д.м.н., зав. каф. факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, тел.: (831)438-98-19, +7(905)667-40-96; e-mail: grigoreva28@mail.ru

Таблица 1. Сравнение основных изучаемых показателей больных различных групп исходно и через 4 нед лечения

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед
ЧСС, уд/мин	80,6±7,5	68,6±8,5*	78,9±9,9	74,3±5,6	76,7±7,1	67,3±4,8*
Число НЖЭС	680,5±123,4	250,1±63,4*	580,5±273,1	491,1±303,1	560,5±193,9	360,4±103,2*
Число ЖЭС	220,2±112,4	190,1±53,6*	180,4±170,1	191,1±134,1	260,2±98,97	180,4±73,9*
ОФВ ₁ , % д.в.	72,6±3,9	76,1±3,7	75,6±8,0	78,0±7,3	73,1±4,1	79,9±3,1*

* $p < 0,05$ внутри группы между исходно и через 4 нед лечения; достоверность между группами представлена в тексте.

явлений. Кроме того, пациент с сопутствующей БА в составе базисной терапии обязательно должен получать бета-2-агонист, что реализуется практически у всех больных, начиная со 2-й степени БА, так как за счет тонких рецепторных взаимодействий при сочетанном назначении бета-2-агониста и бета-адреноблокатора нивелируется побочное влияние последнего на бронхиальную проходимость [11, 12]. При назначении бета-адреноблокатора больному с хроническим заболеванием легких всегда следует помнить о том, что вероятность развития бронхообструкции тем меньше, чем выше селективность применяемого бета-адреноблокатора и меньше используемая доза [13–15]. Соблюдая эти условия, нами предпринято настоящее исследование.

Цель исследования: сравнить антиангинальный и пульсурежающий эффекты, влияние на эктопическую активность миокарда, а также безопасность терапии бета-адреноблокатором бисопрололом, антагонистом кальция верапамилем и комбинацией бисопролола с амлодипином у больных стабильной стенокардией (СС), имеющих сопутствующую БА персистирующего течения средней степени тяжести вне обострения и с полным контролем над симптомами.

Исследование оценено как первичное проспективное; тип дизайна – «сравнение результатов у одного и того же пациента» и «сравнение результатов в параллельных группах».

Материалы и методы

Диагноз СС устанавливали на основании общепринятых критериев в соответствии с российскими и европейскими рекомендациями [9, 10]. Диагноз БА устанавливали в соответствии с признаками, изложенными в Международной программе GINA (Global Initiative for Asthma, 2018) [7]. Степень дыхательной недостаточности (ДН) определялась по выраженности одышки, для количественной оценки которой использовали шкалу Британского медицинского исследовательского совета (MRS, 1999).

Критерии включения: СС не выше III функционального класса (ФК), сопутствующая БА персистирующего течения средней степени тяжести, контролируемая, вне обострения.

В исследование не включали больных нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 5 мес, тяжелой БА, а также БА в стадии обострения и отсутствием контроля над ее симптомами, хронической обструктивной болезнью легких, а также другими заболеваниями легких.

В исследование включено 90 пациентов с хроническими формами ИБС, имеющих сопутствующую БА среднего персистирующего течения, контролируемую, вне обострения, в возрасте от 48 до 72 лет (в среднем $62,5 \pm 7,2$ года), из них 57 (64%) женщин и 33 (36%) мужчины.

СС II ФК была у 61 (68%), III ФК – у 29 (32%) больных. Инфаркт миокарда перенесли 11 (12%) пациентов. У 72 (80%) больных отмечалась артериальная гипертензия I–II степени. Длительность ИБС составила в среднем $6,3 \pm 4,4$ года (от 5 до 11 лет), БА – $18,9 \pm 8,4$ года (от 9 до 26 лет).

Исходно пациенты получали антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретики, а также препараты группы нитратов при приступах стенокардии. В качестве основной антиангинальной терапии все больные принимали короткодействующий антагонист кальция верапамил, средняя доза которого была $156,4 \pm 48,4$ мг/сут. Такая терапия является традиционной для пациентов с ИБС, имеющих сопутствующую БА. Однако ни у кого из больных не достигнута целевая ЧСС, которая согласно рекомендациям по ведению больных с ИБС должна быть менее 70 уд/мин, а также сохранялись приступы стенокардии [9, 10]. БА была контролируемой, что достигалось постоянным приемом ингаляционных глюкокортикостероидов при их сочетании с бета-2-агонистами длительного действия, преимущественно в виде фиксированных комбинаций.

Методом случайной выборки больных разделили на три группы по 30 человек в каждой в зависимости от назначаемого в дальнейшем основного антиангинального средства, которые оказались сопоставимы по полу, возрасту и ФК стенокардии. Пациентам группы 1 назначен кардиоселективный бета-адреноблокатор бисопролол (Конкор) в дозе 5 мг/сут, больным группы 2 – антагонист кальция верапамил в дозе 240 мг/сут, исследуемым группы 3 – комбинированная терапия бисопрололом 5 мг/сут и амлодипином в дозе 5 мг/сут в виде фиксированной комбинации Конкор АМ 5/5.

Исходно целевой уровень артериального давления (АД) $< 140/90$ мм рт. ст. был в группе 1 – у 5 (16%) больных, в группе 2 – у 6 (17%), в группе 3 – у 4 (13%) больных [16, 17]. У остальных пациентов АД было от $145/100$ до $175/100$ мм рт. ст.

Средняя ЧСС в группе 1 составляла $80,6 \pm 7,5$ уд/мин, в группе 2 – $78,9 \pm 9,9$ уд/мин, в группе 3 – $76,7 \pm 7,1$ уд/мин (табл. 1).

У пациентов группы 1 и группы 3 получаемый ими ранее антагонист кальция верапамил был отменен. В группе 2 его доза увеличена у всех больных до 240 мг/сут. В группе 1 и группе 3 пациентам сначала назначен бисопролол в дозе 2,5 мг/сут. Объективно и при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) ни у кого из больных не зарегистрировано значимых нарушений бронхиальной проходимости. Через 2 нед у пациентов группы 1 доза бисопролола увеличена до 5 мг/сут, у пациентов группы 3 одновременно с увеличением дозы бисопролола до 5 мг/сут добавлен антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг/сут в виде фиксированной комбинации Конкор АМ 5/5. Больные продолжали прием антиагрегантов, ИАПФ, диуретиков. Из-за наличия гипотонии у 10 (27%) пациентов группы 1 и у 27 (90%) пациентов группы 3 была снижена доза ИАПФ.

Всем пациентам кроме физикального обследования исходно и через 4 нед лечения проведено суточное ЭКГ-мониторирование (СМЭКГ), а также исследование ФВД. Пациентам группы 1 и группы 3, в лечение которых входил бета-адреноблокатор бисопролол, для оценки его безопасности исследование ФВД также проведено через 2 нед лечения.

Таблица 2. Показатели ФВД исходно и через 4 нед лечения у больных исследуемых групп

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед
ЖЕЛ, % от д.в.	88,5±6,6	83,2±4,8	82,1±2,3	83,1±6,4	83,9±8,1	88,1±3,1*
ФЖЕЛ, % от д.в.	74,7±8,5	68,0±7,1	75,2±4,2	78,9±1,0	78,1±6,1	78,0±5,1
ОФВ ₁ , % от д.в.	72,6±3,9	76,1±3,7	75,6±8,0	78,0±7,3	73,1±4,1	79,9±3,1*
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % от д.в.	69,3±5,6	73,9±3,2	75,7±3,7	73,1±8,0	66,3±5,1	75,9±6,2*
ПОС, % от д.в.	46,1±6,1	43,3±5,7	42,9±8,1	45,2±5,4	44,1±7,1	45,0±5,9
МОС _{25%} , % от д.в.	87,7±2,1	85,7±2,6	80,4±3,2	82,1±2,8	85,5±2,3	92,1±2,3*
МОС _{50%} , % от д.в.	64,4±2,9	60,2±3,1	54,8±2,9	52,3±2,1	58,1±2,1	61,1±2,5
МОС _{75%} , % от д.в.	66,6±2,1	64,7±2,1	57,6±2,1	59,5±2,9	63,7±2,4	64,1±2,3
СОС ₂₅₋₇₅ , % от д.в.	61,8±6,9	62,4±6,8	62,0±6,9	61,5±9,5	57,1±9,9	66,4±9,8*
МВЛ, % от д.в.	57,3±5,4	50,8±7,2	60,5±4,5	61,1±9,5	59,3±4,4	60,0±9,2

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы между исходно и через 4 нед лечения. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ, ПОС – пиковая объемная скорость выдоха, МОС_{75,50,25%} – максимальная объемная скорость на уровне мелких, средних, крупных бронхов соответственно, СОС₂₅₋₇₅ – максимальный средний экспираторный поток, МВЛ – максимальная вентиляция легких, % от д.в. – % от должной величины.

Статистическая обработка выполнена при помощи программы STATISTICA 10.0. Результаты представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение; sd – среднее квадратичное отклонение.

Результаты

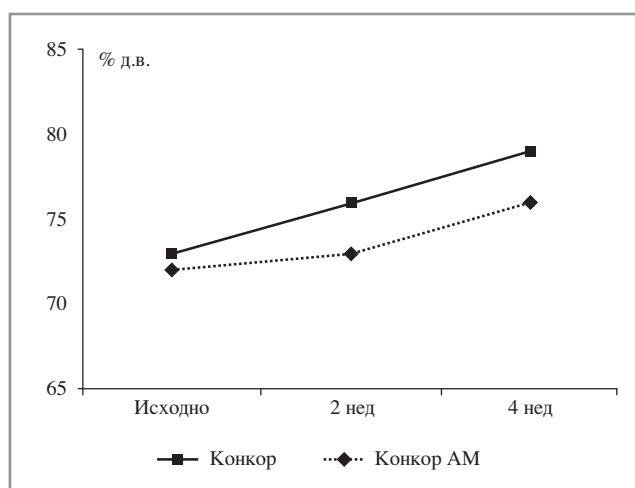
Через 4 нед лечения у 20 (67%) больных группы 1, у 14 (34%) пациентов группы 2, у больных группы 3 достигнуты целевые цифры АД $< 140/90$ мм рт. ст.

Больные группы 1 и группы 3 не предъявляли жалобы на приступы стенокардии и не применяли нитроглицерин. В группе 2 в результате лечения среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с $7,5 \pm 2,1$ до $2,2 \pm 1,1$ в неделю (на 71%; $p < 0,05$), потребность в нитроглицерине снизилась с $6,1 \pm 1,2$ до $2,1 \pm 2,3$ таблетки в неделю (на 66%; $p < 0,05$).

В результате лечения через 4 нед ЧСС у больных в группе 1 (принимавших бисопролол) была $68,6 \pm 8,5$ уд/мин, в группе 2 (принимавших верапамил) – $74,3 \pm 5,6$ уд/мин, в группе 3 (принимавших комбинацию бисопролола с верапамилом) – $67,3 \pm 4,8$ уд/мин (см. табл. 1).

По данным СМЭКГ через 4 нед лечения у больных группы 1 и группы 3 достоверных ишемических изменений не зарегистрировано. У пациентов группы 2 отмечено снижение общего количества эпизодов депрессии сегмента ST с $5,5 \pm 0,8$ до $2,1 \pm 0,7$ (на 62%; $p < 0,05$), в том числе безболевой, общей продолжительности депрессии – с $25,1 \pm 9,3$ до $15,4 \pm 9,7$ мин (на 25%; $p < 0,05$). Максимальное снижение сегмента ST до лечения составляло 2,2 мм, после лечения – 2 мм.

Также у больных исследуемых групп оценено влияние назначенной терапии на количество различного рода аритмий по данным СМЭКГ. Как известно, при хронической бронхолегочной патологии велика вероятность развития нарушений ритма, что связано, с одной стороны, с гипоксией и правожелудочковой недостаточностью, а с другой – с отрицательным влиянием препаратов, используемых для их лечения, в частности бета-2-агонистов [7]. Так, общее количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) исходно у больных группы 1 составило $680,5 \pm 123,4$, у пациентов группы 2 – $580,5 \pm 273,1$, у больных группы 3 – $560,5 \pm 193,9$. Через 4 нед лечения их количество достоверно снизилось: в группе 1 до $250,1 \pm 63,4$ ($p < 0,05$), в группе 3 до $360,4 \pm 103,2$ ($p < 0,05$), в группе 2 такой динамики не отмечено и показатель составил $491,1 \pm 303,1$ ($p = 0,8$; см. табл. 1). Общее коли-



Динамика ОФВ₁ в группе 1 (получающие Конкор) и в группе 3 (получающие Конкор АМ) по данным ФВД.

чество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) исходно у больных группы 1 составило $220,2 \pm 112,4$, у пациентов группы 2 – $180,4 \pm 170,1$, у больных группы 3 – $260,2 \pm 98,97$. Через 4 нед лечения их количество достоверно снизилось: в группе 1 до $190,1 \pm 53,6$ ($p < 0,05$), в группе 3 до $180,4 \pm 73,9$ ($p < 0,05$), в группе 2 такой динамики не отмечено и показатель составил $191,1 \pm 134,1$ ($p = 0,7$; см. табл. 1).

Таким образом, пульсурежающее, антиангинальное и антиишемическое действие антагониста кальция верапамила даже в дозе 240 мг/сут не всегда достаточно для больных СС II–III ФК с сопутствующей БА в отличие от терапии с включением бета-адреноблокатора бисопролола. Кроме того, реализация антиаритмического эффекта возможна также только на терапии с включением бета-адреноблокатора.

Через 2 нед лечения у пациентов групп 1 и 3, а также через 4 нед лечения у пациентов всех трех групп не зарегистрировано ухудшения показателей бронхиальной проходимости по данным ФВД (табл. 2, см. рисунок). Обращает внимание достоверное улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) через 4 нед лечения у больных группы 3, что, по всей вероятности, связано с положительным влиянием входящего в их лечение антагониста кальция амлодипина (см. табл. 2, рисунок).

Обсуждение

Основным эффектом бета-адреноблокаторов является блокада действия катехоламинов на адренергические рецепторы. Гиперактивация симпатoadреналовой системы через развитие оксидативного стресса и дисфункции эндотелия определяет скорость развития всех событий сердечно-сосудистого континуума [9, 10]. Подавление этой активности не только улучшает клиническую симптоматику больных, но и положительно влияет на прогноз их жизни [9, 10].

Если сравнить исследуемые нами группы пациентов с включением бета-адреноблокатора, получавших только бисопролол Конкор 5 мг (группа 1), и пациентов, получавших комбинацию бисопролола с амлодипином в виде фиксированной комбинации Конкор АМ 5/5 (группа 3), можно проследить следующие закономерности. У больных обеих групп достигнут полный антиангинальный, антиишемический эффект, а также целевой диапазон ЧСС, не отличавшийся между группами ($p=0,6$ между группой 1 и группой 3), но достоверно отличавшийся от пациентов группы 2, получавших антагонист кальция верапамил ($p<0,05$). В группе 1 и группе 3 выявлено сопоставимое положительное влияние на эктопическую активность миокарда ($p=0,09$ между группами 1 и 3), которое не наблюдалось в группе 2 ($p<0,05$ между группами 1 и 2 и между группами 2 и 3).

Таким образом, по нашим данным, у больных ИБС с сопутствующей БА терапия с включением бета-адреноблокатора бисопролола оказалась более эффективной, чем традиционное лечение подобных пациентов короткодействующими антагонистами кальция даже в режиме трехкратного приема, что не всегда соблюдается больными и снижает их приверженность к лечению. Эта эффективность выражалась и в лучшем контроле над приступами стенокардии, и в лучшем контроле ритма сердца, а также в снижении эктопической активности миокарда, что, несомненно, улучшит прогноз и качество жизни больных.

Также следует отметить, что у пациентов группы 3 лучше контролировались цифры АД, что связано с дополнительным антигипертензивным действием входящего в состав фиксированной комбинации Конкор АМ амлодипина. Целевое АД $<140/90$ мм рт. ст. достигнуто у 20 (67%) больных группы 1, у 14 (34%) больных группы 2 и у всех больных группы 3.

За период наблюдения ни у одного пациента не наблюдалось клинических признаков ухудшения состояния и снижения показателей ФВД (см. табл. 2). Высокая кардиоселективность (1:75) бисопролола, вероятно, и обеспечила его хорошую переносимость у больных групп 1 и 3. Полученные результаты говорят о том, что при полностью контролируемой БА средней степени тяжести, при наличии четких кардиологических показаний больным ИБС, особенно в первые три года после инфаркта миокарда, следует назначать высокоселективные бета-адреноблокаторы, так как их терапевтическая польза будет превышать риски развития побочных явлений со стороны бронхолегочной системы.

Полученные нами данные о достоверном улучшении бронхиальной проходимости у больных группы 3 ($p<0,05$ по сравнению с исходным), получающих фиксированную комбинацию Конкор АМ, позволяют сделать вывод, что положительное влияние антагониста кальция амлодипина, входящего в состав этой фиксированной комбинации, на показатели ФВД позволит снизить риск нежелательных побочных явлений со стороны бронхолегочной системы, которое может быть вызвано бета-адреноблокатором.

Заключение

У больных ИБС с сопутствующей БА терапия с включением высокоселективного бета-адреноблокатора бисопролола (в виде лекарственного препарата Конкор или фиксированной комбинации Конкор АМ) является высокоэффективной и безопасной.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Верткин А.Л. Коморбидный пациент: руководство для практических врачей. М., 2015: 160 с. [Vertkin A.L. Komorbidnyi patsient: rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachei. M., 2015: 160 s. (In Russ.).]
2. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, et al. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure. *Am J Epidemiol.* 2012;176(11):1014-24.
3. Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М., Артюхов И.П. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2007;2:90-7 [Demko IV, Gordeyeva NV, Petrova MM, Artyukhov IP. Clinic and treatment of bronchial asthma, combined with cardiovascular pathology. *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2007;2:90-7 (In Russ.).]
4. Белан О.В., Кайдашев И.П., Борзых О.А. Особенности факторов риска, системного воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2014;86(3):34-9 [Byelan OV, Kaydashev IP, Borzykh OA. The features of risk factors, systemic inflammation, and endothelial dysfunction in patients with asthma concurrent with coronary heart disease. *Therapeutic Archive.* 2014;86(3):34-9 (In Russ.).]
5. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. *Пульмонология.* 2012;3:5-16 [Bilichenko TN, Chuchalin AG, Son IM. Main outcomes of development of specialized pulmonary medical care in Russian Federation in 2004–2010. *Pul'monologiya.* 2012;(3):5-16 (In Russ.).]
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016; 55 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhial'noi astmy, 2016; 55 s. (In Russ.).]
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2018). – www.ginasthma.org
8. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Кучмин К.Ю. Особенности нарушения сердечного ритма и их лечение дилтиаземом у больных бронхиальной астмой. *Клиническая медицина.* 2001;3:22-6 [Simonenko VB, Boytsov SA, Kuchmin KYu. Features of cardiac arrhythmias and their treatment with diltiazem in patients with bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina.* 2001;3:22-6 (In Russ.).]
9. Рекомендации по лечению стабильной ИБС. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал.* 2014;111(7):7-79 [Recommendations for the treatment of stable coronary artery disease. ESC 2013. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2014;111(7):7-79 (In Russ.).]
10. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации (второй пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008;7(6) Прил. 4 [Diagnosis and treatment of stable angina pectoris: Russian recommendations (second revision). All-Russian Scientific Society of CardioLogists. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2008;7(6) Att 4 (In Russ.).]
11. Долгушева Ю.А., Агапова О.Ю., Зыков К.А., Чазова И.Е. Безопасность применения β -адреномиметиков разной длительности действия

- у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями. *Системные гипертензии*. 2015;(1):65-9 [Dolgusheva YA, Agarova OY, Zykov KA, Chazova IE. Safety of beta-agonists with different duration of action in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive diseases. *Sistemnye gipertenzii*. 2015;1:65-9 (In Russ.)]. doi: 10.1097/01.hjh.0000468833.65460.e1
12. Dahl R. Efficacy of new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Involve. Thorax*. 2010;65:473-9.
 13. Назаров Б.М., Агапова О.Ю., Долгушева Ю.А., Зыков К.А., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность применения селективного β-блокатора бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;4:38-45 [Nazarov BM, Agarova OYu, Dolgusheva YuA, Zykov KA, Chazova IE. Efficacy and safety of the selective β-blocker bi-soprolol in patients with cardiovascular and broncho-obstructive diseases. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2014;4:38-45 (In Russ.)].
 14. Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е. Применение бета-блокаторов у пациентов с бронхиальной обструкцией: новый взгляд. *Лечебное дело*. 2012;(3):21-8 [Melekhov AV, Ryazantseva EE. Beta-Blockers and Bronchial Obstruction: New Approach. *Lechebnoe delo*. 2012;(3):21-8 (In Russ.)].
 15. Short PM, Anderson WJ, Williamson PA, et al. Effects of intravenous and oral β-blockade in persistent asthmatics controlled on inhaled corticosteroids. *Heart*. 2014;100(3):219-23.
 16. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник*. 2015;(1):5-67. [Russian recommendations on the diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;(1):5-67 (In Russ.)].
 17. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

Поступила 13.02.2019