

Эффективность и безопасность применения селективного β -блокатора бисопролола у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями

Б. М. Назаров, О. Ю. Агапова, Ю. А. Долгушева, К. А. Зыков, И. Е. Чазова

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Цель. Изучение безопасности и эффективности применения селективного β -блокатора (бисопролола) у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 31 пациент с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ и бронхиальная астма – БА) заболеваниями и 35 больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца). Безопасность применения β -адреноблокатора (β -АБ) оценивалась по данным 4-часовой спирометрической пробы с β -АБ, по результатам компьютерной спирометрии, с помощью опросника COPD Assessment Test (CAT) и шкалы Medical Research Council Scale (MRC). Эффективность применения данного препарата определялась с помощью суточного мониторинга артериального давления, электрокардиографического мониторинга по Холтеру, а также по динамике клинических проявлений и толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой).

Результаты. По данным 4-часовой спирометрической пробы с β -АБ только у двоих больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и бронхообструктивными заболеваниями (БОЗ) отмечено выраженное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1). В течение 12 недель исследования у пациентов с кардиореспираторной патологией не было ухудшения бронхиальной проходимости, согласно результатам компьютерной спирометрии (исходно ОФВ1 – $76 \pm 17\%$, в конце периода наблюдения ОФВ1 – $79 \pm 19\%$). В составе комплексной антигипертензивной терапии бисопролол достоверно снижал как систолическое, так и диастолическое АД, выявлена тенденция к увеличению пройденной дистанции с 460 ± 83 до $485 \pm 72,9$ метров. В нашем исследовании показаны ритмурежающий и антиаритмический эффекты бисопролола у пациентов с ССЗ и БОЗ. Согласно опроснику CAT (COPD Assessment Test) и шкале MRC (Medical Research Council Scale), отмечается достоверное снижение выраженности симптомов на фоне 12-недельной терапии бисопрололом (по шкале CAT с $11,5 \pm 8,8$ до $7,7 \pm 6,6$ баллов, по шкале MRC с $1,7 \pm 0,8$ до $0,9 \pm 0,6$ балла ($p = 0,01$)).

Заключение. Длительное применение бисопролола у пациентов с ССЗ и БОЗ оказалось безопасным, эффективным и оправданным при наличии показаний. Тем не менее необходимы контроль параметров функции внешнего дыхания и выявление пациентов с высоким риском развития бронхообструкции даже на фоне однократной дозы высокоселективных β -АБ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, бронхообструктивные заболевания, бета-адреноблокаторы.

Efficacy and safety of the selective β -blocker bisoprolol in patients with cardiovascular and broncho-obstructive diseases

B. M. Nazarov, O. Yu. Agapova, Yu. A. Dolgusheva, K. A. Zykov, I. E. Chazova

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Objective. *To investigate the safety and efficacy of selective β -blocker bisoprolol in patients with cardiovascular and broncho-obstructive disease.*

Materials and methods. *The study included 31 patients with cardiovascular and broncho-obstructive (chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma) diseases and 35 patients suffering from cardiovascular diseases (hypertension, ischemic heart disease, cardiac arrhythmias). Safety Based β -Blockers (β -B) was assessed by a 4-hour spirometric tests with β -B, the results of computer spirometry, using a questionnaire and COPD Assessment Test (CAT) scale Medical Research Council Scale (MRC). Efficacy of this drug was determined using ambulatory blood pressure monitoring, Electrocardiographic Holter monitoring, as well as the dynamics of clinical symptoms and exercise tolerance (test with a 6-minute walk).*

Results. *According to the 4-hour spirometric tests with β -B only two patients with cardiovascular disease (CVD) and broncho-obstructive disease a marked decline in forced expiratory volume in one second (FEV₁). During the 12-week study in patients with cardiorespiratory pathology there was no reduction of bronchial patency according to the results of computer spirometry (baseline forced expiratory volume in the 1st s (FEV₁) – $76 \pm 17\%$ at the end of the observation period FEV₁ – $79 \pm 19\%$). In the combined antihypertensive therapy with bisoprolol significantly reduced both systolic and diastolic blood pressure showed a trend toward an increase in distance traveled from 460 ± 83 to $485 \pm 72,9$ meters. In our study shows rhythm, slows and antiarrhythmic effects of bisoprolol in patients with CVD and the broncho-obstructive disease. According to the questionnaire CAT and MRC scale was a significant reduction in the severity of symptoms on a 12 week treatment with bisoprolol (on a scale of CAT from $11,5 \pm 8,8$ to $7,7 \pm 6,6$ points, on a scale MRC c $1,7 \pm 0,8$ to $0,9 \pm 0,6$ points ($p = 0,01$)).*

Conclusions. *Long-term use of bisoprolol in patients with CVD and broncho-obstructive disease proved safe, effective and justified when indicated. Nevertheless, the need to control the parameters of respiratory function and identification of patients at high risk of bronchial obstruction, even against the background of a single dose of highly selective β -B.*

Keywords: *cardiovascular disease, broncho-obstructive disease, beta-blockers.*

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и бронхообструктивные заболевания (БОЗ) являются наиболее распространенными и занимают одни из первых мест среди причин заболеваемости и смертности в России и других развивающихся странах [1, 2]. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа пациентов не только с отдельными нозологиями, но и больных с сочетанной патологией, в том числе ССЗ и БОЗ, частота встречаемости которых от 4 до 50 %, по данным разных авторов [3, 4]. Серьезную проблему составляет не только высокая распространенность данных заболеваний, но и трудности подбора лекарственной терапии таким пациентам [2, 4].

Одной из основных групп препаратов для лечения ССЗ являются β -адреноблокаторы (β -АБ). Их назначение показано при наличии у пациента ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений ритма сердца (НРС), артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Учитывая, что β -АБ, даже селективные, могут ухудшать течение бронхообструктивного синдрома у пациентов с БОЗ [5], в реальной клинической практике больным с сочетанной патологией β -АБ назначаются реже, чем диктуют международные и отечественные рекомендации [6, 7]. При этом

необходимо учитывать, что наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не является абсолютным противопоказанием для назначения β -АБ [8], в то время как при БА прием β -АБ часто противопоказан в связи с риском развития бронхоспазма [9]. Описано развитие бронхообструкции даже после однократного применения β -АБ у пациентов с БОЗ [10]. С целью выявления пациентов с высоким риском развития ухудшения функции легких на фоне применения β -АБ предложена проба с селективным β -АБ в течение четырех часов [11]. Однако имеются данные о возможности применения высокоселективных β_1 -АБ у пациентов с БА без изменения показателей спирометрии, даже на фоне длительной терапии [10, 12].

Таким образом, целью данной работы являлось изучение безопасности и эффективности применения селективного β -блокатора (бисопролола) у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями.

Материалы и методы

В исследование были включены 31 пациент с сочетанной кардиореспираторной патологией, 35 больных с сердечно-сосудистыми (АГ, ИБС,

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов с ССЗ и БОЗ/ССЗ без БОЗ.

Характеристика пациентов	Пациенты с ССЗ и БОЗ (n = 31)	Пациенты с ССЗ без БОЗ (n = 35)	p*
Средний возраст, лет	60 ± 7,3	60,7 ± 7,2	0,64
Пол, муж/жен	20 (65 %)/11 (35 %)	20 (57 %)/15 (43 %)	0,61
ИМТ, кг/м ²	30,7 ± 4,6	31,6 ± 5,7	0,72
ИКЧ, лет	33 ± 22	17 ± 14	0,01
АГ I, II, III степени	7 (22,5 %), 13 (41 %), 11 (35 %)	7 (20 %), 16 (45 %), 12 (34 %)	0,64
ИБС II ф. к.	8 (25 %)	10 (28,5 %)	0,14
ПИКС	4 (12,9 %)	5 (14 %)	0,21
НРС	6 (19,3 %)	6 (17 %)	0,14
БА	15 (48 %)	–	
ХОБЛ	16 (52 %)	–	
САД/ДАД, мм рт. ст.	145/87 ± 11/7	143/86 ± 12/7	0,34
ЧСС, уд/мин	80 ± 5,1	82 ± 6,2	0,51
Креатинин, ммоль/л	86 (72–94)	76 (66–85)	0,05
Мочевина, ммоль/л	6,8 (5,4–8,4)	5,8 (4,9–6,5)	0,004
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 (4,4–5,7)	5,1 (4,3–6,0)	0,64
Терапия блокаторами кальциевых каналов	24 %	29 %	1,00
Терапия иАПФ	51 %	52 %	1,00
Терапия БРА	38 %	35 %	1,00
Терапия диуретиками	19 %	23 %	1,00

Примечание: данные представлены в виде абсолютное число пациентов (% от общего числа); среднее значение и стандартное отклонение, $M \pm SD$; медиана и квартили, $Me (LQ-UQ)$; при $p < 0,05$ различия между группами приняты достоверными.

ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; БОЗ – бронхообструктивные заболевания; ИКЧ – индекс курящего человека; АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; НРС – нарушения ритма сердца; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецептора к ангиотензину-II.

НРС) заболеваниями без БОЗ в возрасте от 18 до 75 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Критериями исключения из исследования являлись: синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада 2–3 степени, вторичная АГ, ХСН 3–4 класса по NYHA (классификация New York Heart Association), любые клинические ситуации, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании.

31 пациент с ССЗ и БОЗ наблюдались в течение 12 недель от назначения первой дозы селективного β-АБ (1,25 мг). В течение 1 месяца проводилось

титрование дозы β-АБ до максимально эффективной и безопасной. Пациенты с ССЗ без БОЗ обследовались однократно на фоне длительного применения β-АБ.

Оценка безопасности применения биспролола в группе ССЗ и БОЗ проводилась на основе динамики респираторных симптомов (наличия кашля, мокроты, одышки), изменения бронхиальной проводимости (данные аускультации, показатели 4-часовой спирометрической пробы с β-адреноблокатором, данные компьютерной спирометрии, результаты опросника COPD Assessment Test (CAT) и шкалы Medical Research Council Scale

(MRC)). Вышеуказанные параметры оценивались исходно и после 12-недельной терапии β -АБ у пациентов с ССЗ и БОЗ, у пациентов с ССЗ без БОЗ однократно.

Ритмурежающий и антигипертензивный эффект препарата в группе пациентов с ССЗ и БОЗ, а также у пациентов с ССЗ без БОЗ оценивались с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру (ХМ-ЭКГ).

Пациенты в обеих группах не отличались между собой по полу, возрасту, ИМТ, индексу курящего человека (ИКЧ). Были сопоставимы по наличию ИБС, постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), НРС, АГ. Пациенты в течение всего срока наблюдения принимали постоянную терапию согласно рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ССЗ. Группа ССЗ и БОЗ получала терапию согласно рекомендациям по ведению пациентов с бронхиальной астмой (GINA, 2011) и с хронической обструктивной болезнью легких (GOLD, 2011), в которую входили ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), бронхолитические препараты (β_2 -агонист и М-холинолитик).

Статистический анализ проводился с использованием компьютерных программ Statistica 6.0. Сравнение средних значений количественных непрерывных переменных между двумя независимыми группами проводилось с помощью критерия Стьюдента (в предположении равенства дисперсий в группах). При сравнении переменных, имеющих существенное отклонение от нормального рас-

пределения в исследуемых группах, использовался соответствующий непараметрический аналог – критерий Манна – Уитни. Для исследования эффекта лечения у пациентов в 1-ой и во 2-ой группе использовался парный критерий Уилкоксона. Двусторонний критерий Фишера использовался для анализа таблиц сопряженности 2×2 . Динамика повторных измерений оценивалась с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа (ANOVA) – критерия Фридмана. Критерий Даннета применялся для сравнения начальных значений с последующими измерениями. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам проведенной 4-часовой спирометрической пробы у пациентов с ССЗ и БОЗ, проведенной с целью выявления пациентов с высоким риском бронхообструкции на фоне применения однократной дозы β -АБ (1,25 мг бисопролола), достоверно значимого снижения уровня показателей спирометрии не отмечалось в целом по группе. При этом 10 пациентов имели изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) более чем на 5 %, и максимальное снижение ОФВ1 было выявлено в разное время, большее количество пациентов имели максимальное снижение ОФВ1 через 4 часа (5 пациентов).

В дальнейшем всем пациентам в группе ССЗ и БОЗ проведена оценка динамики показателей спирометрии через 12 недель применения бисопролола. Достоверных изменений ОФВ1 и фор-

Таблица 2. Динамика показателей компьютерной спирометрии исходно и после 12-недельной терапии бисопрололом у пациентов с ССЗ и БОЗ, $n = 31$.

Показатель	Визит	Med	25–75 %	p^*
ОФВ1, литр	Исходно	2,05	(1,67–2,59)	
	Через 12 нед.	2,04	(1,53–2,60)	0,999
ОФВ1, %	Исходно	76	(62–89)	
	Через 12 нед.	79	(57–89)	0,996
ФЖЕЛ, литр	Исходно	3,2	(2,11–3,72)	
	Через 12 нед.	3	(2,53–3,67)	0,955
ФЖЕЛ, %	Исходно	91	(79–97)	
	Через 12 нед.	90	(73–107)	0,999
Модифицированный индекс Тиффно	Исходно	72	(59–81)	
	Через 12 нед.	73	(64–77)	0,999

Примечание: данные представлены в виде медианы (25–75 перцентиль) (Me (LQ–UQ)).

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

сированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) отмечено не было ($p > 0,05$) (табл. 2).

Изменение толерантности к физической нагрузке оценивалось по результатам 6-минутного шагового теста (6-МШТ). На фоне терапии к 12 неделям наблюдения отмечается увеличение пройденного расстояния с 460 ± 83 до $485 \pm 72,9$ метров, свидетельствующее о повышении толерантности к физической нагрузке.

Отмечается достоверное снижение выраженности одышки по шкале медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Scale MRC) с $1,7 \pm 0,8$ до $0,9 \pm 0,6$ балла ($p < 0,03$) у пациентов с ССЗ и БОЗ на фоне 12-недельной терапии бисопрололом. Об уменьшении выраженности симптомов свидетельствует достоверное снижение баллов по тест-опроснику CAT с $11,5 \pm 8,8$ до $7,7 \pm 6,6$ ($p < 0,01$).

Влияние высокоселективного β -АБ на параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов с ССЗ и БОЗ оценивалось по данным СМАД, ХМ-ЭКГ. Через 12 недель приема препарата у всех пациентов были достигнуты целевые уровни АД. По данным СМАД, отмечено достоверное снижение среднесуточного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) ($p < 0,01$), а также дневного САД и ДАД ($p < 0,01$) (табл.3). Также по результатам ХМ-ЭКГ отмечены ритмурежающий и антиаритмический эффекты препарата. Достоверно уменьшились значения среднесуточного ЧСС, дневного, ночного, максимального ЧСС, минимального ЧСС, количество наджелудочковых экстрасистол (табл. 4) на фоне 12-недельной терапии бисопрололом у пациентов с ССЗ и БОЗ.

По данным СМАД, на фоне 12-недельной терапии селективным β -АБ в группе ССЗ и БОЗ

Таблица 3. Данные СМАД исходно и через 12 недель терапии бисопрололом у пациентов ССЗ и БОЗ ($n = 31$).

Показатель		Med	25–75 %	Min	Max	Критерий Даннета р
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	Исходно	128	(123–134)	107	151	
	Через 12 нед.	123	(114–130)	84	149	0,043
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	Исходно	78	(72–82)	58	98	
	Через 12 нед.	74	(70–80)	58	90	0,052
Среднесуточное ЧСС, уд/мин	Исходно	74	(69–80)	60	94	
	Через 12 нед.	67	(63–72)	57	83	0,000
САД днев., мм рт. ст.	Исходно	132	(127–137)	111	160	
	Через 12 нед.	127	(118–134)	87	150	0,013
ДАД днев., мм рт. ст.	Исходно	83	(76–87)	62	100	
	Через 12 нед.	76	(73–83)	60	97	0,015
ЧСС днев., уд/мин	Исходно	79	(72–84)	63	99	
	Через 12 нед.	71	(67–78)	53	86	0,000
САД ноч., мм рт. ст.	Исходно	121	(112–126)	97	143	
	Через 12 нед.	118	(106–129)	76	154	0,731
ДАД ноч., мм рт. ст.	Исходно	70	(63–74)	52	90	
	Через 12 нед.	69	(64–74)	51	90	0,868
ЧСС ноч., уд/мин	Исходно	67	(63–76)	51	88	
	Через 12 нед.	62	(60–67)	50	81	0,000

Примечание: данные представлены в виде медианы (25–5 перцентиль) (Me (LQ–UQ)), Min – минимум, Max – максимум. САД – систолическое артериальное давление за 24 часа; ДАД – диастолическое артериальное давление за 24 часа; ЧСС – частота сердечных сокращений за 24 часа; САД днев. – систолическое артериальное давление дневное; ДАД днев. – диастолическое артериальное давление дневное; ЧСС днев. – частота сердечных сокращений дневная; САД ноч. – систолическое артериальное давление ночное; ДАД ноч. – диастолическое давление ночное; ЧСС ноч. – частота сердечных сокращений ночная.

по сравнению с группой больных с ССЗ без БОЗ получены достоверные различия по данным среднесуточного САД, среднесуточного ДАД, дневного и ночного САД. Так, в группе ССЗ и БОЗ уровень среднесуточного САД после 12-недельной терапии уменьшился до 122 ± 13 мм рт. ст., в группе ССЗ без БОЗ – до $132 \pm 11,9$ мм рт. ст., ($p=0,01$), уровень среднесуточного ДАД уменьшился в группе ССЗ и БОЗ до $74,6 \pm 7,3$ мм рт. ст., в группе ССЗ без БОЗ – до $79,1 \pm 6,1$ мм рт. ст. ($p=0,02$), уровень дневного САД в группе ССЗ и БОЗ уменьшился до $125 \pm 12,9$ мм рт. ст., в группе ССЗ без БОЗ – до $134 \pm 11,4$ мм рт. ст. ($p=0,02$), уровень ночного САД в группе ССЗ и БОЗ – $118 \pm 15,3$ мм рт. ст., в группе ССЗ без БОЗ – до $128,5 \pm 16,2$ мм рт. ст. ($p=0,02$), что свидетельствует о высокой эффективности применения бисопролола у пациентов с БОЗ. Результаты представлены в табл. 4.

По результатам ХМ-ЭКГ средняя ЧСС в группе пациентов с ССЗ без БОЗ составила 69 (63–74) уд/мин и была статистически значимо ниже,

чем в группе больных с ССЗ и БОЗ (74 (70–81), $p < 0,005$). Результаты представлены в табл. 5.

Обсуждение

Сложности терапии пациентов с сочетанием ССЗ и БОЗ являются актуальными в настоящее время. Назначение бронходилатационной терапии может ухудшить течение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, при этом и препараты, назначаемые при ССЗ, могут негативно влиять на течение бронхообструктивной патологии. Частая необходимость применения препаратов из группы β -АБ у пациентов с сочетанием ССЗ и БОЗ вызывает сложности в клинической практике в связи с высоким риском развития ухудшения вентиляционной функции легких, что приводит к недо назначению β -АБ пациентам, которым они необходимы [7].

Полученные данные при проведении бронхопровокационного теста на фоне назначения однократной дозы селективного [13, 14] β -АБ в целом

Таблица 4. Показатели СМАД после 12-недельной терапии бисопрололом у пациентов 1-ой и 2-ой группы.

Показатели	ССЗ и БОЗ (n=31)	ССЗ без БОЗ (n=35)	p
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	122 ± 13	$132 \pm 11,9$	0,01
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	$74,6 \pm 7,3$	$79,1 \pm 6,1$	0,02
САД дневное, мм рт. ст.	$125 \pm 12,9$	$134 \pm 11,4$	0,02
ДАД дневное, мм рт. ст.	$77 \pm 7,6$	$81 \pm 7,2$	0,07
САД ночное, мм рт. ст.	$118 \pm 15,3$	$128,5 \pm 16,2$	0,02
ДАД ночное, мм рт. ст.	$70,4 \pm 10,5$	$74,8 \pm 8$	0,15

Примечание: среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), расчет проводился при помощи t-критерия Стьюдента.

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 5. Показатели ХМ-ЭКГ после 12-недельной терапии у пациентов ССЗ и БОЗ, ССЗ без БОЗ.

Параметры	ССЗ и БОЗ (n=31)	ССЗ без БОЗ (n=35)	p
ЧСС макс., уд/мин	105 [100–112]	107 [105–115]	0,134
ЧСС мин., уд/мин	52 [45–57]	50 [47–55]	0,463
ЧСС сред., уд/мин	75 [70–81]	69 [63–74]	0,005
НЖЭС за сутки	50 [8–57]	115 [9–120]	0,607
ЖЭС за сутки	403 [350–450]	103 [50–110]	0,794

Примечание: данные представлены в виде медианы (25–75 перцентиль) ($Me (LQ-UQ)$), расчет проводился при помощи Mann – Whitney U-test.

ЧСС – частота сердечных сокращений; НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия.

по группе изменений показателей спирометрии не показали. Однако у 10 пациентов отмечалось снижение ОФВ1 более 5 %, что совпадает с данными литературы [5]. Однако мы отмечаем, в отличие от предыдущих исследований, что максимальное снижение ОФВ1 выявлялось у большинства пациентов через 4 часа.

Всем пациентам была продолжена терапия бисопрололом с увеличением дозы от 1,25 мг до максимально эффективной и безопасной под контролем параметров компьютерной спирометрии. На фоне 12-недельной терапии бисопрололом изменений в показателях ОФВ1 и ФЖЕЛ по сравнению с исходными значениями отмечено не было, что говорит о возможности длительного приема высокоселективных β -АБ у пациентов с ССЗ и БОЗ.

Полученные результаты длительного наблюдения пациентов с ССЗ и БОЗ на фоне применения бисопролола можно соотнести с результатами проведенных ранее работ как по антигипертензивному, антиаритмическому эффектам [15, 16], так и по возможности назначения высокоселективных β -АБ не только у пациентов с ХОБЛ, но и у пациентов с легкой и среднетяжелой БА [17].

По данным проведенного нами исследования терапия бисопрололом в течение 12 недель продемонстрировала высокую антигипертензивную, ритмурежающую и антиаритмическую активность при лечении пациентов с ССЗ и БОЗ. По данным СМАД, отмечено достоверное снижение среднесуточного САД, среднесуточного ДАД, дневного и ночного САД, что также соответствует данным ранее проведенных работ. Так, в работе Dal Negro R. W., Tognella S. оценивалась антигипертензивная эффективность применения высокоселективного β -АБ у пациентов с ХОБЛ и БА на протяжении суток. По результатам препарат показал свою эффективность в снижении уровня как систолического, так и диастолического АД [16]. По данным ХМ-ЭКГ в нашем исследовании продемонстрированы ритмурежающий и антиаритмический эффекты бисопролола у пациентов с ССЗ и БОЗ, что совпадает с данными Задионченко В. С. и Кадаевой Д. И. с соавт. [3, 18], которые оценивали данные эффекты у лиц с сочетанной патологией.

В то же время в нашем исследовании отмечено уменьшение выраженности одышки по шкале MRC и по тест-опроснику CAT. Подобная оценка выраженности одышки по шкале MRC проводилась в работе Овчаренко С. И., в которой применение β -АБ у пациентов с коморбидной патологией ССЗ и БОЗ не вызывало увеличение количества баллов, что сопоставимо с нашими результатами [15].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что эффективность лечения высокоселективных β -АБ у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией не уступает эффекту, оказываемому у пациентов с ССЗ без БОЗ. В то же время средняя ЧСС была статистически значимо ниже в группе ССЗ без БОЗ, в отличие от группы ССЗ и БОЗ. Данное различие объясняется тем, что в группе больных с ССЗ и БОЗ все пациенты с БОЗ получали бронхорасширяющие препараты из группы β 2-агонистов, которые могут приводить к увеличению ЧСС. Кроме того, у пациентов группы ССЗ и БОЗ выявлен более высокий уровень креатинина и мочевины, что может свидетельствовать о более тяжелом течении АГ и более раннем поражении органов-мишеней у лиц с сочетанной патологией [2, 19].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительное применение высокоселективного β -АБ (бисопролола) у пациентов с ССЗ и БОЗ является безопасным, эффективным и оправданно при наличии показаний к назначению данного класса препаратов. Однако целесообразно выявлять пациентов с высоким риском развития бронхообструкции на фоне применения высокоселективных β -АБ и осуществлять контроль за параметрами компьютерной спирометрии, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. *Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth revision). System hypertension. 2010;3:3-25. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:3-25).*
2. *Ratova IG, Zykov KA, Dolgusheva YuA, et al. Arterial hypertension and broncho-obstructive lung disease-features of clinical pictures. System hypertension. 2012;9:54-8. Russian (Ратова ЛГ, Зыков КА, Долгушева ЮА, с соавт. Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология – особенности клинической картины. Системные гипертензии. 2012;9:54-8).*
3. *Zadionchenko VS, Grineva ZO, Pogonchencova IV, Sviridov AA. Cardiac arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. Pulmonology. 2003;6:88-92. Russian (Задионченко ВС, Гринева ЗО, Погонченко ИВ, Свиридов АА. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Пульмонология. 2003;6:88-92).*

4. Dart RA, Gollub S, Lazar J, et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. *Chest* 2003;123:222-43.
5. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;1.
6. Walczak D, Kowal A, Jancowski R. Beta-blockers usage in cardio-vascular diseases co-existing with COPD. *Pol-Merkur Lekarski*. 2012;33(198):338-41.
7. Reed RM, Eberlein M, Girgis RE, et al. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease. *Am J Med.* 2012;125(12):13-1228.
8. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). 2011;12.
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update 2011;12.
10. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2002;137(9):715-25.
11. Ratova IG, Zыkov KA, Chazova I, et al. The influence of a single low dose of cardioselective beta-blocker on pulmonary function in patients with arterial hypertension and bronchial asthma. *Journal of Hypertension. e-Supplement 1.* 2012. N-464. Abstracts of the 24th Meeting of the International Society of Hypertension Sydney, Australia 30.09.12-04.10.12.
12. 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.
13. Ratova L, Agapova O, Zыkov K, et al. Effects of single low dose of bisoprolol in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Hypertension. Volume 32. e-Supplement 1.* 2014;09:93. European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection Greece, 2014;6:13-16.
14. Agapova O, Ratova L, Nazarov B, et al. Effects of beta-blockers on lung function in bronchial asthma patients. *Eur Respir J* 2014;44(58):1771. ERS International Congress 2014 Munich Germany (6-10 September).
15. Ovcharenko SI, Litvinova IV, Makolkin VI. Selective β -blockers (nebivolol and metoprolol hemisuccinate) in therapy of patients with hypertension and/or ischaemic heart disease and concomitant bronchoobstructive syndrome: evaluation of efficacy and safety. *Pulmonology.* 2008;3:28-34. Russian (Овчаренко СИ, Литвинова ИВ, Маколкин ВИ. Селективные β -адреноблокаторы (небиволол и метопролола сукцинат) в терапии больных артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности. *Пульмонология.* 2008;3:28-34).
16. Dal Negro RW, Tognella S, Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: A randomized, placebo-controlled study. *Clinical Drug Investigation.* 2002;3(22):197-204.
17. Ovcharenko SI, Litvinova IV, Makolkin VI. Effective treatment with cardioselective beta-adrenoblocker nebivolol in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2007;4:57-62. Russian (Овчаренко СИ, Литвинова ИВ, Маколкин ВИ. Успешное применение кардиоселективного бета-адреноблокатора небиволола у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС и бронхообструктивным синдромом. *Рос. кардиол. журн.* 2007;4:57-62).
18. Kadaeva DI, Masuev KA, Ibragimova MI. Evaluation of efficacy and safety of selective β -blockers nebivolol and bisoprolol in elderly patients with cardiac arrhythmia and COPD. *Pulmonology.* 2009;5:68-72. Russian (Кадаева ДИ, Масуев КА, Ибрагимова МИ. Оценка эффективности и безопасности применения селективных β -адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста. *Пульмонология.* 2009;5:68-72).
19. Chuchalin AG. Chronic obstructive pulmonary disease and co-morbidities. *Pulmonology.* 2008;2:5-14. Russian (Чучалин АГ. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология.* 2008;2:5-14).