

КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БІСОПРОЛОЛУ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ ТА СУПУТНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У МЕШКАНЦІВ ГІРСЬКОЇ ЗОНИ ЗАКАРПАТТЯ

М.В. Рішко, Т.В. Ченгей

Ужгородський національний університет

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, бісопролол, гірська зона Закарпаття.

Умови проживання населення гірської зони Закарпаття, що характеризуються складними природними (несприятливий клімат зі значною кількістю опадів, часті руйнівні природні явища) та соціальними (недостатній розвиток соціальної, транспортної інфраструктури) факторами визначають потребу вивчення особливостей перебігу та лікування захворювань у цій популяції для оптимізації надання медичної допомоги населенню цього регіону.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія (АГ) займають чільне місце в структурі захворюваності та смертності населення України [11]. Моніторинг показників захворюваності вказує на тенденцію до зменшення поширеності самої АГ та частішання випадків АГ із супутньою патологією, а також до зростання смертності в разі поєднання ІХС з АГ [8]. Проведені в Україні епідеміологічні дослідження показали майже ідентичну поширеність як чинників ризику, так і серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед мешканців міста й села [3]. Більше того, показник загальної смертності, який визначається головним чином ССЗ, є традиційно вищим серед сільського населення України [4]. Слід зазначити, що умови проживання в сільській місцевості різних регіонів України, особливо в Карпатах, можуть суттєво відрізнятися, а у вітчизняній літературі бракує ґрунтовних досліджень, присвячених особливостям перебігу ССЗ серед горян.

Серед досліджень, присвячених особливостям перебігу ІХС та АГ у різних гірських популяціях, тільки в поодиноких роботах розглядаються аспекти патогенезу та медикаментозного лікування цих станів [12].

Бета-адреноблокатори (БАБ) є визнаними антиангінальними засобами, вони також мають доведені властивості щодо позитивного впливу на прог-

ноз у післяінфарктних пацієнтів [13] та в разі поєднання ІХС з АГ. Комбінована терапія БАБ та інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) здатна викликати зворотний розвиток процесу ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) [9]. Важливими аспектами індивідуалізованого добору БАБ є їхня селективність щодо впливу на β_1 -адренорецептори та особливості фармакокінетики, що значною мірою визначає профіль ефективності та безпечності терапії БАБ і прихильність пацієнтів до лікування. Бісопролол є сучасним β_1 -селективним БАБ без внутрішньої симпатоміметичної активності, зі збалансованим печінково-нирковим кліренсом та періодом напіввиведення близько 10—12 год. Схваленими показаннями до терапії бісопрололом є ІХС, АГ та хронічна серцева недостатність (ХСН) [13].

Мета дослідження — встановити клінічну та гемодинамічну ефективність бісопрололу в комплексній медикаментозній терапії при стабільній хронічній ІХС на тлі АГ у мешканців гірської зони Закарпаття.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджувана група складалася із 41 пацієнта — корінних мешканців гірських населених пунктів Закарпаття (вік $(53,5 \pm 2,2)$ року, 80,5% чоловіків). Усі обстежені постійно проживали у населених пунктах Великоберезнянського, Воловецького, Міжгірського, Перечинського, Рахівського та Тячівського районів Закарпатської області, яким офіційно надано статус гірських відповідно до Закону України «Про статус гірських населених пунктів в Україні» (висота над рівнем моря не менше як 400 м). Усі пацієнти мали хронічну ІХС у вигляді післяінфарктного кардіосклерозу та/або стабільної стенокардії напруження II—III функціональ-

них класів (ФК), верифікованих за даними електрокардіографії (ЕКГ), ехокардіоскопії, проби з дозованим фізичним навантаженням та/або холтеровського моніторування ЕКГ. Ступінь та стадію АГ діагностували згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ [10].

У дослідження не включали пацієнтів з нещодавнім (менше як 3 міс) анамнезом нестабільної стенокардії, гострого інфаркту міокарда (ІМ) або гострого порушення мозкового кровообігу, пацієнтів з тяжкими неконтрольованими симптомами ХСН (IV ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця або III стадією ХСН за класифікацією Василенка — Стражеска) чи фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) 40% і менше, стенокардією IV ФК (за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства); пацієнтів з тяжкою та/або неконтрольованою АГ (сistolічний артеріальний тиск [САТ] 180 мм рт. ст. і більше і/або діастолічний артеріальний тиск [ДАТ] 110 мм рт. ст. і більше), хворих з відомою симптоматичною АГ, постійною формою фібриляції передсердь, передсердно-шлуночковими блокадами II—III ст., синдромами передчасного збудження шлуночків та гемодинамічно значущими клапанними стенозами або регургітаціями.

Критеріями виключення з дослідження також були тяжкий і/або декомпенсований цукровий діабет та інші клінічно значущі ендокринні розлади, тяжкі захворювання печінки, шлунково-кишкового каналу, клінічно вагоме захворювання нирок (визначалося як підвищення сироваткового креатиніну понад 200 мкмоль/л) та клінічно значущі захворювання бронхолегеневого апарату (зокрема, хронічне обструктивне захворювання легень і бронхіальна астма), та хронічне легеневе серце.

Після госпіталізації перед початком медикamentозного лікування усім пацієнтам проводили загальноклінічне та лабораторне обстеження з визначенням показників загального і біохімічного аналізів крові, та принаймні один раз знімали ЕКГ в стані спокою.

Усім пацієнтам проводили ехокардіографічне дослідження у М- та В-режимах за стандартною методикою [1] на апараті Philips EnVisor C. Вимірювали кінцеводіастолічний (КДР) та кінцевосistolічний розмір (КСР) ЛШ. Показники кінцеводіастолічного та кінцевосistolічного об'ємів ЛШ (КДО та КСО відповідно) і значення ФВ ЛШ отримували під час дослідження у В-режимі. Також вимірювали діастолічні товщини міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки (ЗС) ЛШ та діастолічний діаметр лівого передсердя (ЛП). Як показник післяінфарктного ремоделювання ЛШ розраховували відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ у вигляді відношення суми товщин МШП і ЗС до КДР. Маса міокарда (ММ) ЛШ обчислювали за формулою ASE Convention, після чого її індексували до площі поверхні тіла, отримуючи індекс ММ (ІММ). Об'ємне навантаження на міокард оцінювали за допомогою індексу об'єму-маси (ІОМ), який дорівнює відношенню КДО до ММ ЛШ. Діас-

толічну функцію ЛШ аналізували під час імпульсного доплерівського дослідження трансмітрального кровотоку. Оцінювали такі показники діастолічної функції ЛШ: максимальну швидкість трансмітрального кровотоку під час фази раннього наповнення (VE, м/с), максимальну швидкість трансмітрального кровотоку під час фази пізнього наповнення — систоли передсердь (VA, м/с) та їхнє співвідношення (VE/VA); час сповільнення раннього наповнення (DT, мс), час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT, мс).

Базисна терапія передбачала призначення ацетилсаліцилової кислоти 75—100 мг/добу, ІАПФ в індивідуально дібраній дозі, до якого в разі потреби в посиленні гіпотензивного та діуретичного ефектів додавали гідрохлортіазиду 12,5—25 мг. Антиангінальна терапія включала прийом нітрогліцерину або ізосорбиду динітрату «на вимогу». До цієї базисної терапії за умови стабільного клінічного перебігу захворювання та якщо не було клінічних ознак затримки рідини, додатково призначали бісопролол («Бісопрол» виробництва компанії «Фармак») у початковій дозі 5 мг один раз на добу, зранку. За умов доброї переносності стартової дози «Бісопролу», через 7—10 днів її подвоювали, контролюючи АТ та ЧСС, до досягнення цільової дози 10 мг, яку пацієнти вживали й надалі протягом 6 міс. Після цього проводили повторне клініко-функціональне обстеження.

Статистичну обробку матеріалів проводили за допомогою програми MS Excel. Вибірки описували значенням середнього арифметичного з 95% довірчим інтервалом ($M \pm m$). Зміни досліджуваних показників у динаміці лікування подавали у вигляді відносної величини (Δ , %) та її стандартної похибки, значущість якої оцінювали за допомогою парного t-тесту Стюдента. Статистичні гіпотези перевіряли на рівні значимості похибки першого роду 5%.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

15 (36,6%) пацієнтів мали в анамнезі один перенесений ІМ із зубцем Q, середньою давністю 3 роки (нижній-верхній кuartиль — 1—5 років); передня локалізація некрозу спостерігалась у 6 (14,6%) осіб, нижня — у 9 (22,0%). Не було випадків повторного ІМ та післяінфарктної аневризми ЛШ. Стабільну стенокардію напруження II та III ФК діагностовано у 21 (51,2%) та 20 (48,8%) пацієнтів відповідно. М'яку АГ мали 25 (61,0%) пацієнтів. Середні значення офісних САТ та ДАТ на момент включення у дослідження становили ($155,0 \pm 3,3$) та ($96,8 \pm 2,7$) мм рт. ст., ЧСС у стані спокою дорівнювала ($78,8 \pm 2,7$) уд./хв.

Середня доза «Бісопролу» в досліджуваній групі становила ($8,4 \pm 0,8$) мг, цільову дозу — 10 мг — приймали 29 хворих (70,7%). Лікування пацієнти переносили добре, жоден з них «Бісопрол» не припиняв уживати через побічні ефекти або погіршення перебігу основного захворювання. Терапія «Бісопролом» мала виразний антиангінальний ефект, що виявлялося істотним зниженням добової потре-

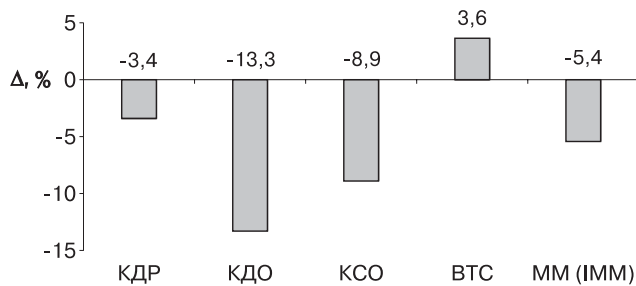


Рисунок. Зміни деяких показників гемодинаміки при ІХС та супутній АГ під впливом комплексного лікування на основі «Бісопролу»

би в органічних нітратах на 49,2%. Тяжкість стенокардії принаймні на один ФК зменшилася у 25 пацієнтів (61,0%), що супроводжувалося змінами розподілу їх за тяжкістю стенокардії. Так, до лікування III ФК спостерігався у 20 (48,8%) хворих; після 6 міс комплексної терапії із включенням «Бісопролу» III ФК стенокардії спостерігався в 9 (22,0%) випадках, II ФК — у 18 (43,9%), I ФК — в 14 (34,1%).

Лікування мало відчутний антигіпертензивний ефект: середні значення САТ та ДАТ вірогідно знизилися на 19,02 та 13,59 мм рт. ст. відповідно ($P < 0,05$). Задовільний антигіпертензивний ефект (котрий визначався як зниження офісного АТ до 140/90 мм рт. ст. і нижче) зафіксовано у 31 пацієнта (75,6%). Терапія «Бісопролом» супроводжувалася істотним зниженням ЧСС у стані спокою в середньому на 13,7 уд./хв. Очевидно, що виразний антиангінальний ефект лікування «Бісопролом» пояснюється його впливом на основні детермінанти метаболічних потреб міокарда — ЧСС та САТ.

Під впливом 6-місячного комплексного лікування на основі «Бісопролу» спостерігали істотне зменшення КДР на $(3,41 \pm 0,98)$ % від початкового значення $(5,7 \pm 0,19)$ см ($P < 0,05$), КДО на $(13,3 \pm 3,1)$ % від $(163,29 \pm 12,54)$ мл ($P < 0,05$), КСО на $(8,9 \pm 4,64)$ % від $(80,15 \pm 11,48)$ мл ($P < 0,05$) (рисунок). Ці зміни свідчать про гемодинамічне розвантаження міокарда та зворотний розвиток ремоделювання ЛШ на тлі 6-місячного комплексного лікування «Бісопролом». Попри те, що істотно не зростала ФВ ЛШ (абсолютне збільшення на 0,54% від початкового значення $(51,7 \pm 4,01)$ %, $P > 0,05$) (скоріше за все, це спричинено нетривалим періодом спостереження), виявлене зменшення КСО може вказувати на поліпшення інотропних резервів міокарда в разі комплексного лікування на основі «Бісопролу» [7]. Адже КСО вважається чутливим маркером систолічної функції ЛШ при ІХС, не поступається ФВ ЛШ [6]. Подібні гемодинамічні ефекти «Бісопролу» спостері-

гали і в іншому дослідженні пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ ішемічного генезу на тлі АГ [2]. Результати нашого дослідження вказують на те, що «Бісопрол» має відчутний антиремоделювальний ефект і сприяє відновленню скоротливої здатності міокарда навіть в умовах помірно зниженої ФВ ЛШ при ІХС та супутній АГ.

Товщина стінок ЛШ на тлі лікування не зазнала значних змін, а ІММ ЛШ істотно знизився з $(175,54 \pm 18,17)$ г/м² на $(5,43 \pm 2,4)$ % ($P < 0,05$), очевидно, за рахунок зменшення розмірів порожнини ЛШ. Така динаміка спостерігалася і стосовно ММ ЛШ, яка знизилася на $(5,43 \pm 2,26)$ % від початкового значення ($P < 0,05$). Антиремоделювальний ефект лікування з включенням «Бісопролу» виявлявся і вірогідним зростанням показника ВТС з $(0,43 \pm 0,025)$ у. о. на $(3,64 \pm 0,95)$ % ($P < 0,05$), що засвідчує тенденцію до переходу від ексцентричної гіпертрофії ЛШ до гемодинамічно вигіднішої концентричної геометрії ЛШ. Значення ІОМ під впливом лікування істотно не змінювалося (зменшення на $(2,24 \pm 2,37)$ %, $P > 0,05$), що вказує на відносну сталість об'ємного навантаження на міокард в умовах зворотного розвитку ремоделювання ЛШ.

Незважаючи на істотне зниження міокардіальної маси в динаміці лікування, показники, котрі характеризують діастолічну функцію ЛШ, не зазнали значних змін під впливом лікування, що пояснюється відносно нетривалим періодом спостереження. Максимальні швидкості ранньодіастолічного та передсердного наповнення, показники, які характеризують активну релаксацію та жорсткість міокарда (відповідно IVRT та DT) істотно не змінилися, а відношення VE/VA до і після лікування становило $0,80 \pm 0,06$ та $0,75 \pm 0,10$ ($P > 0,05$). Крім того, як уже було зазначено, геометрія ЛШ мала тенденцію до зміни у бік концентричного ремоделювання/гіпертрофії, а асоціація цього варіанта геометрії ЛШ з діастолічною дисфункцією загальновідома [5].

ВИСНОВКИ

Включення «Бісопролу» в цільовій добовій дозі 10 мг до складу комплексного медикаментозного лікування хронічної стабільної ІХС на тлі АГ у мешканців гірської зони Закарпаття є безпечним та ефективним і супроводжується виразним антиангінальним й антигіпертензивним ефектами. Терапія з включенням «Бісопролу» протягом 6 міс сприяє зворотному розвитку ремоделювання ЛШ, що виражається зменшенням об'ємів та маси ЛШ і зростанням показника ВТС. При цьому не спостерігається вірогідного поліпшення показника ФВ ЛШ та параметрів діастолічної функції ЛШ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобров В.О., Стаднюк Л.А., Крижанівський В.О. Ехокардіографія.— К.: Здоров'я, 1997.— 152 с.
2. Воронков Л.Г., Визир В.А., Волков В.И. и др. Сравнительное исследование селективных бета-адреноблокаторов у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией и дисфункцией левого желудочка: результаты многоцентрового исследования ЛОКУС-ЛЖ (ЛОКрен в Украине при систолической дисфункции левого желудочка) // Укр. кардіол. журн.— 2006.— № 2.— С. 43—47.
3. Горбась І.М. Епідеміологія ішемічної хвороби серця серед сільського населення України // Врачебная практика.— 2001.— № 4.— С. 31—34.
4. Горбась І.М., Смирнова І.П., Грицай Н. М. та ін. Епідеміологічні аспекти артеріальної гіпертензії в сільській популяції України // Укр. кардіол. журн.— 2006.— № 2.— С. 9—12.
5. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У., Мостовицков С.Б. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца // Кардиология.— 2000.— Т. 40, № 3.— С. 31—37.
6. Іванів Ю.А., Павлюк В.І., Чубучний В.М. Ультразвукове обстеження при ішемічній хворобі серця.— Львів, 1995.— 57 с.
7. Іванов В.П. Динаміка ехокардіографічних показників при різних типах структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка під час тривалого лікування // Лікарська справа.— 2005.— № 8.— С. 22—27.
8. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журн.— 2005.— № 1.— С. 9—15.
9. Переваги раннього комбінованого лікування карведилолом та інгібітором АПФ при м'якій серцевій недостатності і систолічній дисфункції лівого шлуночка. Дослідження CARMEN (the Carvedilol and ACE-inhibitor Remodelling Mild heart failure Evaluation trial) // Медицина світу.— 2004.— Том XVII, № 3.— С. 211—219.
10. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії.— 3-тє видання, виправлене і доповнене.— К., 2004.— 86 с.
11. Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращення в Україні. Аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / За ред. В.М. Коваленка.— К., 2005.— 140 с.
12. Faulhaber M., Flatz M., Bartscher M. Beta-blockers may provoke oxygen desaturation during submaximal exercise at moderate altitudes in elderly persons // High Alt. Med. Biol.— 2003.— Vol. 4.— P. 475—478.
13. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 1341—1362.

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОЙ ЗОНЫ ЗАКАРПАТЬЯ

Н.В. Ришко, Т.В. Чендей

Естественные и социальные особенности условий проживания населения горных районов Закарпатья определяют необходимость изучения особенностей хода и лечения заболеваний в данной популяции. Целью исследования было установление эффективности назначения бисопролола в комплексном медикаментозном лечении стабильной хронической ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне артериальной гипертензии (АГ) у жителей горной зоны Закарпатья. Проведены клиническое и эхокардиографическое обследование 41 коренного жителя горных населенных пунктов (высота не менее 400 м над уровнем моря) с хроническими формами ИБС и сопутствующей легкой или умеренной АГ II—III стадий. К базисной терапии дополнительно назначали «Бисопрол» (производства компании «Фармак») — средняя доза ($8,4 \pm 0,8$) мг. Повторное обследование проводили через 6 мес. На фоне лечения наблюдали снижение потребности в нитратах на 49,2%, уменьшение ФК стенокардии по крайней мере на 1 функциональный класс у 61,0% пациентов, снижение систолического и диастолического артериального давления соответственно на 19,0 и 13,6 мм рт. ст. ($P < 0,05$). Значение конечнодиастолического размера и объема и конечносистолического объема левого желудочка (ЛЖ) уменьшилось соответственно на 3,41; 13,3 и 8,8% ($P < 0,05$). Фракция выброса ЛЖ под влиянием лечения существенно образом не возрастала. Масса миокарда ЛЖ под влиянием лечения снизилась на 5,43%, а относительная толщина стенок ЛЖ выросла на 3,64%. Показатели диастолической функции ЛЖ под влиянием лечения существенно не изменились. Включение «Бисопрола» в состав лечения хронической ИБС и АГ у жителей горной зоны Закарпатья имеет выраженный антиангинальный и антигипертензивный эффект и приводит к обратному развитию процесса ремоделирования ЛЖ. При этом не наблюдается улучшения показателя ФВ ЛЖ и параметров диастолической функции ЛЖ.

**CLINICAL AND HEMODYNAMIC EFFICACY OF BISOPROLOL
IN ISCHEMIC HEART DISEASE AND CONCOMITANT HYPERTENSION
IN TRANSCARPATHIAN MOUNTAIN DWELLERS**

M.V. Rishko, T.V. Chendey

Natural and social features of the lifestyle of Transcarpathian mountain dwellers require investigation of disease course and treatment in this population. The purpose of the investigation was to establish the efficacy of bisoprolol in chronic stable ischemic heart disease (IHD) and concomitant hypertension (HTN) in Transcarpathian mountain dwellers. 41 native mountain dwellers with chronic forms of IHD and concomitant mild or moderate HTN were evaluated clinically and by means of echocardiography at baseline and 6-month follow-up. Basic medical therapy was supplemented by Bisoprol (mean dose (8.4 ± 0.8) mg). The treatment was associated with decrease in nitroglycerine demand by 49.2%, decrease in the severity of angina at least by one functional class in 61.0% of patients, and systolic and diastolic blood pressure decrease by 19.0 and 13.6 mm Hg respectively ($P < 0.05$). Left ventricular (LV) end-diastolic dimension and volume, and end-systolic volume all decreased by 3.41, 13.3 та 8.8% respectively ($P < 0.05$). LV ejection fraction (EF) did not show any improvement with treatment. LV myocardial mass demonstrated a significant decrease by 5.43%, and LV relative wall thickness significantly increased by 3.64%. LV diastolic filling indices did not show any changes. Adding Bisoprol to the medical therapy of chronic IHD and HTN in Transcarpathian mountain dwellers has a significant antianginal and blood pressure lowering effects, and leads to LV remodeling reverse. This is not accompanied by improvement of LV EF and diastolic filling indices.