

Особенности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких

Профессор И.А. Викторова¹, к.м.н. Н.В. Багишева¹, к.м.н. М.В. Моисеева¹, профессор А.В. Мордык¹, А.Р. Ароян¹, Г.В. Филипенко², К.Ю. Самсонов², Е.А. Стативка³

¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

²БУЗОО «КПТД», Омск

³БУЗОО «ГП № 4», Омск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оптимизация терапии ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с туберкулезом легких (ТБ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы: в простое проспективное сравнительное исследование в соответствии с критериями включения были отобраны 68 пациентов с ТБ + ХОБЛ + ИБС в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст — 65,35±9,9 года. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от антиангинальной терапии ИБС, продолжительность наблюдения — 3 мес. Пациенты в 1-й группе получали бисопролол и амлодипин (Б+А), во 2-й группе — бисопролол и нитросорбид (Б+Н), в 3-й группе — бисопролол и триметазидин (Б+Т), в 4-й группе — верапамил и триметазидин (В+Т). Препараты назначали методом титрования до достижения клинического эффекта и/или проявления побочных эффектов. Анализировались клинические данные, сатурация артериальной крови, данные мониторинга ЭКГ по Холтеру.

Результаты исследования: на фоне антиангинальной терапии у пациентов из 4 групп была получена положительная динамика. Было достигнуто снижение количества потребляемого в неделю нитроглицерина, увеличение расстояния, преодолеваемого до возникновения приступа загрудинных болей, повышение сатурации артериальной крови, снижение ЧСС, уменьшение депрессии сегмента ST на ЭКГ по Холтеру. Наилучший эффект получен при использовании В+Т или Б+Т в случае удовлетворительной переносимости бисопролола. Из 51 пациента, получавшего бисопролол, 6 (11,7%) при нарастании кашля и одышки были переведены в группу В+Т. В этой группе антиангинальные показатели на фоне лечения были сопоставимы с таковыми в группе Б+Т, а переносимость лечения была лучше. Хорошо подобранное лечение ИБС у пациентов с коморбидными ТБ и ХОБЛ способствовало повышению эффективности противотуберкулезной терапии и положительно отразилось на сроках негативации мазка как первого этапа излечения от ТБ.

Заключение: использование верапамила и триметазидина оказалось наиболее оправданным и эффективным с точки зрения как безопасности, так и антиангинального эффекта.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких, коморбидность.

Для цитирования: Викторова И.А., Багишева Н.В., Моисеева М.В. и др. Особенности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. РМЖ. 2021;1:10–16.

ABSTRACT

Treatment for ischemic heart disease in patients with tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease

I.A. Viktorova¹, N.V. Bagisheva¹, M.V. Moiseeva¹, A.V. Mordyk¹, A.R. Aroyan¹, G.V. Filipenko², K.Yu. Samsonov², E.A. Stativka³

¹Omsk State Medical University, Omsk

²Clinical Anti-tuberculosis Dispensary, Omsk

³City Polyclinics No. 4, Omsk

Aim: to optimize the treatment for ischemic heart disease (IHD) in patients with pulmonary tuberculosis (PL) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Patients and Methods: this prospective comparative study included 68 patients with PL, COPD, and IHD aged 40–70 years (mean age 65.35±9.9 years). All patients were subdivided into four groups based on antianginal therapy. Group 1 patients received bisoprolol and amlodipine (B+A), group 2 patients received bisoprolol and Nitrosorbide (B+N), group 3 patients received bisoprolol and trimetazidine (B+T), and group 4 patients received verapamil and trimetazidine (V+T). All medications were titrated to achieve clinical effect and/or adverse effects. Clinical data, arterial oxygen saturation, and 24-hour Holter monitoring records were evaluated.

Results: the improvement after antianginal therapy was reported in all four groups, i.e., the reduction in weekly intake of nitroglycerin, an increase in the distance until retrosternal pain occurs, the improvement of arterial oxygen saturation, reduction in heart rate, and improvement of ST segment depression (by 24-hour Holter monitoring). The best effect was achieved when using V+T or B+T (if bisoprolol was well-tolerated). Six out of 51 patients (11.7%) who received bisoprolol were switched to V+T due to the increase of cough and dyspnea. In this group, antianginal parameters after treatment were similar to those of group B+T, while treatment tolerability was better. Adequate therapy for IHD in patients with PL and COPD contributed to the increase in the efficacy of anti-tuberculosis treatment and the reduction in time to a negative swab as the first step of curing for tuberculosis.

Conclusions: *verapamil and trimetazidine are the most rational and effective modalities in terms of safety and antianginal effect.*

Keywords: *coronary heart disease, stable angina, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, comorbidity.*

For citation: *Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Moiseeva M.V. et al. Treatment for ischemic heart disease in patients with tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. RMJ. 2021;1:10–16.*

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез легких (ТБ) является социально значимой инфекцией, которая передается воздушно-капельным путем. Заражению ТБ подвержены социально незащищенные слои населения, при отсутствии лечения или поздно начатом лечении это заболевание ведет к инвалидизации и преждевременной смертности [1–3].

Несмотря на высокую значимость этой инфекции, нельзя приуменьшать роль коморбидных и полиморбидных заболеваний, значительно ухудшающих и без того неблагоприятный прогноз. Коморбидность, согласно определению А.Р. Файнштейна, есть проявление дополнительного клинического состояния, которое существует или возникает на фоне текущего заболевания [4]. Сопутствующая патология у больных ТБ встречается примерно в 51% случаев. Из них хронические гепатиты составляют 38,9%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — 37,8%, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — 17,8%, сахарный диабет — 15,6%, заболевания ЖКТ — 15,6% [5, 6]. Коморбидность с ХОБЛ и ССЗ занимает второе и третье место соответственно среди всех сопутствующих патологий при ТБ, причем ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди ССЗ стоит на втором месте (12%) после артериальной гипертензии. Коморбидное сочетание ТБ с ХОБЛ и ИБС является, по сути, инвалидизирующим, а в некоторых случаях — и смертельным.

По литературным данным, от 30% до 45% больных ТБ имеют ХОБЛ [7, 8]. При наличии ХОБЛ у пациента риск заболевания ТБ увеличивается в 14,4 раза [7]. В ряде исследований показано, что при коморбидности ТБ и ХОБЛ смертность повышалась в 5 раз [8, 9], причем в половине случаев имелись еще коморбидные ССЗ. Проблема излечения ТБ у коморбидных пациентов является особенно актуальной в эпидемиологически неблагоприятных по ТБ регионах, к которым относится Сибирский федеральный округ, и требует дальнейшего изучения.

ТБ, ХОБЛ и ИБС, встречаясь у одного пациента, являются взаимноотягчающими заболеваниями, каждое из которых в равной степени может отрицательно влиять на течение другого [3, 10].

Одна из теорий взаимного отягчения — это теория эндотелиальной дисфункции [11]. Токсико-аллергические изменения при ТБ характеризуются появлением сосудистых микроциркуляторных изменений с преимущественным преобладанием экссудативной тканевой реакции и, как следствие, развитием дистрофических и некротических процессов в сосудах. Сосудистый эндотелий легких в норме продуцирует мощные вазодилататоры, регулирующие работу сократительных гладкомышечных клеток. При альвеолярной гипоксии и падении парциального напряжения кислорода в крови наступает ухудшение освобождения релаксирующего фактора, что оказывает отрицательное регулирующее влияние на сосуды [11].

Согласно другой теории выделяют иные патофизиологические факторы, посредством которых туберкулезная инфекция как системный процесс может привести к ССЗ [12].

Они включают в себя системное воспаление, которое при хроническом течении со временем приводит к образованию атеросклеротических бляшек и их разрыву [12]. В частности, воспалительные процессы усиливают секрецию растворимых молекул адгезии лейкоцитов, которые способствуют прикреплению моноцитов к эндотелиальным клеткам [13]. Считается, что последующая трансформация моноцитов в макрофаги в сочетании с поглощением холестерина липопротеинов одновременно инициирует и ускоряет рост атеросклеротической жировой бляшки. По мере прогрессирования атеросклеротических бляшек они становятся покрытыми «шапкой» гладкомышечных клеток и богатой коллагеном матрицы, которая может разрываться при срабатывании различных воспалительных стрессоров. В случае ТБ лица с активным заболеванием имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, которые ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ [14]. В частности, интерлейкин-6 ассоциирован с инсулинорезистентностью, дислипидемией и эндотелиальной дисфункцией, а также ингибирует липазу липопротеидов и стимулирует липолиз, экспрессируется в жировых отложениях и атероматозной «шапочке», что позволяет предположить роль этого провоспалительного цитокина в прогрессировании атеросклероза [14].

В современных рекомендациях имеется достаточно данных с высокой степенью доказательности по вопросам лечения отдельных нозологий (ХОБЛ, ИБС, ТБ), которые обязательны к применению при ведении пациентов с этими нозологиями. Проблема же ведения коморбидной категории больных недостаточно изучена и аргументирована в выборе средств, нуждается в детализации и дополнительной разработке. Это обусловлено также тем, что лечение больных ТБ требует длительного, непрерывного и одновременного приема нескольких антибактериальных препаратов, которые, помимо терапевтического эффекта, нередко оказывают повреждающее действие непосредственно на миокард, ухудшая гемодинамические параметры [15], усугубляя ишемию миокарда. До настоящего времени остаются малоизученными варианты терапии ИБС, ее эффективность и переносимость на фоне одновременного лечения впервые выявленного ТБ и ХОБЛ. Цель данного исследования — оптимизация терапии ИБС у коморбидных пациентов с ТБ, ИБС и ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено простое сравнительное проспективное исследование на базе БУЗОО «КПТД». Продолжительность периода наблюдения составила 3 мес. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Критериями включения являлись наличие впервые выявленного ТБ, наличие ХОБЛ средней и тяжелой степени,

наличие хронической формы ИБС в виде стабильной стенокардии II или III функционального класса (ФК) по Канадской классификации, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были внелегочный ТБ, наличие ВИЧ, гепатита, наличие эндоваскулярного стентирования сосудов в анамнезе, наличие острого инфаркта миокарда в анамнезе, наличие других заболеваний, проявляющихся стенокардией (пороки сердца, кардиомиопатии, системные васкулиты, анемия), диагностированная ранее артериальная гипертензия, нежелание пациентов участвовать в исследовании.

В исследование были включены 68 пациентов (48 [70,5%] мужчин, 20 [29,5%] женщин) с ТБ, ХОБЛ и ИБС. Средний возраст пациентов составил $65,35 \pm 9,9$ года. Диагноз ХОБЛ и ИБС был выставлен ранее, на предшествующих этапах. Нашей основной задачей было в период госпитализации в противотуберкулезный диспансер (ПТД) пациентов с первичным ТБ подобрать и провести адекватную эффективную антиишемическую терапию с минимизацией побочных эффектов так, чтобы с одновременно проводимой терапией ХОБЛ и ТБ было достигнуто сокращение сроков бактериовыделения. Инfiltrативный ТБ был у 60 больных ($88,2 \pm 3,9\%$), очаговый ТБ — у 6 больных ($8,8 \pm 3,4\%$), диссеминированный ТБ — у 1 больного ($1,5 \pm 1,5\%$), фиброзно-кавернозный ТБ — у 1 больного ($1,5 \pm 1,5\%$). Пациенты получали лечение в соответствии с I и III режимами химиотерапии. ХОБЛ средней тяжести констатирована у 55 пациентов, тяжелой степени — у 13 пациентов. Все они получали антихолинергические препараты длительного действия. Пациенты со среднетяжелой ХОБЛ получали длительно действующие антихолинергические препараты (тиотропия бромид 18 мкг, по 1 дозе 1 р/сут). Пациенты с тяжелой ХОБЛ получали комбинированные бронхолитические препараты: длительно действующие β_2 -агонист и длительно действующие антихолинергик — олодатерол + тиотропия бромид 2,5 + 2,5 мг, по 2 дозы 1 р/сут.

В зависимости от характера назначенной индивидуализированной антиишемической терапии пациенты были разделены на 4 группы ($n=17$ в каждой), в которые в равных долях попали пациенты с тяжелой и среднетяжелой ХОБЛ. Все 4 группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести сопутствующей патологии.

Подбор терапии проводили согласно клиническим рекомендациям по лечению пациентов со стабильной ИБС [16]. Для терапии пациентов со стабильной ИБС применялись лекарственные средства, имеющиеся в наличии в ПТД: бисопролол, амлодипин, верапамил, нитросорбид, триметазидин. Возможности применения препаратов других групп, в частности ингибиторов If-каналов или верапамила пролонгированного действия, были ограничены списком средств, закупаемых в ПТД.

Бисопролол и верапамил назначались методом титрования до достижения клинического эффекта (переход стенокардии напряжения ФК II–III в ФК I) и/или проявления побочных эффектов, приводящих к снижению дозы или отмене препарата. Бисопролол назначали в стартовой дозе 5 мг/сут, при хорошей переносимости дозу увеличивали через 1–2 нед. на 2,5 мг, доходя через 2–3 нед. до дозы 10 мг/сут. Каждую неделю по клиническим данным принималось решение о достаточности антиишемического эффекта бисопролола в достигнутой дозе. При появлении побочных эффектов бисопролола в виде уси-

ления (появления) кашля или одышки доза уменьшалась до предыдущей. В случае сохранения стенокардии ФК II–III и/или сохранения побочных эффектов принимали решение о замене бисопролола на верапамил в стартовой дозе 40 мг 3 р/сут.

Титрация дозы верапамила начиналась с 40 мг 3 р/сут. Ежедневно дозу увеличивали на 40 мг утром, на следующей неделе — 40 мг в обед и на 4-й неделе — 40 мг вечером, так что через 4 нед. достигали дозы 80 мг 3 р/сут. При титрации дозы бисопролола и верапамила ежедневно контролировали уровень АД, еженедельно проводили ЭКГ в покое для оценки частоты ритма, длительности атриовентрикулярной и желудочковой проводимости.

Пациенты из 1-й группы получали бисопролол и амлодипин (10 мг/сут) однократно (Б+А), из 2-й группы — бисопролол и нитросорбид (10 мг за 30 мин до ожидаемой нагрузки 2–3 р/сут с еженедельными перерывами в 2 дня) (Б+Н), из 3-й группы — бисопролол и триметазидин (80 мг/сут однократно) (Б+Т), из 4-й группы — верапамил и триметазидин (80 мг/сут однократно) (В+Т).

Лечение проходило в условиях стационара, все препараты выдавались пациентам средним медицинским персоналом и принимались в присутствии медработника. Вся терапия была контролируемой, включая антиишемическую, противотуберкулезную и терапию ХОБЛ.

Для оценки клинической эффективности различных вариантов антиишемической терапии использованы следующие показатели, отражающие уровень физической активности пациентов и степень насыщения кислородом крови пациента с коморбидной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией:

- 1) количество таблеток нитроглицерина в неделю как показатель количества приступов загрудинных болей в неделю;
- 2) расстояние, которое пациент преодолевает до возникновения приступа загрудинных болей (соответствует функциональному классу стенокардии);
- 3) сатурация артериальной крови, измеренная методом пульсоксиметрии (SpO_2).

Все пациенты, включенные в исследование с впервые выявленным ТБ, являлись бактериовыделителями, в связи с чем мы были ограничены диагностическими возможностями отделения функциональной диагностики ПТД. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру в начале терапии и через 3 мес. регулярного приема антиишемических препаратов для сравнения по группам наблюдения. Для анализа были взяты показатели минимальной, максимальной и средней ЧСС, вариабельность ритма (циркадный индекс), динамика сегмента ST (для анализа была выбрана только диагностически значимая депрессия ST более 2 мм) как показатель, который быстрее других может изменяться при применении антиишемической терапии. Данный метод был выбран как информативный, доступный и воспроизводимый в условиях БУЗОО «КПТД». В связи с наличием бактериовыделения у пациентов ПТД не было возможности применить наиболее объективный метод изучения ишемии миокарда — пробу с физической нагрузкой в условиях диагностического центра и других специализированных клиник.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., USA). Результат записывали в абсолютных цифрах, учитывая, что

количество пациентов в 4 группах одинаковое ($n=17$). Запись средних значений производилась как Me ; 25,0–75,0, где Me — медиана, 25,0 — нижний% квартиль; 75,0 — верхний% квартиль. Для оценки достоверности различий показателей между группами использовали непараметрические критерии Z-Test Wald-Wolfowitz, χ^2 с поправкой Йетса (учитывая малое количество пациентов в группах). При сравнении параметров внутри одной группы до и после лечения использовался Z-критерий (Wilcoxon). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование достоверных различий при попарном сравнении групп по ФК стенокардии, количеству приступов в неделю, уровню физической активности и показателям мониторинга ЭКГ по Холтеру не было (табл. 1). Сравнительный анализ эффективности терапии представлен в таблицах 1, 2 и 3.

На фоне проводимой терапии имелась положительная динамика по минимизации количества приступов за грудных болей в неделю при увеличении расстояния, которое пациент может преодолеть до возникновения приступа (см. табл. 1). Именно триметазидин показал наилучшую переносимость и оказывал положительное влияние на физическую активность пациентов в условиях гипоксии. Возможно, он также действовал как сердечный цитопротектор в условиях химиотерапии противотуберкулезными средствами, имеющими кардиодепрессивный эффект [15]. У пациентов из групп 1 и 2 (Б+А и Б+Н соответственно) отмечались эпизоды гипотонии, связанные, по-видимому, с однонаправленным действием препаратов в отношении АД.

Для оценки ЧСС как основного целевого показателя на фоне лечения β -блокатором были проанализированы данные ЭКГ-мониторирования по Холтеру до лечения и спустя 3 мес. (табл. 2).

На момент включения в исследование статистически значимых различий при попарном сравнении групп по уровню показателей ЧСС не было. Через 3 мес. терапии во всех группах была получена положительная динамика с различной степенью снижения ЧСС в группах с достижением целевых значений (см. табл. 2). Снижение ЧСС происходило как в покое, так и при физической нагрузке, что отражали показатели минимальной, средней и максимальной ЧСС. Статистически значимое урежение ЧСС отметили у пациентов из 3-й (Б+Т) и 4-й групп (В+Т) терапии (см. табл. 2). Данные изменения можно объяснить фармакологическим эффектом используемых препаратов: биспролол и верапамил урежают ЧСС, а нитросорбид вызывает учащение ЧСС, амлодипин и триметазидин не влияют на ЧСС.

В группах, получающих биспролол в комбинации с амлодипином или нитросорбидом, отсутствовали статистически значимые различия в снижении ЧСС за 3 мес. терапии. По-видимому, биспролол и верапамил имеют примерно одинаковый эффект в отношении ЧСС у данной категории пациентов, что соответствует литературным данным [17, 18], однако лучшая переносимость верапамила позволяет достичь больших дозировок и более выраженного снижения ЧСС у данной категории коморбидных пациентов.

Необходимо отметить, что у 16 из 51 (31,4%) пациента, получавшего биспролол, на различных этапах проводили коррекцию терапии. После достижения дозы 7,5–10 мг/сут остановка титрации и снижение дозы до 5–7,5 мг/сут в связи с появлением или усилением кашля и/или одышки

Таблица 1. Клиническая эффективность и показатель пульсоксиметрии на фоне 4 вариантов антиишемической терапии

Показатель	1-я группа, Б+А		2-я группа, Б+Н		3-я группа, Б+Т		4-я группа, В+Т	
	Начало ($n=17$)	3 мес. ($n=15$)	Начало ($n=17$)	3 мес. ($n=15$)	Начало ($n=17$)	3 мес. ($n=15$)	Начало ($n=17$)	3 мес. ($n=23$)
Количество приступов стенокардии в неделю (количество таблеток нитроглицерина, употребляемых пациентом в неделю)								
Менее 1 раза в неделю	0	2	0	2	0	2	0	7*
1 раз в неделю	2	9*	2	8*	2	10*	2	13*
2 раза в неделю	6	4	6	5	6	3*	6	3*
3 и более раз в неделю	9	0*	9	0*	9	0*	9	0*
Расстояние, преодолеваемое пациентом до приступа за грудных болей								
До 100 м	2	0	2	0	2	0	2	0
100–200 м	7	2*	7	3*	7	1*	7	3*
200–300 м	8	10	8	10	8	10	8	13*
Более 300 м	0	3	0	2	0	4*	0	7*
Сатурация артериальной крови, измеренная методом пульсоксиметрии								
Менее 90%	3	0*	2	0	3	0*	3	0*
90–95%	12	3*	14	3*	13	2*	12	5*
Более 95%	2	12*	1	12*	1	13*	2	18*

* $p < 0,05$, достоверность различий определялась с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Таблица 2. Динамика показателей ЧСС по результатам мониторингирования ЭКГ по Холтеру на фоне различных вариантов антиангинальной терапии

Группа больных	Основные показатели		
	ЧСС мин., уд./мин (Ме; 25,0–75,0)	ЧСС средняя, уд./мин (Ме; 25,0–75,0)	ЧСС макс., уд./мин (Ме; 25,0–75,0)
До начала терапии			
1-я группа (Б+А)	51,0 (48,0; 54,0)	76,0 (69,0; 80,0)	135,0 (124,0; 164,0)
2-я группа (Б+Н)	50,0 (48,0; 51,0)	75,0 (69,0; 80,0)	139,0 (123,0; 159,0)
3-я группа (Б+Т)	51,0 (49,0; 52,0)	76,0 (72,0; 79,0)	133,0 (124,0; 159,0)
4-я группа (В+Т)	51,0 (49,0; 52,0)	77,0 (75,0; 79,0)	135,0 (111,0; 159,0)
Через 3 мес. терапии			
1-я группа (Б+А)	50,0 (48,0; 53,0)	74,0 (68,0; 75,0)	133,0 (123,0; 160,0)
2-я группа (Б+Н)	49,0 (48,0; 50,0)	74,0 (68,0; 78,0)	137,0 (120,0; 154,0)
3-я группа (Б+Т)	50,0 (49,0; 50,0)	73,0 (70,0; 77,0)*	130,0 (121,0; 157,0)*
4-я группа (В+Т)	49,0 (47,0; 50,0)	73,0 (72,0; 75,0)*	130,0 (107,0; 150,0)*

* $p < 0,05$, достоверность различий до начала терапии и после внутри каждой группы определялась с помощью Z-критерия (Wilcoxon).

Таблица 3. Динамика основных показателей Холтер-ЭКГ через 3 мес. терапии

ЧСС минимальная, уд./мин			ЧСС средняя, уд./мин			ЧСС максимальная, уд./мин		
до начала терапии	через 3 мес.	динамика Δ	до начала терапии	через 3 мес.	динамика Δ	до начала терапии	через 3 мес.	динамика Δ
1-я группа (Б+А)								
51,0	50,0	-1	76,0	74,0	-2	135,0	133,0	-2
2-я группа (Б+Н)								
50,0	49,0	-1	75,0	74,0	-1	139,0	137,0	-2
3-я группа (Б+Т)								
51,0	50,0	-1	76,0	73,0*	-3	133,0	130,0*	-3
4-я группа (В+Т)								
51,0	49,0	-2	77,0	73,0*	-4	135,0	130,0*	-5

* $p < 0,05$, достоверность различий до начала терапии и после внутри одной группы определялась с помощью Z-критерия (Wilcoxon).

(проявлений бронхообструкции) имели место у 16 пациентов, причем все пациенты страдали тяжелой ХОБЛ и разными формами ТБ. В стационаре такая коррекция была возможной, поскольку осмотр пациента проводили ежедневно. Потребовалась отмена бисопролола у 6 пациентов (по 2 больных из 1-й, 2-й и 3-й групп; 6/51 [11,8%]) с коморбидной бронхолегочной патологией в связи с усугублением бронхообструкции в виде усиления кашля и/или одышки. Из них 4 пациентам была остановлена титрация на дозах 5 мг/сут или 7,5 мг/сут без достижения антиангинального эффекта; эти пациенты были переведены на терапию верапамилом. Еще 2 пациентам пришлось снизить дозу бисопролола с 10 мг до 5 мг, а затем отменить препарат из-за сохранения кашля и также перейти на терапию верапамилом. Использование верапамила 3 р/сут в условиях стационара ПТД показало преимущества в плане переносимости терапии и ее эффективности — удовлетворительный клинический и ритм-урежающий эффект в терапевтической дозе 180–240 мг/сут. Случаев отмены верапамила из-за побочных эффектов (снижение АД или удлинение атриовентрикулярной проводимости) не было. Можно предположить, что такой эффективности вера-

памила при 3-кратном применении в сутки удалось добиться благодаря тому, что пациенты получали лечение в условиях стационара и принимали препараты в присутствии медицинских работников. В амбулаторных условиях необходимость принимать препарат 3 р/сут может снизить эффективность терапии из-за недостаточной комплаентности. В амбулаторных условиях может быть рекомендовано применение верапамила в лекарственной форме «таблетки пролонгированного действия».

Еще одним специфическим признаком проявления ишемии у пациентов с ИБС являлась горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST глубиной не менее 0,1 мВ, продолжительностью не менее 0,06–0,08 с от точки J в одном и более ЭКГ-отведений. Для объективизации ишемических изменений нами проанализирована частота встречаемости эпизодов депрессии ST (2 и более мм) при холтеровском мониторингировании ЭКГ.

На следующем этапе исследования мы провели сравнительный анализ эффективности антиишемической терапии в группах сравнения по влиянию различных сочетаний препаратов на частоту эпизодов ишемии по результатам мониторингирования ЭКГ по Холтеру (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ антиишемической терапии в различных группах по количеству эпизодов ишемии

Группа	Wald-Wolfowitz Runs Test (Z)		p-level	
	Начало терапии		Через 3 мес. терапии	
Сроки терапии	Z	p	Z	p
Статистические показатели	Z	p	Z	p
Группы пациентов: Б+А против Б+Т депрессия ST: 1 – нет, 2 – есть отрицательный T: 1 – нет, 2 – есть	-0,144447 0,664455	0,885148 0,506399	-2,70763* -2,00738*	0,006777 0,044710
Группы пациентов: Б+Н против Б+Т депрессия ST: 1 – нет, 2 – есть отрицательный T: 1 – нет, 2 – есть	-0,144447 1,473358	0,885148 0,140656	-2,97560* -0,17866	0,002924 0,567477
Группы пациентов: В+Т против Б+Т депрессия ST: 1 – нет, 2 – есть отрицательный T: 1 – нет, 2 – есть	-1,55162 0,04702	0,120755 0,962498	-1,96479 -0,75230	0,059875 0,451872

* $p < 0,05$ по критерию Wald-Wolfowitz Runs Test (Z).

Статистически значимые различия в пользу урежения эпизодов ишемии получены при попарном сравнении в пользу группы пациентов, получавших Б+Т, в сравнении с группами, получавшими Б+А и Б+Н. Также статистически значимые различия получены в пользу В+Т против Б+Т.

Использование триметазида в сочетании с β -адреноблокаторами (БАБ) или верапамилом для данной категории коморбидных пациентов является оптимальным с точки зрения урежения ритма и минимизации эпизодов депрессии сегмента ST по ЭКГ как проявления ишемии миокарда. Верапамил в дозах 180–240 мг/сут в комбинации с триметазидом 80 мг/сут (В+Т) имели одинаковый положительный антиишемический эффект с терапией Б+Т при условии достижения дозы бисопролола 7,5 мг/сут и более в комбинации с триметазидом 80 мг/сут. В то же время при нарастании бронхолегочных симптомов, связанных с увеличением дозы бисопролола, верапамил имел явные преимущества. Схема лечения В+Т имела наилучшую переносимость у коморбидных пациентов (ХОБЛ + ТБ) при достаточных ритмурежающем и антиангинальном/антиишемическом эффектах.

Триметазидин, в отличие от нитратов и других антиангинальных средств, не влияет на гемодинамические параметры (АД и ЧСС), что улучшает переносимость терапии и повышает приверженность пациентов лечению. Защитное действие, которое оказывает триметазидин на кардиомиоциты в условиях ишемии, носит комплексный характер. Триметазидин частично переключает энергетический обмен с окисления длинноцепочечных жирных кислот на окисление глюкозы, что оптимизирует использование кислорода и увеличивает синтез АТФ в условиях ишемии, а также способствует быстрой нормализации кислотно-щелочного равновесия и запасов креатинфосфата при восстановлении кровотока в коронарных сосудах [19].

Верапамил в сравнении с бисопрололом также обладает рядом преимуществ у пациентов с коморбидной бронхолегочной патологией, способствуя урежению ЧСС, антиангинальному и кардиопротективному эффектам без усугубления бронхообструктивного синдрома. По литературным данным, селективные β_1 -адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция обладают сопоставимым антиангинальным и антиишемическим действием без отрицательного влияния на бронхиальную проходимость [16–18]. Кроме того, отмечается, что при длительном приеме БАБ возможно их положительное влияние на восстановление функции эн-

дотелия как прогностически благоприятного компонента. Следовательно, длительное использование селективных β_1 -адреноблокаторов у пациентов с коморбидной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией возможно при удовлетворительной переносимости с ожидаемым прогностическим благоприятным действием на функции эндотелия.

Для дигидропиридиновых антагонистов кальция (амлодипин) известен эффект бронходилатации и снижения давления в малом круге кровообращения, что имеет особые преимущества в лечении данной категории коморбидных пациентов. Однако комбинация амлодипина с бисопрололом в нашем исследовании у коморбидных пациентов с ТБ, ХОБЛ и ИБС не показала преимуществ, по-видимому, вследствие нивелирования бисопрололом указанных эффектов амлодипина. Комбинация Б+А усиливала гемодинамические побочные эффекты снижения АД, что в отсутствие артериальной гипертензии у пациентов приводило к эпизодам гипотонии и тахикардии, не требующим отмены препаратов.

При оценке влияния антиангинальной/антиишемической терапии на эффективность химиотерапии ТБ у коморбидных пациентов с ТБ, ХОБЛ и ИБС были получены следующие данные. По результатам 3 мес. терапии негативация мазка достигнута у 7 (41,2%) пациентов в группе Б+А, 8 (47,1%) пациентов в группе Б+Н, 11 (64,7%) пациентов в группе Б+Т и 10 (58,8%) пациентов в группе В+Т. Отмечено, что при адекватной и хорошо переносимой антиангинальной терапии (В+Т и Б+Т) положительная динамика в лечении ТБ отмечалась быстрее, вследствие чего у более чем 50% пациентов (58,8–64,7%) отмечена негативация мазка через 3 мес. терапии: это произошло в группах пациентов, получавших терапию на основе триметазида в комбинации с верапамилом или бисопрололом (В+Т или Б+Т).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальное лечение ИБС на сегодняшний день определяется как лечение, которое контролирует симптомы и предотвращает связанные с ИБС кардиальные события при максимальной приверженности пациента лечению и минимальных побочных эффектах. Кроме того, важнейшим аспектом лечения пациентов с ТБ, ИБС и ХОБЛ являлось выздоровление от ТБ. Необходимо также учитывать, что сама химиотерапия ТБ токсически действует на сердеч-

но-сосудистую систему, ухудшая гемодинамические параметры и усиливая ишемические проявления [15].

Положительный эффект был получен во всех 4 группах лечения: Б+А, Б+Н, Б+Т, В+Т. Это связано с назначением адекватной терапии согласно клиническим рекомендациям по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2019 г. [16]. Другим положительным аспектом лечения в условиях стационара являлась его контролируемость медицинским персоналом, что обеспечивало регулярный прием препаратов больными. Верапамил в дозе 180–240 мг/сут в комбинации с триметазидином 80 мг/сут (В+Т) имели примерно одинаковый положительный антиангинальный/антиишемический эффект в сравнении с режимом терапии Б+Т при условии достижения дозы бисопролола 7,5 мг/сут и более в комбинации с триметазидином 80 мг/сут. В то же время при нарастании бронхолегочных симптомов, связанных с увеличением дозы бисопролола, верапамил имеет явные преимущества. Терапия верапамилом с триметазидином имела наилучшую переносимость у пациентов с ТБ, ИБС и ХОБЛ при достаточных ритмурежающем и антиангинальном/антиишемическом эффектах. Вероятнее всего, у пациентов с бронхолегочной патологией, получавших противотуберкулезные препараты, которые сами по себе могут нарушать работу сердца и оказывать дополнительное повреждающее действие на сосудистую стенку, назначение триметазидина оказывало цитопротективное действие на миокард в условиях гипоксии. К положительным свойствам триметазидина можно отнести и отсутствие дополнительных гемодинамических эффектов, приводящих к гипотонии и тахикардии, как в случае комбинаций Б+А и Б+Н. Эффективное лечение пациента со стенокардией высокого ФК с устранением повседневных симптомов ишемии миокарда на основе триметазидина в комбинации с верапамилом или бисопрололом позволяло не только улучшить субъективное состояние пациентов, но и напрямую способствовало повышению комплаентности пациентов, в т. ч. в лечении ТБ, с достижением негативации мазка в течение 3 мес. более чем у половины больных (58,8–64,7%). Таким образом, можно предположить, что эффективная антиангинальная терапия способствовала в итоге более быстрому абациллированию пациентов.

Литература

1. ВОЗ. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения. (Электронный ресурс.) URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311316/9789244509937-rus.pdf?ua=1> (дата обращения: 02.09.2020). WHO. Implementation of the strategy for the elimination of tuberculosis: the main provisions. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311316/9789244509937-rus.pdf?ua=1> (access date: 02.09.2020) (in Russ.).
2. Перельман М.И., Аксенова В.А., Апт А.С. и др. Фтизиатрия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Perelman M.I., Aksenova V.A., Apt A.S. et al. Phthisiology: National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).]
3. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Phthisiology. National clinical guidelines. Ed. P.K. Yablonsky. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).]
4. Feinstein A.R. The Pretherapeutic classification of co morbidity in chronic diseases. Journal Chronic Diseases. 1970;23(7):455–468.

5. Багишева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г. и др. Сердечно-легочная коморбидность у пациентов с впервые выявленным туберкулезом на фоне хронической обструктивной болезни легких. Врач. 2017;11:55–57. [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G. et al. Cardiopulmonary comorbidity in patients with newly diagnosed tuberculosis on the background of chronic obstructive pulmonary disease. Vrach. 2017;11:55–57 (in Russ.).]
6. Сабанчиева Ж.Х. Сочетание туберкулеза и сердечно-сосудистых заболеваний. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.apriori-journal.ru/seria2/4-2017/Sabanchieva.pdf>. — (дата обращения: 26.10.2020). [Sabanchieva Zh.Kh. Combination of tuberculosis and cardiovascular disease. (Electronic resource.) URL: <http://www.apriori-journal.ru/seria2/4-2017/Sabanchieva.pdf>. (access date: 26.10.2020) (in Russ.).]
7. Багишева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014;9(4):329–331. [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batishcheva T.L. Tuberculosis and COPD: problems of comorbidity. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2014;9(4):329–331 (in Russ.).]
8. Солоха И.А. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Самара; 2009. [Solokha I.A. Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis: thesis. Samara; 2009 (in Russ.).]
9. Ибрагимова М.Р., Багишева Н.В., Ибрагимова А.Р. Сердечно-легочная коморбидность, влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение хронической обструктивной болезни легких и впервые выявленный туберкулез. Сибирский медицинский журнал. 2017;32(1):70–73. [Ibragimova M.R., Bagisheva N.V., Ibragimova A.R. Cardiopulmonary comorbidity, the effect of cardiovascular disease on the course of chronic obstructive pulmonary disease, and first detected tuberculosis. Siberian medical journal. 2017;32(1):70–73 (in Russ.).]
10. Туберкулез и сопутствующие заболевания. Информационное письмо для врачей. Уфа; 2017:20. [Tuberculosis and related diseases Information letter for doctors. Ufa; 2017:20 (in Russ.).]
11. Арабидзе Г.Г., Григорьев Ю.Г. Особенности течения поражений сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом легких. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2015;3(8):26–30. [Arabidze G.G., Grigoryev Yu.G. Features of the course of lesions of the cardiovascular system in patients with pulmonary tuberculosis. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2015;3(8):26–30 (in Russ.).]
12. Huaman M.A., Henson D., Ticona E. et al. Tuberculosis and Cardiovascular Disease: Linking the Epidemics. Trop. Dis. Travel Med. Vaccines. 2015;1(10):1–7. DOI: 10.1186/s40794-015-0014-5.
13. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107(3):499–511. DOI: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
14. Yudkin Y.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohammed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis. 2000;148(2):209–214. DOI: 10.1016/S0021-9150(99)00463-3.
15. Мордык А.В., Долгих В.Т. Кардиотоксические реакции при химиотерапии туберкулеза: клинические проявления и туберкулез. Туберкулез и болезни легких. 2010;87(11):43–48. [Mordyk A.V., Dolgikh V.T. Cardiotoxic reactions with tuberculosis chemotherapy: clinical manifestations and tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases. 2010;87(11):43–48 (in Russ.).]
16. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. 2019 [Stable coronary heart disease. Clinical recommendations. 2019 (in Russ.).]
17. Максимов М.Л. Рациональная фармакотерапия ишемической болезни сердца: b-адреноблокаторы и антагонисты кальция в лечении стабильной стенокардии. PMЖ. 2014;2:124. [Maximov M.L. Rational pharmacotherapy of coronary heart disease: b-blockers and calcium antagonists in the treatment of stable angina pectoris. Russian medical journal. 2014;(2):124 (in Russ.).]
18. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Некрасов А.А., Королева Т.В. Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности β1-адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция верапамила у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (результаты двухлетнего наблюдения). Системные гипертензии. 2011;(1):31–34. [Grigoryeva N.Yu., Kuznetsov A.N., Nekrasov A.A., Koroleva T.V. Comparative evaluation of the clinical efficacy and safety of β1-blocker bisoprolol and calcium verapamil antagonist in patients with stable angina pectoris in combination with chronic obstructive pulmonary disease (two-year follow-up). Systemic hypertension. 2011;(1):31–34 (in Russ.).]
19. Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Механизм действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемическом-реперфузионном повреждении. Кардиосоматика. 2014;5(1):24–30. [Glezer M.G., Astashkin E.I., Novikova M.V. The mechanism of action of the metabolic cytoprotector trimetazidine in acute ischemic reperfusion injury. Cardiosomatics. 2014;5(1):24–30 (in Russ.).]