

# Место дилтиазема в лечении больных стабильной стенокардией при сопутствующей бронхиальной астме

Н.Ю. Григорьева<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6795-7884>, grigoreva28@mail.ru

К.С. Колосова, <https://orcid.org/0000-0003-2586-0982>, ksunay@yandex.ru

Д.В. Соловьева, <https://orcid.org/0000-0001-5695-0433>, dsolow52@yandex.ru

Е.И. Блохина, <https://orcid.org/0000-0001-8234-3151>, ekatigorblokh@yandex.ru

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского; 603950, Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23

## Резюме

**Введение.** При лечении стабильной стенокардии у больных с сопутствующей бронхиальной астмой (БА) возможно негативное влияние ряда лекарственных препаратов на бронхолегочную систему. Дилтиазем может быть препаратом выбора, когда требуется антиангинальная терапия с пульсурежающим эффектом, но бета-блокаторы противопоказаны.

**Цель** – сравнить антиангинальный, пульсурежающий и вазопротективный эффекты антагониста кальция (АК) дилтиазема, антагониста кальция верапамила и кардиоселективного бета-адреноблокатора (БАБ) бисопролола при лечении больных стабильной стенокардией (СС) с сопутствующей БА.

**Материалы и методы.** В исследование включено 60 больных стабильной стенокардией II–III ФК с сопутствующей БА легкого или среднего персистирующего течения. Пациенты поделены на три группы по 20 человек в зависимости от назначаемого антиангинального препарата: группа 1 получала бета-адреноблокатор бисопролол, группа 2 – антагонист кальция верапамил, группа 3 – антагонист кальция дилтиазем. Всем больным проведено исходно и через 2, 4, 6 нед. лечения кардиография (ЭхоДПКГ), функция внешнего дыхания (ФВД), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

**Результаты.** У пациентов всех групп при исследовании ФВД в динамике через 6 нед. лечения отрицательной динамики показателя ОФВ1 выявлено не было. Обращало внимание статистически значимое увеличение ОФВ1 через 6 нед. лечения у больных 3-й группы, получающих дилтиазем ( $p = 0,032$ ). На фоне лечения произошло статистически значимое снижение ЧСС во всех трех группах, однако во 2-й группе при лечении верапамилом динамика была значительно меньше. Анализ СрДЛА больных показал, что во всех группах через 6 нед. лечения происходит его снижение, однако достоверная динамика отмечается лишь в 3-й группе. При проведении пробы с ЭЗВД через 6 нед. лечения выявлена положительная динамика, при этом статистически значимое увеличение показателя регистрировалось у пациентов 1-й и 3-й групп.

**Выводы.** При лечении больных стабильной стенокардией с БА легкого и среднего персистирующего течения вне обострения антиангинальная терапия антагонистом кальция дилтиаземом обладает выраженным антиангинальным, пульсурежающим действием, оказывает вазопротективное действие на сосуды малого и большого кругов кровообращения, улучшает показатели бронхиальной проходимости.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, недигидропиридиновые антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, бисопролол, дилтиазем, верапамил

**Для цитирования:** Григорьева Н.Ю., Колосова К.С., Соловьева Д.В., Блохина Е.И. Место дилтиазема в лечении больных стабильной стенокардией при сопутствующей бронхиальной астме. *Медицинский совет.* 2022;16(17):92–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-92-99>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The place of diltiazem in the treatment of patients with stable angina in concomitant bronchial asthma

Natalia U. Grigorieva<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6795-7884>, grigoreva28@mail.ru

Ksenia S. Kolosova, <https://orcid.org/0000-0003-2586-0982>, ksunay@yandex.ru

Daria V. Soloveva, <https://orcid.org/0000-0001-5695-0433>, dsolow52@yandex.ru

Ekaterina I. Blokhina, <https://orcid.org/0000-0001-8234-3151>, ekatigorblokh@yandex.ru

National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia

## Abstract

**Introduction.** In the treatment of stable angina in patients with concomitant bronchial asthma (BA), the bronchopulmonary system may be adversely affected by a number of drugs. Diltiazem may be the drug of choice when antianginal therapy with a pulse-slowing effect is required, but  $\beta$ -blockers are contraindicated.

**Aim of the study.** To compare the antianginal, pulse-slowing and vasoprotective effects of the calcium antagonist (CA) diltiazem, the calcium antagonist verapamil and the cardioselective beta-adrenoblocker (BAB) bisoprolol in the treatment of stable angina (SA) patients with concomitant BA.

**Materials and methods.** The study included 60 patients with stable angina II-III FC with concomitant mild or moderate persistent BA. The patients were divided into three groups of 20 patients depending on antianginal drugs: Group 1 received beta-adrenoblocker bisoprolol, Group 2 – calcium antagonist verapamil, Group 3 – calcium antagonist diltiazem. All patients underwent cardiography (Doppler EchoCG), external respiration function (ERF), endothelium-dependent vasodilation (EDVD) study at baseline and after 2, 4, 6 weeks of treatment.

**Results.** No negative dynamics of FEV1 was found in patients of all groups during the study of ERF after 6 weeks of treatment. There was a statistically significant increase in FEV1 after 6 weeks of treatment in group 3 patients receiving diltiazem ( $p = 0.032$ ). There was a statistically significant decrease in HR in all three groups during treatment, but in group 2 the dynamics were significantly lower when treated with verapamil. Analysis of mPAP of patients showed that it decreased in all groups after 6 weeks of treatment, but significant dynamics was noted only in Group 3. EDVD test after 6 weeks of treatment revealed positive dynamics, with a statistically significant increase in the index registered in patients of groups 1 and 3.

**Conclusions.** In treatment of patients with stable angina with mild and intermediate persistent disease without exacerbation, antianginal therapy with the calcium antagonist diltiazem has marked antianginal, pulse-slowing action, has vasoprotective effect on the small and large circulatory vessels, improves the parameters of bronchial permeability.

**Keywords:** coronary heart disease, antianginal therapy, non-dihydropyridine calcium antagonists, beta-adrenoblockers, bisoprolol, diltiazem, verapamil

**For citation:** Grigorieva N.Yu., Kolosova K.S., Soloveva D.V., Blokhina Y.I. The place of diltiazem in the treatment of patients with stable angina in concomitant bronchial asthma. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-92-99>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В современном мире все чаще встречаются пациенты, которые на определенном этапе жизни имеют сразу несколько заболеваний, что, безусловно, оказывает влияние как на течение коморбидных заболеваний, так и на их лечение. Сложным с клинической точки зрения является наличие у одного больного ишемической болезни сердца (ИБС) и бронхиальной астмы (БА). 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, которая встречается в 37,9% случаев, и ИБС – в 16,7% случаев [2].

При лечении ИБС у больных с сопутствующей 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 бета-адреноблокаторов (БАБ), назначаемых с целью получения антиангинального и противоаритмического эффекта, у больных ИБС в сочетании с БА негативно влияет на бронхиальную проходимость, поэтому их применение противопоказано или нежелательно [4, 5]. Неоднозначен и сложен вопрос об использовании высокоселективных бета-адреноблокаторов при БА [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]. Вместе с тем хорошо известно, что селективность может теряться при назначении больших доз. Ряд больных БА могут демонстрировать непереносимость БАБ, назначение которых само по себе может вызывать

бронхообструктивный синдром. Сложен вопрос клинической интерпретации причины бронхообструкции при назначении БАБ пациенту с БА, которая может быть спровоцирована, с одной стороны, приемом БАБ, а с другой стороны, это может быть потеря контроля над симптомами астмы или даже обострение вследствие вариабельного течения болезни. Таким образом, несмотря на доказательства того, что при нетяжелых формах БА возможно использование низких доз БАБ, остается много вопросов о тактике их использования.

Хорошо известные свойства антагонистов кальция, такие как лечение гипоксической периферической вазоконстрикции, коррекция нарушений легочной гемодинамики, уменьшение гиперсекреции слизи и воспаления в бронхах, релаксация гладкой мускулатуры бронхов, антиоксидантные и антиагрегантные свойства, позволяют нередко считать их препаратами выбора в лечении ИБС у больных с хроническими бронхообструктивными заболеваниями. Кроме того, хроническая гипоксия, а также прием пациентами неселективных бета2-агонистов способствуют развитию различного рода аритмий. Синусовая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, а также постоянная форма фибрилляции предсердий нередко являются первым и единственным проявлением ИБС у больных БА, которое требует назначения своевременной ритмурежающей терапии при одновременной безопасности для бронхолегочной системы. Этими свойствами, безусловно, обладают антагонисты кальция, такие как верапамил и дилтиазем, что указано, в частности, в Российских клинических рекомендациях по фибрилляции предсердий 2020 г. [10]. Установлено, что использование дилтиазема в комплексной терапии пациентов с бронхообструктивными заболеваниями сопровождается достоверным

повышением сатурации крови кислородом, уменьшением выраженности одышки по Боргу и увеличением пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, снижением потребности в бета2-агонистах короткого действия в дневное и ночное время суток как средствах скорой помощи. Таким образом, включение дилтиазема в схему лечения пациентов улучшает гемодинамический профиль, снижает риск развития желудочковых нарушений ритма сердца, уменьшает количество наджелудочковых экстрасистол и нормализует среднее давление в легочной артерии. Дилтиазем может быть препаратом выбора как раз в тех случаях, когда требуется пульсурежающая терапия, но бета2-блокаторы противопоказаны (неконтролируемая и тяжелая бронхиальная астма, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)). Причем в отличие от верапамила дилтиазем не вызывает резкой кардиодепрессии, а в отличие от препаратов дигидропиридинового ряда – активации симпатической нервной системы. В связи с этим для многих пациентов, которым нужна пульсурежающая терапия, особенно имеющих склонность к запорам (побочный эффект верапамила), препаратом выбора является дилтиазем.

Сопутствующая патология нередко требует модификации антиангинальной терапии у пожилых больных. Данные последних лет свидетельствуют о том, что лекарства с антихолинергическим эффектом, в т. ч. бета-блокаторы, увеличивают риск развития деменции и связаны с повышенным риском падения у пожилых людей [11]. Кроме того, жесткость сосудистой стенки, увеличивающаяся с возрастом, приводит к повышению пульсового АД и, как следствие, вариабельности ритма сердца. Уникальными лекарственными препаратами, снижающими высокую вариабельность, являются антагонисты кальция [12].

Таким образом, однозначного мнения об эффективности и вместе с тем безопасной антиангинальной терапии больных ИБС с сопутствующей БА в настоящее время не существует. В связи с этим предпринято данное исследование, **цель** которого – сравнить антиангинальный, пульсурежающий и вазопротективный эффект антагониста кальция дилтиазема, антагониста кальция верапамила и кардиоселективного бета-адреноблокатора бисопролола при лечении больных стабильной стенокардией (СС) с сопутствующей бронхиальной астмой легкого и среднего персистирующего течения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 60 больных, имеющих хроническую форму ишемической болезни сердца – стабильную стенокардию II–III ФК. Все пациенты в качестве сопутствующей патологии имели БА легкого или среднего персистирующего течения, контролируемую, вне обострения. После прохождения скрининга и проверки соответствия критериям включения и невключения испытуемые были случайно распределены на три группы по 20 человек каждая в зависимости от назначаемого антиангинального препарата: первая группа получала бета-адреноблокатор бисопролол, 2-я – антагонист каль-

ция верапамил, 3-я – антагонист кальция дилтиазем. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с хроническими формами ИБС, пациентам проводилось поэтапное титрование доз лекарственных препаратов через каждые 2 нед. (пациенты 1-й группы получали бисопролол 2,5–5–5 мг; 2-й – верапамил 120–240–240 мг; 3-й – дилтиазем 180–270–360 мг) [12–15]. Критерием достижения оптимальной дозы лекарственного препарата была целевая ЧСС < 70 уд/мин [12, 13, 15]. У всех пациентов 1-й и 3-й групп через 6 нед. лечения удалось достичь данного уровня ЧСС (65,4 [64,8; 68,2] и 67,6 [66,1; 69,1] соответственно), тогда как у пациентов 2-й группы средняя ЧСС составила 73,8 [70,6; 74,2], однако дальнейшая титрация дозы препарата была невозможна, т. к. достигла максимальной терапевтической у данного лекарственного препарата. Больные продолжали прием назначенной ранее терапии: нитраты по требованию для купирования приступов стенокардии, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), дезагреганты, статины, бета2-агонисты длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды. Дозы бронхолитических препаратов в течение периода наблюдения за больными не менялись. У ряда больных потребовалось снижение дозы ингибиторов АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II из-за вызванного антиангинальной терапией чрезмерного снижения артериального давления.

Все больные соответствовали следующим критериям включения: мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет; ИБС, стабильная стенокардия II и III ФК; БА легкой и средней степени тяжести вне обострения, контролируемая, пациенты с ЧСС > 70 уд/мин на момент включения в исследование.

Также были разработаны критерии невключения 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 мес. до включения в исследование; сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса и выше 3-го ФК; дыхательная недостаточность (ДН) выше 2-й степени по шкале одышки mMRS; неконтролируемая артериальная гипертензия с цифрами артериального давления выше 180/100 мм рт. ст. на момент включения в исследование; островоспалительные, онкологические заболевания.

Всем больным проводилось полное клинико-инструментальное обследование в динамике исходно и через 2, 4, 6 нед. лечения, а именно: офисное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), эхокардиография (ЭхоДПКГ) с измерением среднего давления легочной артерии (СрДЛА), функция внешнего дыхания (ФВД), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). В течение первых шести дней после назначенной терапии пациентам дважды в день проводили пикфлоуметрию.

Диагноз «ИБС» устанавливался в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями «Стабильная ишеми-

ческая болезнь сердца» 2013, 2020 гг. Селективная коронарография проведена у 74,2% больных. Критериями эффективности антиангинальной терапии считали: уменьшение количества приступов стенокардии за 1 нед.; уменьшение приема таблеток нитроглицерина за 1 нед. Диагноз «БА» выставляли в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016, 2019 гг. При оценке тяжести БА руководствовались рекомендациями международной программы GINA 2019, 2020 гг. Наличие или отсутствие контроля БА осуществляли с помощью вопросника ACQ-5 ( $<0,75$ ) (GINA, 2019 г.). Диагноз «БА легкого и среднего персистирующего течения» устанавливался на основании классификации БА по степени тяжести согласно GINA 2019 г., степень одышки оценивалась по шкале mMRS. Все пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля, где фиксировали показатели АД, ЧСС, ПСВ, а также нежелательные побочные явления.

Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью прикладного пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft) и SPSS Statistics 25 (IBM). Нормальность распределения анализируемых показателей определялась критерием Шапиро – Уилка. При распределении отличным от нормального результаты представлялись в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p; 75p]). Статистическую значимость различий трех групп определяли по критерию Краскела – Уоллиса. В дальнейшем о различиях между группами попарно судили по U-критерию Манна – Уитни. Сравнение групп по качественному бинарному признаку производили с помощью вычисления относительных частот, статистическую значимость определяли с помощью хи-квадрата Пирсона, если ожидаемые частоты были меньше 5, то  $p$  определяли с помощью точного теста Фишера. При множественных сравнениях долей применялась поправка Бонферони для корректировки уровня значимости. Априорный уровень значимости альфа (ошибку первого рода) для всех проверок статистических гипотез принимали равной 0,05. Значения показателя  $p$  менее 0,001 указаны как  $p < 0,001$ .

Одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Протокол №15 от 26.10.2020).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 60 наблюдаемых пациентов мужчин было 27 (45%), женщин – 33 (55%). Средний возраст составлял 62 (58; 64) года. Сопутствующая патология была представлена артериальной гипертензией (АГ) у 60 пациентов (100%), сахарным диабетом (СД) 2-го типа – у 9 пациентов (15%), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) – у 16 больных (26,6%) (табл. 1).

Исходно у пациентов 1-й группы, принимающих бисопролол, пиковая скорость выдоха (ПСВ) составила  $340,4 \pm 33,2$  л/мин, к шестому дню лечения –  $347,12 \pm 8,6$  л/мин ( $p = 0,064$ ). Во 2-й группе пациентов, принимающих верапамил, исходно ПСВ показывала

$333,6 \pm 42,4$  л/мин, через шесть дней лечения –  $348,6 \pm 12,2$  л/мин ( $p = 0,652$ ). В 3-й группе пациентов, принимающих дилтиазем, исходно ПСВ составила  $336,6 \pm 11,4$  л/мин, через шесть дней –  $356,4 \pm 11,8$  л/мин ( $p = 0,048$ ), что говорит о пусть и незначительной, но достоверной положительной динамике данного показателя, что может быть связано с благоприятным действием дилтиазема на показатели бронхиальной проходимости. Этот факт подтверждается и данными ФВД. При исследовании ФВД в динамике через 2, 4, 6 нед. лечения статистической разницы показателя ОФВ1 в 1-й и 2-й группах выявлено не было. У пациентов 3-й группы через 6 нед. лечения отмечалось статистически значимое увеличение показателя ОФВ1 ( $p = 0,043$ ) (табл. 2, рис. 1). Таким образом, у пациентов с ИБС с сопутствующей БА во всех группах препараты не оказывали негативного влияния как на ПСВ в первые дни лечения, так и на показатели ФВД, прежде всего ОФВ1, что отражает отсутствие отрицательного воздействия назначенной лекарственной терапии на бронхиальную проходимость, а значит, ее безопасность, что особенно важно для пациентов 1-й группы, получающих бисопролол. Наше исследование показало, с одной стороны, безопасность использования высокоселективного БАБ бисопролола в дозе не более 5 мг/сут у больных СС с сопутствующей БА нетяжелого течения вне обострения, а с другой стороны, выявило положительное влияние АК дилтиазема на бронхиальную проходимость, что можно объяснить механизмом действия данного препарата, в ходе которого достигается релаксация гладкой мускулатуры бронхов.

Во всех трех группах проведена оценка клинического состояния и параметров гемодинамики.

Так, на фоне лечения у пациентов 1-й группы к 6-й нед. уменьшился прием нитроглицерина с  $5,1 \pm 1,2$  до  $0,09 \pm 0,06$  табл/нед ( $p = 0,001$ ), среднее количество

● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов со стабильной стенокардией на фоне сопутствующей бронхиальной астмы, включенных в исследование ( $n = 60$ )

● **Table 1.** General characteristics of patients with stable angina pectoris with concomitant bronchial asthma included in the study ( $n = 60$ )

Показатель	Значение
Мужчины, абс. (% в группе)	27 (45%)
Женщины, абс. (% в группе)	33 (55%)
Средний возраст, лет	62,9 [58; 64]
Длительность ИБС, лет	18,2 [17,0; 19,5]
Длительность БА, лет	23,4 [21,1; 24,8]
СС II ФК, абс. (% в группе)	26 (43,4%)
СС III ФК, абс. (% в группе)	34 (56,6%)
АГ, абс. (% в группе)	60 (100%)
ЧСС, уд/мин	87,2 [94; 82]
ОФВ1, % д. в.	78,3 [74; 82]

● **Таблица 2.** Характеристика основных гемодинамических показателей и объема форсированного выдоха за одну секунду через 6 нед. лечения различными видами антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией с сопутствующей бронхиальной астмой

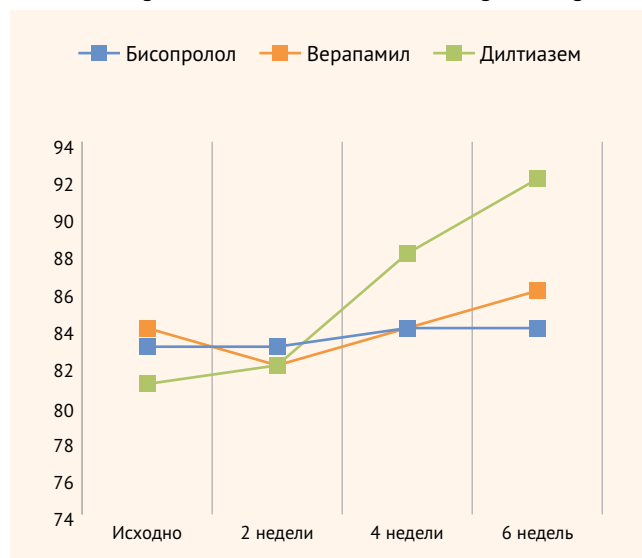
● **Table 2.** Characteristics of basic hemodynamic indices and forced expiratory volume in one second after 6 weeks of treatment with different types of antianginal therapy in patients with stable angina pectoris with concomitant bronchial asthma

Показатель	Группа 1 бисопролол 5 мг	Группа 2 верапамил 240 мг	Группа 3 дилтиазем 360 мг	р-значения
ОФВ1, %	84,4 [82,6; 86,1]	86,2 [84,1; 87,8]	92,8 [84,8; 96,2]	p = 0,04 p1-3 = 0,003 p1-2 = 0,01 p2-3 = 0,01
ЧСС, уд/мин	65,4 [64,8; 68,2]	73,8 [70,6; 74,2]	67,6 [66,1; 69,1]	p mg < 0,001 p1-3 = 0,001 p1-2 = 0,001 p2-3 = 0,001
СрдЛА, мм рт. ст.	19,6 [18,6; 21,4]	21,3 [19,6; 22,3]	16,5 [14,4; 20,8]	p mg < 0,001 p1-3 = 0,001 p1-2 = 0,001 p2-3 = 0,001
ЭЗВД, %	8,42 [8,1; 8,8]	7,78 [7,2; 8,1]	9,06 [8,9; 9,4]	p mg = 0,002 p1-3 = 0,001 p1-2 = 0,001 p2-3 = 0,001

Примечание. Критерий Краскела – Уоллиса.

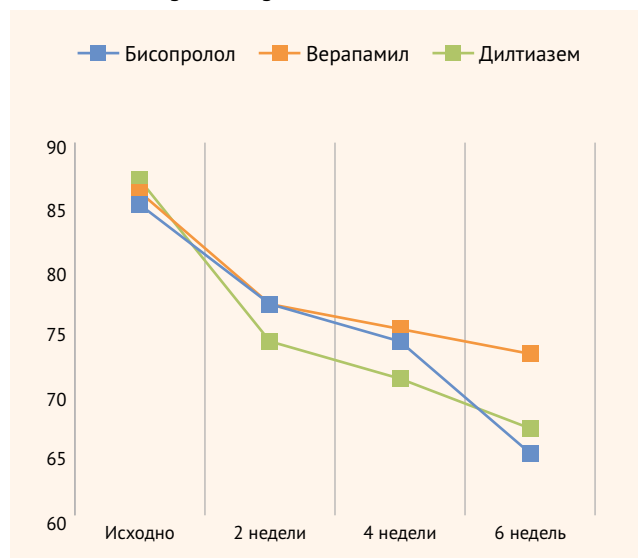
● **Рисунок 1.** Динамика показателя объема форсированного выдоха за одну секунду на фоне лечения различными антиангинальными препаратами

● **Figure 1.** Dynamics of forced expiratory volume in one second during treatment with different antianginal drugs



● **Рисунок 2.** Динамика показателя частоты сердечных сокращений на фоне лечения различными антиангинальными препаратами

● **Figure 2.** Changes in heart rate during treatment with different antianginal drugs



приступов стенокардии уменьшилось с  $5,7 \pm 1,08$  до  $0,9 \pm 0,7$  в неделю ( $p = 0,001$ ). У пациентов 2-й группы потребность в нитроглицерине уменьшилась с  $5,8 \pm 1,4$  до  $2,02 \pm 0,07$  табл/нед ( $p = 0,001$ ), 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 группы отмечено снижение приема нитроглицерина с  $5,2 \pm 1,3$  до  $0,06 \pm 0,03$  табл/нед ( $p = 0,001$ ), уменьшение среднего количества приступов стенокардии с  $8,21 \pm 2,06$  до  $1,1 \pm 0,47$  ( $p = 0,001$ ) соответственно.

Произошло статистически значимое снижение ЧСС у пациентов во всех трех группах, однако во 2-й при лечении верапамилом положительная динамика была значительно менее выражена по сравнению с другими группами. Обращает внимание, что в 1-й группе пациентов через 6 нед. лечения ЧСС составила  $65,4 \pm 4,8$  уд/мин ( $p = 0,001$  по сравнению с исходным), что статистически меньше, чем во 2-й и 3-й (табл. 2, рис. 2).

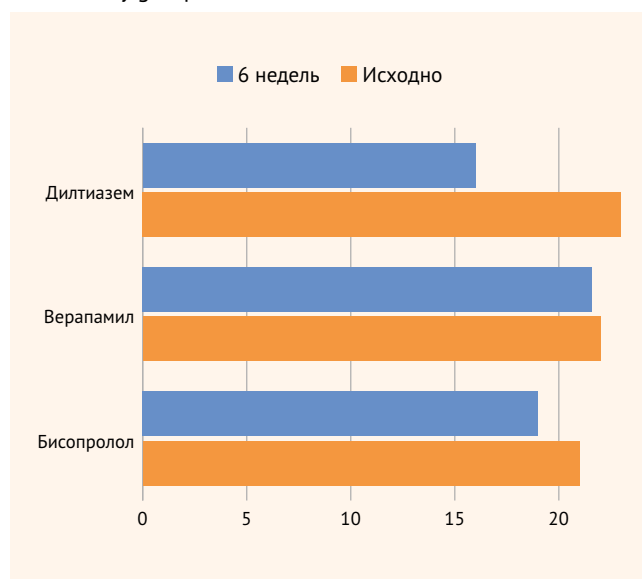
По результатам сравнительного анализа показателя СрдЛА при ЭхоДПКГ у больных ИБС с сопутствующей БА



выявлено следующее. В 1-й группе испытуемых, 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 группе лиц, принимающих верапамил, СрДЛА снизилось с  $22,20 \pm 2,29$  до  $21,03 \pm 3,5$  мм рт. ст.; в 3-й группе больных, принимающих дилтиазем, к шестой неделе СрДЛА снизилось с  $23,53 \pm 1,88$  до  $16,5 \pm 5,87$  мм рт. ст. ( $p = 0,023$ ) (табл. 2, рис. 3). Анализ СрДЛА больных показал, что во всех группах на фоне лечения происходит его снижение, однако в 3-й группе пациентов отмечается более выраженная положительная динамика, что, вероятнее всего, связано с тем, что АК дилтиазем обладает дополни-

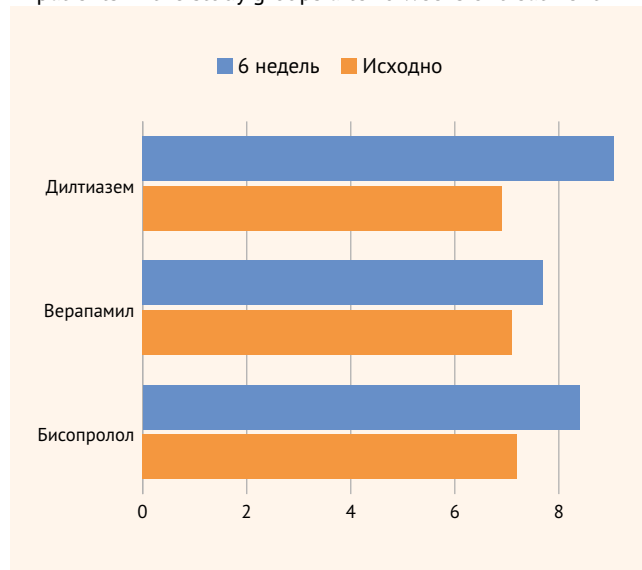
● **Рисунок 3.** Изменение среднего давления легочной артерии у пациентов исследуемых групп через 6 нед. лечения

● **Figure 3.** Change in mean pulmonary artery pressure in the study groups after 6 weeks of treatment



● **Рисунок 4.** Изменение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов исследуемых групп через 6 нед. лечения

● **Figure 4.** Change in endothelium-dependent vasodilation in patients in the study groups after 6 weeks of treatment



тельными плейотропными эффектами, а именно положительно влияет на гемодинамику малого круга кровообращения, а значит, косвенно и на течение самой БА (табл. 2).

У пациентов на фоне лечения также оценивали функцию эндотелия с помощью пробы с ЭЗВД. Исходно ЭЗВД в 1-й группе лиц, принимающих бисопролол, составила  $7,24 \pm 1,6\%$ , в 2-й, принимающих верапамил, –  $7,12 \pm 1,06\%$ , в 3-й, принимающих дилтиазем, –  $6,92 \pm 1,21\%$ . При оценке ЭЗВД у пациентов 1-й группы увеличение диаметра плечевой артерии после ее декомпрессии произошло до  $8,42 \pm 1,22\%$  ( $p = 0,001$ ); у 2-й группы – до  $7,78 \pm 2,28\%$  ( $p = 0,07$ ); у 3-й – до  $9,06 \pm 1,31\%$  ( $p = 0,001$ ) (табл. 2, рис. 4). Показатель  $\Delta$ ЭЗВД в группе 1 составил  $1,2 \pm 1,1\%$  величины по отношению к исходному значению, во 2-й группе –  $0,6 \pm 0,3\%$ , в 3-й группе –  $2,14 \pm 1,4\%$  от исходного ( $p = 0,02$ ). Таким образом, так же как и при оценке СрДЛА, наибольшая положительная динамика ЭЗВД выявлена у пациентов группы 3, что в очередной раз позволяет предположить наличие дополнительного вазопротективного действия у АК дилтиазема.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целями лекарственного лечения пациентов с хроническими формами ИБС являются уменьшение симптомов стенокардии и стресс-индуцированной ишемии, а также предотвращение осложнений. Терапия должна подбираться индивидуально для каждого пациента [11, 13, 14]. Причем первоначальный выбор антиангинального препарата зависит от клинического фенотипа каждого конкретного пациента. Бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов рекомендуются в качестве препаратов первой линии терапии [15, 16]. Кроме того, результаты метаанализа 46 исследований и 71 сравнительного анализа подтвердили в качестве первой линии терапии назначение комбинации БАБ и антагониста кальция (АК) [17]. Тот же метаанализ показал, что несколько антиишемических препаратов второго ряда (нитраты пролонгированного действия, ранолазин, триметазидин и в меньшей степени ивабрадин) могут оказаться полезными в сочетании с БАБ или АК. Исследования демонстрируют у больных хроническими формами ИБС при использовании дилтиазема повышение толерантности к физическим нагрузкам за счет вазодилатирующего действия коронарных артерий, что приводит к снижению ЧСС и системного АД при выполнении субмаксимальных и максимальных нагрузок. Хорошо известно, что риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий выше в утренние часы, и вполне закономерно встает вопрос о времени и частоте использования дилтиазема. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили эффективность и безопасность дилтиазема один раз в день при приеме в 22:00 или 8:00 [18]. Было показано, что при вечернем приеме дилтиазема у больных стабильной стенокардией увеличивалась толерантность к физическим нагрузкам по сравнению с плацебо, тогда как при утреннем приеме не было отличий по сравнению

с плацебо. Авторы пришли к выводу, что дилтиазем, принимаемый в вечернее время, значительно увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией в течение 24 ч с наибольшей эффективностью утром с 7 до 11 ч, что является самым высоким периодом сердечно-сосудистого риска. Кроме того, дилтиазем был безопасен и хорошо переносился.

Таким образом, в последних клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронических форм ИБС в качестве препаратов первой линии для снижения частоты стенокардии и улучшения толерантности к физической нагрузке у пациентов остаются БАБ и АК, причем выбор между этими двумя классами лекарственных препаратов будет делаться исходя из индивидуальных характеристик пациента, одними из которых являются возраст пациента и наличие у него сопутствующих заболеваний, а также конкретной клинической ситуации.

Наше исследование продемонстрировало варианты назначения антиангинальной терапии пациентам с СС с сопутствующей БА. Кроме традиционно используемых в клинической практике АК верапамила и дилтиазема, показана возможность использования бета-адреноблокатора бисопролола. На наш взгляд, назначение бета-адреноблокаторов 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 бета-адреноблокаторов больному с БА следует помнить о том, что вероятность развития бронхообструкции тем меньше, чем выше селективность применяемого бета-адреноблокатора и меньше используемая доза.

Начинать лечение таких пациентов следует с низких доз бета-адреноблокаторов, подбирая их методом медленной титрации. В реальной клинической практике такие условия очень часто недостижимы, что диктует необходимость использования более безопасных с точки зрения влияния на БА антиангинальных препаратов.

По нашим данным, терапия АК верапамилом и дилтиаземом не приводит к ухудшению бронхиальной проходимости и вместе с тем обладает антиангинальным действием. Однако только при лечении АК дилтиаземом реализуются 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.

## ВЫВОДЫ

При лечении больных стабильной стенокардией с БА легкого и среднего персистирующего течения вне обострения антиангинальная терапия антагонистом кальция дилтиаземом имеет ряд преимуществ по сравнению с терапией антагонистом кальция верапамилом и бета-адреноблокатором бисопрололом, а именно: обладает выраженным антиангинальным, пульсурежающим действием, оказывает вазопротективное действие на сосуды малого и большого кругов кровообращения, улучшает показатели бронхиальной проходимости.

Поступила / Received 15.08.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2022  
Принята в печать / Accepted 01.09.2022

## Список литературы / References

- Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G., Cricelli C., Romeo F., Matera M.G., Rogliani P. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med.* 2012;106(2):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.021>.
- Steppuhn H., Langen U., Keil T., Scheidt-Nave C. Chronic disease co-morbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults: results of the national telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009 and 2010. *Prim Care Respir J.* 2014;23(1):22–29. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2013.00107>.
- Girodet P.O., Dournes G., Thumerel M., Begueret H., Dos Santos P., Ozier A. et al. Calcium channel blocker reduces airway remodeling in severe asthma. A proof-of-concept study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(8):876–883. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1874OC>.
- Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D., Bacharier L.B., Becker A., Brusselle G. et al. *Global strategy for asthma management and prevention (Update 2019)*. 2019. 199 p. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
- Graudins A., Lee H.M., Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):453–461. <https://doi.org/10.1111/bcp.12763>.
- Kotecha D., Flather M.D., Altman D.G., Holmes J., Rosano G., Wikstrand J. et al.; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(24):2885–2896. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.001>.
- García-Araújo A.S., Pires Di Lorenzo V.A., Labadessa I.G., Jürgensen S.P., Di Thommazo-Luporini L., Garbim C.L., Borghi-Silva A. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. *J Asthma.* 2015;52(3):246–253. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.957765>.
- Morales D.R., Dreischulte T., Lipworth B.J., Donnan P.T., Jackson C., Guthrie B. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):814–822. <https://doi.org/10.1111/bcp.13006>.
- Sorbets E., Steg P.G., Young R., Danchin N., Greenlaw N., Ford I. et al.; CLARIFY investigators. B-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(18):1399–1407. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy811>.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. *Фибрилляция и трепетание предсердий: клинические рекомендации*. М.: Минздрав РФ; 2020. 185 с. Режим доступа: <http://rkdb.ru/wp-content/uploads/2020/12/%D0%A4%D0%B8%D0%B1%D1%80%D0%B8%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%B8-%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B5%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5-%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D0%B5%D1%80%D0%B4%D0%B8%D0%B9-2020-%D0%B3.pdf>.
- Arakelyan M.G., Bokeriya L.A., Vasileva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. *Atrial fibrillation and flutter: clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 185 p. (In Russ.) Available at: <http://rkdb.ru/wp-content/uploads/2020/12/%D0%A4%D0%B8%D0%B1%D1%80%D0%B8%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%B8-%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B5%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5-%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D0%B5%D1%80%D0%B4%D0%B8%D0%B9-2020-%D0%B3.pdf>.
- Green A.R., Reifler L.M., Bayliss E.A., Weffald L.A., Boyd C.M. Drugs Contributing to Anticholinergic Burden and Risk of Fall or Fall-Related Injury among Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Dementia and Multiple Chronic Conditions: A Retrospective Cohort Study. *Drugs Aging.* 2019;36(3):289–297. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-00630-z>.
- Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(2):3757. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>.

- Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3757. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>.
13. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
  14. Husted S.E., Ohman E.M. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet*. 2015;386:691–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61283-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61283-1).
  15. Thadani U. Management of stable angina – current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:419–426. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6681-2>.
  16. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs*. 2017;77:265–284. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0691-7>.
  17. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:837–848. <https://doi.org/10.1177/2047487314533217>.
  18. Glasser S.P., Gana T.J., Pascual L.G., Albert K.S. Efficacy and safety of a once-daily graded-release diltiazem formulation dosed at bedtime compared to placebo and to morning dosing in chronic stable angina pectoris. *Am Heart J*. 2005;149(2):e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.002>.

### Информация об авторах:

**Григорьева Наталья Юрьевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского; 603950, Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23; [grigoreva28@mail.ru](mailto:grigoreva28@mail.ru)  
**Колосова Ксения Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского; 603950, Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23; [ksunay@yandex.ru](mailto:ksunay@yandex.ru)  
**Соловьева Дарья Вячеславовна**, ассистент кафедры клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского; 603950, Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23; [dsolow52@yandex.ru](mailto:dsolow52@yandex.ru)  
**Блохина Екатерина Игоревна**, ассистент кафедры клинической медицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского; 603950, Россия, Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23; [ekatigorblokh@yandex.ru](mailto:ekatigorblokh@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Natalia Yu. Grigorieva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia; [grigoreva28@mail.ru](mailto:grigoreva28@mail.ru)  
**Ksenia S. Kolosova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the of the Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia; [ksunay@yandex.ru](mailto:ksunay@yandex.ru)  
**Daria V. Soloveva**, Assistant of the of the Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia; [dsolow52@yandex.ru](mailto:dsolow52@yandex.ru)  
**Ekaterina I. Blokhina**, Assistant of the of the Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia; [ekatigorblokh@yandex.ru](mailto:ekatigorblokh@yandex.ru)