

Антиангинальная терапия стабильной стенокардии при сопутствующей бронхиальной астме

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

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

2. Поликлиника № 3 ГБУЗ НО «Центральная городская больница города Арзамаса», Арзамас, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современности в клинике внутренних болезней является изучение особенностей развития различных заболеваний при их сочетанном течении. По данным ряда исследований последних лет, у больных с бронхиальной астмой (БА) одним из часто встречающихся коморбидных состояний является ишемическая болезнь сердца (ИБС). В настоящее время центральное место в лечении пациентов сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) занимают высокоселективные бета-адреноблокаторы. Вопрос о возможности назначения высокоселективных бета-адреноблокаторов у пациентов ИБС с сопутствующей БА до сих пор является дискуссионным.

ЦЕЛЬ

Сравнить результаты лечения больных стабильной стенокардией с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и сопутствующей бронхиальной астмой (БА) легкого и среднего персистирующего течения антагонистом кальция (АК) верапамилом, кардиоселективным бета-адреноблокатором (БАБ) бисопрололом и комбинированной терапией бисопролола с амлодипином в динамике с постепенной титрацией дозы через 2, 4, 6 недель лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

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. У всех пациентов БА была контролируемая. Каждая группа методом свободного кон-вертирования была поделена на 3 подгруппы по 20 человек в зависимости от используемой схемы антиангинальной терапии: 1 подгруппа пациентов получали бета-адреноблокатор бисопролол, 2 подгруппа – антагонист кальция верапамил, 3 подгруппа – комбинированную терапию бисопролола с амлодипином в виде фиксированной комбинации. Пациентам проводилось поэтапное титрование доз лекарственных препаратов через каждые 2 недели (1 подгруппа пациентов получали бисопролол 2,5 мг - 5 мг - 10 мг; 2 подгруппа - верапамил 240мг - 240мг - 240 мг; 3 подгруппа - бисопролол 2,5 мг, затем комбинированную терапию бисопролола с амлодипином в виде фиксированной комбинации 5+5 мг). Дозы бронхолитических препаратов в течение периода наблюдения за больными не менялись. У всех пациентов проводилось исследование частоты сердечных сокращений (ЧСС), пикфлоуметрия (ПФСВ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), эхокардиография (ЭХОДПКГ), суточное ЭКГ-мониторирование (СМЭКГ), проба с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД). Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью прикладного пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft) и SPSS Statistics 25 (IBM).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На начальном этапе оценивались показатели у больных ИБС с БА легкого персистирующего течения на фоне различных схем антиангинальной терапии. При исследовании ФВД в динамике через 2, 4, 6 недель лечения статистической разницы показателя ОФВ1 в разных подгруппах выявлено не было. Для оценки влияния назначенной терапии на стабильность течения БА, согласно рекомендациям GINA 2020 г., через 3 месяца лечения повторно проведена ФВД. Через 3 месяца лечения, исходя из результатов ФВД, достоверной динамики показателя ОФВ1 во всех трех подгруппах также выявлено не было, что позволило нам судить о безопасности назначенной антиангинальной терапии на течение БА. Во всех трех подгруппах проведена оценка клинического состояния и параметров гемодинамики.

Так, на фоне лечения у пациентов 1 подгруппы к 6 неделе уменьшился прием нитроглицерина с 5,1±1,2 до 0,09±0,06 таблеток в неделю (p=0,001), среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с 5,7±1,08 до 0,9±0,7 в неделю (p=0,001). У пациентов 2 подгруппы потребность в нитроглицерине уменьшилась с 5,8±1,4 до 2,02±0,07 таблеток в неделю (p=0,001), среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с 5,2±1,1 до 2,09±0,23 в неделю (p=0,001). У пациентов 3 подгруппы отмечено снижение приема нитроглицерина с 4,2±1,3 до 0,07±0,03 таблеток в неделю (p=0,001), уменьшение среднего количества приступов стенокардии с 6,21±1,06 до 0,7±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 подгруппе при лечении верапамилом динамика была значительно меньше, по сравнению с другими подгруппами. Обращает внимание, что у пациентов в 1 и 3 подгруппах через 6 недель лечения ЧСС составила соответственно 65,4±4,8 уд/мин (p=0,001 по сравнению с исходным) и 68,6±4,2 уд/мин (p=0,002 по сравнению с исходным), что статистически меньше, чем во 2 подгруппе. Следует отметить, что увеличение дозы бисопролола до 10 мг в 1 подгруппе привело к статистически значимо меньшему показателю ЧСС, чем в 3 подгруппе пациентов, когда использовали комбинированную терапию бисопролола с амлодипином (рисунок 1). По данным СМЭКГ у пациентов всех трех подгрупп выявлено статистически значимое уменьшение как НЖЭ, так и ЖЭ. Так, динамика НЖЭ и ЖЭ через шесть недель терапии во всех трех подгруппах показала значительное уменьшение экстрасистол. У пациентов 1 подгруппы НЖЭ уменьшились с 220,5±10,6 до 182,6±24,4 (p=0,002), у 2 подгруппы НЖЭ исходно 199,9±13,7 снизились до 194,4±16,6 (p=0,054), у 3 подгруппы НЖЭ уменьшились с 196,8±16,5 до 178,6±18,6 (p=0,011). Следует отметить, что при сравнении у 3 подгруппы пациентов, принимающих бисопролол с амлодипином, через 6 недель лечения отмечена статистически значимое различие, по сравнению с пациентами 1 и 2 подгрупп в пользу значимого снижения и ЖЭ (p=0,023).

По результатам сравнительного анализа показателя СрДЛА при ЭХОДКГ у пациентов ИБС в сочетании с БА легкого персистирующего течения выявлено, что во всех подгруппах на фоне лечения происходит его снижение, однако, у пациентов 3 подгруппы отмечается более выраженная положительная динамика (p=0,016), что, вероятнее всего, связано с тем, что входящий в состав терапии АК амлодипин обладает дополнительными плейотропными эффектами, а имен-но, положительно влияет на гемодинамику малого круга кровообращения, а значит косвенно и на течение самой БА. На фоне лечения также оценивали функцию эндотелия с помощью пробы с ЭЗВД (рисунок 2). Показатель ΔЭЗВД в 1 подгруппе составил 1,2±1,1% величины по отношению к исходному значению, во 2 подгруппе – 0,6±0,3%, в 3 подгруппе – 1,5±1,4% от исходного (p=0,02). Таким образом, также, как и при оценке СрДЛА, наибольшая положительная динамика ЭЗВД выявлена у пациентов 3 подгруппы, что, в очередной раз, позволяет предположить наличие дополнительного вазодилатирующего действия у АК амлодипина.

По данным исследования результаты сравнительного анализа показателей ФВД у больных ИБС в сочетании с БА среднего персистирующего течения позволил выявить ряд особенностей. При исследовании ФВД на фоне лечения в 1 подгруппе пациентов, принимающих бисопролол, к шестой недели лечения на дозе бисопролола 10 мг произошло статистически значимое снижение ОФВ1 (p=0,022), потребовавшее отмены препарата в данной дозе. Во 2 и 3 подгруппах на фоне лечения статистически значимых различий выявлено не было. Для оценки безопасности назначенной антиангинальной терапии на течение БА, через 3 месяца лечения повторно проведена ФВД. Отсутствие отрицательной динамики показателя ОФВ1 позволило нам судить о безопасности назначенной антиангинальной терапии на течение БА.

Таким образом, несмотря на высокую кардиоселективность бета-адреноблокатора бисопролола, он в дозе 10 мг у пациентов со стабильной стенокардией с сопутствующей БА среднего персистирующего течения может оказывать негативное влияние на бронхиальную проходимость, а значит применять бисопролол у этой категории пациентов следует лишь в дозе до 5 мг в сутки.

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

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 подгруппе пациентов, принимающих верапамил, динамика была значительно меньше (рисунок 3). По данным СМЭКГ у пациентов всех трех подгрупп уменьшилось количество разного рода аритмий. Так, динамика НЖЭ и ЖЭ через шесть недель терапии во всех трех подгруппах показала значительное уменьшение экстрасистол. У пациентов 1 подгруппы НЖЭ уменьшились с 261,1±12,6 до 196,2±11,4 (p=0,002), у 2 подгруппы НЖЭ исходно 294,4±11,7 снизились до 242,1±13,6 (p=0,042), у 3 подгруппы НЖЭ уменьшились с 249,2±14,3 до 214,6±16,6 (p=0,002). Следует отметить, что при сравнении у 3 подгруппы пациентов, принимающих бисопролол с амлодипином, через 6 недель лечения отмечена статистически значимое различие, по сравнению с пациентами 1 и 2 подгрупп в пользу значимого снижения и ЖЭ (p=0,002).

Отмечена положительная динамика СрДЛА на фоне терапии, особенно у больных, принимающих комбинацию бисопролола с амлодипином (p=0,028). По результатам проведения пробы с ЭЗВД у пациентов исследуемых групп выявлено наибольшее положительное влияние на сосудистую стенку у пациентов 3 подгруппы, принимающих комбинацию бисопролола с амлодипином, по сравнению с пациентами, принимающих бисопролол и верапамил (рисунок 4). Показатель ΔЭЗВД в 1 подгруппе составил 1,1±1,0%, по отношению к исходному значению, во 2 подгруппе – 0,4±0,2%, в 3 подгруппе – 1,6±1,2 % от исходного (p=0,04).

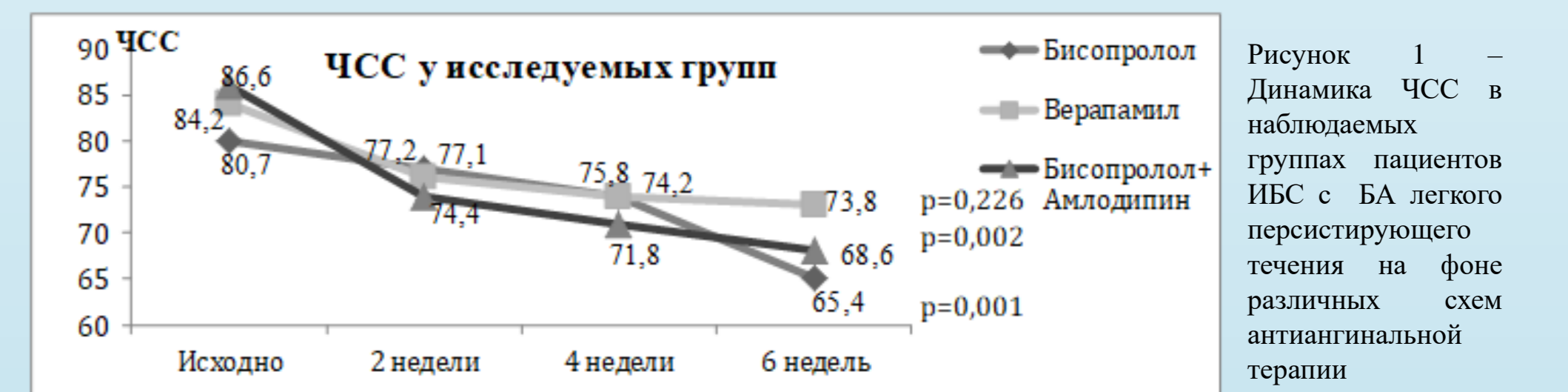


Рисунок 3 – Динамика ЧСС в наблюдаемых группах пациентов ИБС с БА среднего персистирующего течения на фоне различной антиангинальной терапии

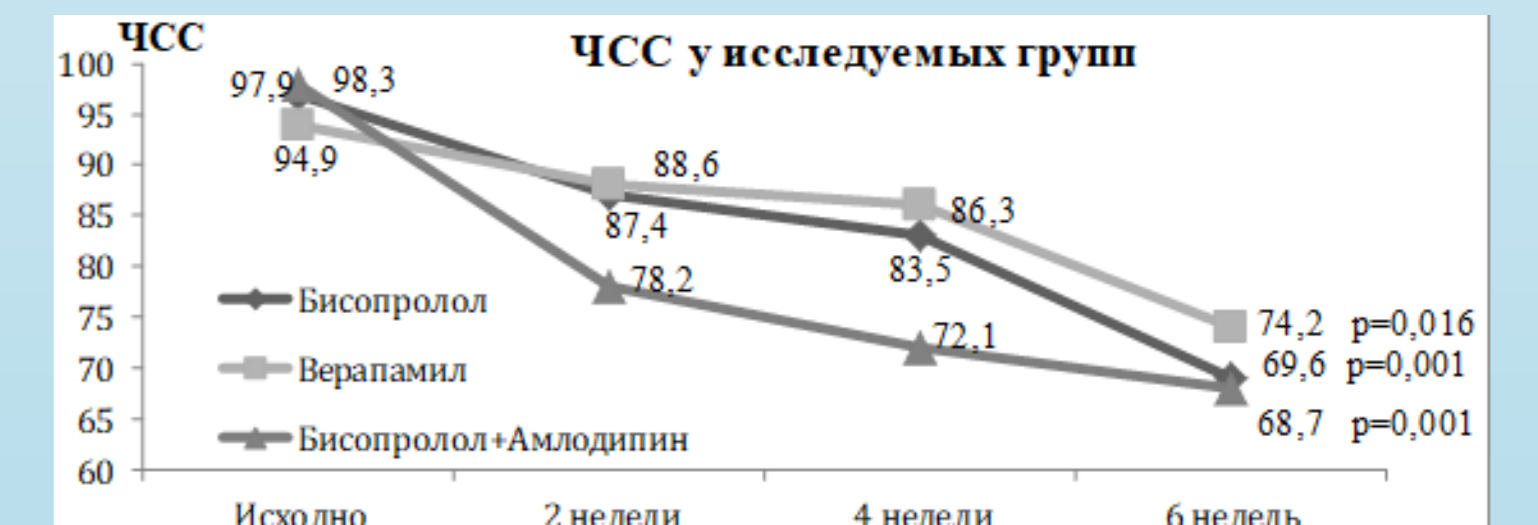


Рисунок 2 – Динамика ЭЗВД в наблюдаемых группах пациентов ИБС с БА легкого персистирующего течения на фоне различных схем антиангинальной терапии

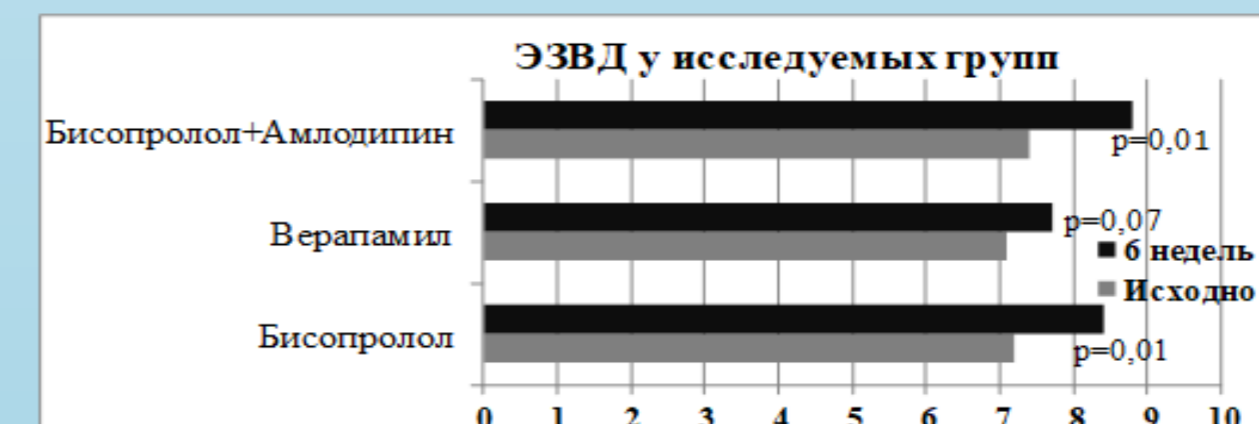


Рисунок 4 – Динамика ЭЗВД в наблюдаемых группах пациентов ИБС с БА среднего персистирующего течения на фоне различных схем антиангинальной терапии



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больным ХСНсФВ с БА легкого персистирующего течения возможно использование БАБ бисопролола с титрацией дозы каждые две недели от 2,5 до 10 мг или назначение комбинированной терапии БАБ бисопрололом с АК амлодипином. При БА среднего персистирующего течения 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.