

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

На правах рукопису

**Кітура Оксана Євгенівна**

УДК: 616.12-008.46-053:615.225.1

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕНОСНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ**  
**БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ**  
**У ХВОРИХ ІЗ ЗАСТІЙНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

14.01.11- Кардіологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ - 2005

Дисертація є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії, МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор Жарінов Олег Йосипович, кафедра кардіології і функціональної діагностики Київської медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор Щупіненко Ігор Михайлович, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник Єна Лариса Михайлівна, Інститут геронтології АМН України, завідувач відділу клінічної та епідеміологічної кардіології.

**Провідна установа:**

Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска АМН України, відділ серцевої недостатності.

Захист відбудеться "17" березня 2005 року о 13<sup>30</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.08 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за адресою: 01601, м. Київ-1, бульвар Шевченка, 17.

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (01057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий "15 " лютого 2005 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук, доцент

О.М. Барна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) – тяжкий клінічний синдром, який характеризується значною частотою госпіталізацій і високою смертністю. За даними Фремінгемського дослідження [Kannel W.B., 1996], частота встановлення діагнозу ХСН становить в середньому 2,5 – 2,7 % на кожні 1000 звернень хворих до лікаря на рік, а кількість пацієнтів з ХСН – до 2 відсотків всіх госпіталізованих. Встановлено, що захворюваність на ХСН залежить від віку і зростає від одного у віці 50 – 59 років до десяти відсотків у віці 80 – 89 років [Kannel W.B., 2000].

Прогноз виживання хворих з ХСН віком 65 – 74 років значно гірший, ніж у хворих до 65 років [Schocken D.D. et al., 1992]. У США до 92 % всіх випадків смерті від ХСН, припадає на осіб віком понад 65 років [Massie B.M., Shah N.B., 1997]. Отже, ХСН є важливою кардіологічною проблемою хворих похилого і старечого віку.

Найпоширенішою концепцією патогенезу ХСН у 90-х роках ХХ століття стала нейрогуморальна теорія, яка базується на уявленнях про надмірну активацію при ХСН ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем [Packer M., 1992; Levine T.B., Francis J.S., Goldsmith S., 1992]. Відповідно, сучасні стандарти лікування ХСН передбачають обов'язкове використання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту і  $\beta$ -адреноблокаторів ( $\beta$ -АБ) як найбільш ефективних, добре вивчених і взаємодоповнюючих засобів нейрогуморальної модуляції.

У кількох великих рандомізованих дослідженнях, здійснених у другій половині 90-х років (MERIT-HF, 1999; CIBIS II, 1998; COPERNICUS, 2000), доведена здатність селективних  $\beta$ -АБ бісопрололу, метопрололу і карведилолу попереджати виникнення декомпенсації кровообігу, поліпшувати функціональний стан лівого шлуночка (ЛШ) та перспективи виживання хворих з ХСН ішемічної та неішемічної етіології. Але, за недостатньої кількості порівняльних досліджень ефективності означених препаратів, неможливо зробити доскональних висновків щодо клінічної ефективності кожного. У дослідженні COMET [Poole-Wilson P., 2003] встановлено, що застосування карведилолу дозволило на 17 % поліпшити прогноз виживання хворих з ХСН порівняно з метопрололу тартратом. Але ці дані недостатні для оптимального вибору певного  $\beta$ -АБ для лікування ХСН і вимагають обережної оцінки, оскільки метопролол застосовувався в дозі, майже удвічі меншій від оптимальної. Крім того, до теперішнього часу не здійснено безпосереднього порівняння ефектів бісопрололу та інших  $\beta$ -АБ при лікуванні ХСН.

Не менш актуальною проблемою застосування  $\beta$ -АБ є вивчення їх ефективності залежно від тяжкості ХСН. У більшості рандомізованих досліджень ефективність  $\beta$ -АБ переважно вивчалась у пацієнтів з ХСН II – III функціональних класів (ФК) за

класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) [US Carvedilol, 1996; CIBIS II, 1998; MERIT-HF, 1999]. У зв'язку з невеликою кількістю хворих з ІV ФК ефективність  $\beta$ -АБ не була досконально вивчена. Втім, у дослідженні COPERNICUS (2000) була показана ефективність карведилолу в лікуванні пацієнтів з ХСН ІV ФК, що дає підстави для проведення подальших досліджень.

Сучасні стандарти використання  $\beta$ -АБ визначають оптимальні дози цих препаратів [Рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2001], хоча адекватних досліджень залежності ефекту лікування ХСН від досягнутої дози немає. Недостатньо вивчено вплив цих препаратів на асоційовану зі станом здоров'я якість життя (АСЗЯЖ) у хворих з ХСН. Нарешті, недостатньо вивчено ефективність і переносність генеричних форм  $\beta$ -АБ.

Тому проблема подальшого вивчення клінічних аспектів застосування  $\beta$ -АБ, особливо у осіб похилого віку, є актуальною і вимагає подальшого дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.** Робота є фрагментом наукової теми Української медичної стоматологічної академії “Запальні та незапальні хвороби органів і систем людини, що формуються під впливом екологічних, стресових, імунних, метаболічних та інфекційних факторів. Стан гемо- і гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних та нетрадиційних засобів лікування”, № державної реєстрації 0198V000134.

**Мета дослідження** полягала в оптимізації застосування селективних  $\beta$ -АБ метопрололу і бісопрололу у хворих з помірною і тяжкою ХСН ішемічного та неішемічного походження на основі вивчення особливостей їх переносності та ефективності, залежно від віку та наявності фібриляції передсердь (ФП).

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити переносність тривалого (12 місяців) лікування метопрололом і бісопрололом у хворих молодого, середнього і похилого віку з ХСН ІІІ – ІV ФК.
2. Встановити визначальні фактори переносності та ефективності метопрололу і бісопрололу у хворих різного віку з помірною і тяжкою ХСН.
3. Визначити та порівняти динаміку показників гемодинаміки, асоційованої зі станом здоров'я якості життя, морфофункціональних показників лівого шлуночка та вмісту катехоламінів на фоні застосування метопрололу і бісопрололу у хворих з ХСН ішемічного та неішемічного походження.
4. Оцінити динаміку показників гемодинаміки, асоційованої зі станом здоров'я якості життя, морфофункціональних показників лівого шлуночка та вмісту катехоламінів на фоні застосування метопрололу у хворих з помірною і тяжкою ХСН залежно від віку.
5. Вивчити переносність та ефективність метопрололу у пацієнтів з помірною і тяжкою

ХСН залежно від наявності фібриляції передсердь та віку.

- б. Оцінити ефективність метопрололу і бісопрололу у хворих із ХСН різних вікових груп з метою оптимізації їх застосування.

**Об'єкт дослідження** – хворі з хронічною серцевою недостатністю.

**Предмет дослідження** – клінічні симптоми, переносність доз  $\beta$ -АБ, показники структури і функції лівого шлуночка, переносність фізичного навантаження, асоційована зі станом здоров'я якість життя, вміст катехоламінів до і під час лікування метопрололом і бісопрололом.

**Методи дослідження** – клінічне обстеження (анамнез, об'єктивні фізичні дані), артеріальний тиск за Коротковим, дистанція 6-хвилинної ходьби (ДШХ) по рівній поверхні, оцінка АСЗЯЖ, ехокардіографічне дослідження, вміст катехоламінів у сироватці крові.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено, що переносність  $\beta$ -АБ залежить від віку. Цільових доз метопрололу тартрату і бісопрололу частіше досягали пацієнти молодого віку, пацієнти похилого віку швидше досягають цільових доз бісопрололу. Виявлено, що покращання АСЗЯЖ та ДШХ відбувається повільніше у хворих похилого віку. Уперше встановлено, що пацієнти з вищим рівнем артеріального тиску та нижчим рівнем норадреналіну легше досягають цільових та наближених до цільових доз  $\beta$ -АБ. У хворих, які досягли цільових та наближених до цільових доз  $\beta$ -АБ, була більш вираженою динаміка показників гемодинаміки, систолічної функції лівого шлуночка, рівня норадреналіну (НА). Наявність ФП не перешкоджає досягненню цільових доз метопрололу, а динаміка клініко-функціональних показників у пацієнтів із фібриляцією передсердь достовірно не відрізнялася від такої у пацієнтів із збереженим синусовим ритмом (СР). Ефективність метопрололу і бісопрололу не залежить від етіології ХСН (ішемічної та неішемічної).

**Практичне значення результатів дослідження.** Розроблено рекомендації щодо диференційованого застосування метопрололу і бісопрололу у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка і тяжкою серцевою недостатністю залежно від віку. Обґрунтована необхідність досягнення цільових доз  $\beta$ -АБ, у тому числі у пацієнтів літнього віку. Доведена доцільність диференційного підходу при титруванні  $\beta$ -АБ залежно від віку, особливостей гемодинаміки, а також застосованого препарату. Встановлено, що  $\beta$ -АБ показані хворим з ХСН як при синусовому ритмі, так і при ФП. Визначені критерії, які можуть застосовуватись для оцінки ефективності тривалого лікування  $\beta$ -АБ.

**Впровадження в практику результатів дослідження.** Результати роботи впроваджені у практику кардіологічного відділення Полтавської обласної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, терапевтичного відділення Полтавської обласної лікарні №2,

Чернігівського обласного кардіологічного диспансеру, кардіологічного відділення центральної клінічної лікарні м. Івано-Франківська, в навчальний процес кафедри госпітальної терапії та кафедри загальної практики і сімейної медицини Української медичної стоматологічної академії. Про це свідчать відповідні акти впровадження результатів дисертаційної роботи. Результати роботи використані в методичних рекомендаціях “Застосування  $\beta$ -адреноблокаторів у лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю” (К.: КМАПО, 2001. – 24 с.).

**Особистий внесок здобувача.** Подані в роботі наукові матеріали і фактичні дані становлять особистий внесок здобувача у розробку дослідженої теми. Автор самостійно виконала патентно-інформаційний пошук і аналіз літературних даних з теми дисертації, здійснила відбір та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів на всіх етапах дослідження, зокрема, загальноклінічне обстеження, проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою, ехокардіографічні дослідження та визначення рівня катехоламінів у сироватці крові. Автор самостійно підготувала базу даних і виконала статистичну обробку матеріалів, оформила наукові статті. Текст дисертаційної роботи і автореферату особисто написаний здобувачем.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювалися на об'єднаному пленумі правлінь Українських товариств кардіологів, ревматологів та кардіохірургів з міжнародною участю “Серцева недостатність – сучасний стан проблеми” (Київ, 2002 р.), республіканській науково-практичній конференції молодих учених “Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века” (Харків, 2000 р.), Українській науково-практичній конференції “Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до практики” (Київ, 2001 р.), Республіканській науково-практичній конференції “Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни” (Харьков, 2001 р.), пленумі Правління Українського наукового товариства кардіологів з міжнародною участю “Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень” (Київ, 2003 р.), VII Національному конгресі кардіологів України (Дніпропетровськ, 2004 р.), а також 11-ій Європейській зустрічі з гіпертензії (Мілан, Італія, 2001 р.).

**Публікації.** Матеріали, які увійшли до дисертації, були опубліковані у 10 наукових статтях у виданнях, визначених ВАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, а також у 8 тезах наукових доповідей.

**Об'єм та структура дисертації.** Дисертація складається із списку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу “Матеріал і методи дослідження”, чотирьох

розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури. Текст дисертації викладений на 189 сторінках машинописного тексту, фактичні дані висвітлені в 95 таблицях та у 12 рисунках. Бібліографічний покажчик містить 178 джерела, із них 44 кирилицею та 134 латиною.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

**Матеріал і методи дослідження.** У дослідження було включено 129 хворих віком від 38 до 74 років (в середньому  $56,2 \pm 9,4$  роки) з ХСН III і IV ФК за класифікацією NYHA. Залежно від віку, хворі були поділені на три групи. В першу групу увійшли 30 (23,2 %) пацієнтів віком до 44 років (в середньому  $43,9 \pm 2,1$  року). Серед них було 12 (40 %) хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і 18 (60 %) – на дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП). У 10 (33,3 %) пацієнтів зареєстрована ФП. Співвідношення кількості пацієнтів з III і IV ФК на момент госпіталізації становило 14/16.

У другу групу включено 46 хворих (35,6 %) віком 45-59 років (в середньому  $52,6 \pm 4,0$  року). У 31 (67,4 %) хворого ХСН ішемічного походження, у 15 (32,6 %) – неішемічного походження. У 17 (36,9 %) хворих зареєстрована ФП. Співвідношення кількості пацієнтів з III і IV ФК на момент госпіталізації становило 22/24.

У третю групу хворих увійшли 53 (41,0 %) пацієнти віком 60-74 роки (в середньому  $66,7 \pm 4,5$  року). У 43 (81,1%) пацієнтів діагностовано ІХС, у 10 (18,9 %) – ДКМП. У 31 (58,4 %) хворого зареєстрована ФП. Співвідношення кількості пацієнтів з III і IV ФК на момент госпіталізації становило 24/29. У всіх пацієнтів фракція викиду (ФВ) не перевищувала 35 %.

До дослідження не залучалися хворі: з активними запальними захворюваннями, з синдромом слабкості синусового вузла чи атріовентрикулярною блокадою II – III ступенів, синусовою брадикардією, на декомпенсований цукровий діабет, гострий інфаркт міокарда або гострі коронарні синдроми, інфаркт міокарда, що розвинувся протягом останніх 6 місяців, з вадами серця, з тяжкою патологією з боку легень, нирок, печінки.

Діагноз ХСН верифікували на основі даних анамнезу, фізичного обстеження, змін електрокардіограми, ехокардіографічних, рентгенологічних, лабораторних методів дослідження. Діагноз ІХС встановлювався за такими показниками: наявність типових нападів стенокардії, перенесений інфаркт міокарда, змін електрокардіограми під час навантажувальних проб. Через відсутність специфічних для ДКМП критеріїв діагностики при встановленні діагнозу виключали інші можливі причини ХСН [Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев, 1995]. Групи хворих були порівняні за віком, статтю, клінічними показниками тяжкості ХСН, співвідношенням хворих із ХСН ішемічного і неішемічного походження.

**Методи дослідження.** У період перебування на стаціонарному лікуванні, при

наступних амбулаторних візитах (через 3, 6, 12 місяців лікування) пацієнти проходили комплексне клінічне та ехокардіографічне обстеження. Клінічне обстеження включало оцінку суб'єктивного стану, динаміку клінічних об'єктивних показників, зокрема таких як частота і ритм пульсу, рівень артеріального тиску за Коротковим. Переносність  $\beta$ -АБ вивчали на підставі оцінки кількості пацієнтів, які досягли цільових доз, кількості побічних подій, що сповільнювали титрування препарату або призводили до його відміни.

Спеціальні методи обстеження: дистанція 6-хвилинної ходьби; оцінка асоційованої із станом здоров'я якості життя пацієнтів з використанням Мінесотського опитувальника "Життя із серцевою недостатністю"; ехокардіографічна оцінка внутрішньосерцевої гемодинаміки з використанням апарату "Sim-5000 plus" з механічним датчиком 3,5 мГц в М- і В-режимах. Визначали наступні показники: кінцево-діастолічний розмір ЛШ, розмір лівого передсердя, товщину міжшлуночкової перетинки, товщину задньої стінки ЛШ в систолу та діастолу, кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ та кінцево-систолічний об'єм (КСО) визначали за методом Simpson. Фракцію викиду визначали як відношення величин ударного об'єму (УО) і КДО. Для визначення маси міокарда ЛШ (ММЛШ) користувалися формулою В. Трой (1972). Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ,  $г/м^2$ ) обчислювали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (S), визначеною за стандартною номограмою:  $ІММЛШ = ММЛШ / S$ . Рівень катехоламінів (адреналін (А) і норадреналін) визначали в сироватці крові імуноферментним методом.

**Методи лікування.** Перед залученням до дослідження всі хворі отримували стандартизований лікувальний комплекс: фуросемід 60 – 100 мг на добу, при вираженій затримці рідини внутрішньовенно, деяким хворим в поєднанні з гідрохлоротіазидом в дозі 25 – 100 мг на добу, спіронолактон в дозі 25 – 100 мг на добу, еналаприл в дозі від 2,5 до 20 мг. За наявності показань 68 (52,7 %) пацієнтів отримували ізосорбїду динітрат у дозі 40 – 80 мг на добу, 101 (78,3 %) хворих – дигоксин у дозі 0,125 – 0,25 мг на добу та 12 (9,3 %) пацієнтів – аміодарон у дозі 200 – 300 мг на добу.

Після досягнення стану еуволемії через 7 – 8 днів від початку лікування додатково до стандартизованого комплексу призначали один з  $\beta$ -АБ: 74 пацієнтам – метопролол (егілок, компанія Egis, Угорщина), 55 – бісопролол (бісопролол-ратіофарм, компанія Ratiopharm, Німеччина).

Дозу  $\beta$ -АБ підбирали індивідуально, методом титрування, починаючи з 1/8 від середньої терапевтичної дози.

Метопролол: початкова доза становила 6,25 мг 2 рази на добу після їжі, із збільшенням на 12,5 мг через кожні 2 тижні, цільова доза – 100 мг. При задовільній переносності метопрололу допускалося подальше збільшення дози до 150 мг – рівня,



рекомендованого робочою групою Європейського товариства кардіологів (2001 р.). Бісопролол: цільова доза становила 10 мг, початкова доза – 1,25 мг, кожні 2 тижні дозу збільшували на 1,25 мг.

Адекватною клінічною відповіддю на титраційні дози  $\beta$ -АБ вважали відсутність таких проявів: зниження систолічного артеріального тиску (АТс) нижче 90 мм. рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) менше 55 на хвилину, поява задишки у спокої або явного її посилення при звичайному фізичному навантаженні, епізоди задухи, ортопное. За необхідності у хворих з тяжкою ХСН титрування  $\beta$ -АБ проводили дуже повільно, із збільшенням інтервалів між черговими етапами титрування.

**Методи статистичної обробки результатів дослідження.** Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням табличного редактора “Excel 7.0”, та статистичного пакету “Statistica 5”. Результати дослідження представлені в таблицях як середнє арифметичне  $\pm$  середнє квадратичне відхилення ( $M \pm m$ ). Достовірність різниці отриманих результатів до та після лікування оцінювали з використанням критерію Ст’юдента. Оцінка достовірності динаміки непараметричних показників в обстежених групах на фоні лікування проводилася з використанням критерію  $\chi^2$ -квадрат. Достовірною вважали відмінності при імовірності помилки  $p < 0,05$ .

### **ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**Переносність і ефективність тривалого лікування метопрололом.** Групу метопрололу склали 74 хворих, віком від 38 до 75 років, в середньому  $57,2 \pm 9,4$  року. У 31 (41,9 %) хворих причиною ХСН була ДКМП, у 43 (58,1 %) хворих – ІХС. Через 3 місяці середня добова доза метопрололу у 62 хворих досягла  $72,3 \pm 16,2$  мг. У 32 (51,6 %) пацієнтів досягнута доза становила 100 мг, у 5 (8,1 %) – 75 мг. У 25 (40,3 %) пацієнтів середня добова доза була менше 75 мг. Через 6 місяців середня добова доза препарату у 53 хворих становила в середньому  $81,3 \pm 15,0$  мг. Доза 150 мг була досягнута лише у 2 (3,7 %), 100 мг – у 29 (54,7 %), 75 мг – у 5 (9,4 %) пацієнтів. У 17 (32,0 %) пацієнтів середня добова доза була менше 75 мг. Через 12 місяців середня доза метопрололу у 43 хворих становила  $76,4 \pm 16,2$  мг. 20 (46,5 %) пацієнтів продовжували терапію метопрололом в дозі 100 мг, 1 (2,3 %) – 150 мг, 5 (11,6 %) – 75 мг. У 17 (39,5 %) доза метопрололу була меншою 75 мг.

Найчастішими побічними ефектами на фоні застосування метопрололу були гіпотензія, брадикардія, посилення ХСН. Залежно від ступеня вираженості вони зумовлювали або сповільнення титрування або відміну препарату. Через розвиток побічних ефектів у період до трьох місяців з дослідження вибуло 9 (12,1 %) пацієнтів, у період з 3-х до 6-ти місяців – 7 (11,2 %) ( $p > 0,05$ ), з 6 до 12 місяців – 4 (7,5 %) ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці

терапії відмічено 33 (44,5 %) випадків розвитку побічних ефектів, які сповільнювали титрування метопрололу, в період з 3 до 6 місяців – 15 (24,1 %) ( $p < 0,001$ ), в період з 6 до 12 місяців – 7 (13,2 %) ( $p < 0,001$ ). За період спостереження померли 7 пацієнтів, 4 вибули через немедичні причини.

Таким чином, переносність терапії метопрололом залежала від тривалості часу титрування. З продовженням цього періоду збільшується кількість пацієнтів, які досягають цільових доз і зменшується кількість побічних подій.

Залежно від досягнутої дози метопрололу після трьох місяців титрування, визначилися дві підгрупи пацієнтів: А – пацієнти, які досягли доз 75 – 100 мг на добу, Б – пацієнти, у яких середня добова доза була меншою від 75 мг на добу. Виявлено, що у пацієнтів підгрупи А були вищими рівні систолічного і діастолічного (АТд) артеріального тиску. У пацієнтів підгрупи А початковий рівень АТс становив  $134,6 \pm 3,4$  мм. рт. ст., у пацієнтів підгрупи Б –  $119,5 \pm 2,8$  мм. рт. ст. ( $p < 0,01$ ). Рівень АТд, відповідно, становив  $88,2 \pm 3,2$  мм. рт. ст. та  $77,6 \pm 2,9$  мм. рт. ст. ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів підгрупи Б був вищим рівень норадреналіну: у пацієнтів підгрупи А він склав  $325,8 \pm 9,4$  пг/мл, у пацієнтів підгрупи Б –  $359,2 \pm 11,2$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів, які досягли вищих доз метопрололу, виявлено кращий вплив на клінічний стан, показники гемодинаміки, систолічної функції та нейрогуморальний профіль. Так, приріст ФВ у пацієнтів підгрупи А через 3 місяці терапії був більшим на 3,7 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з підгрупою Б, через 6 місяців – на 5,9 % ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – на 1,8 % ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, імовірними предикторами переносності метопрололу є вихідний рівень артеріального тиску та НА в сироватці крові, а ефективність терапії залежить від досягнутої середньодобової дози препарату.

Лікування метопрололом забезпечувало покращання клінічного стану хворих незалежно від походження ХСН. Відмічено збільшення частки пацієнтів із меншим ФК ХСН, зменшення середньотижневої дози фуросеміду. Загальний індекс АСЗЯЖ у хворих з ДКМП зменшився протягом 12 місяців на  $44,7 \pm 2,4$  % ( $p < 0,001$ ); у хворих з ІХС на  $43,0 \pm 3,2$  % ( $p < 0,001$ ). ДШХ протягом спостереження зросла у хворих з ДКМП на  $56,0 \pm 3,8$  % ( $p < 0,001$ ), у хворих з ІХС – на  $53,0 \pm 3,6$  % ( $p < 0,001$ ). Через 6 місяців лікування спостерігали зниження ЧСС наприкінці визначення ДШХ та в спокої незалежно від етіології ХСН. Рівень АТс достовірно знижувався через 6 місяців у пацієнтів з ішемічною ХСН.

Різниця зміни показників кардіогемодинаміки залежно від походження ХСН не виявлено. Достовірну зміну показників відмічено через 6 місяців терапії. КДО ЛШ зменшився протягом спостереження у хворих з ДКМП на  $13,4 \pm 1,5$  % ( $p < 0,001$ ); у хворих з ІХС – на  $12,8 \pm 1,8$  % ( $p < 0,001$ ). КСО зменшилось протягом 12 місяців лікування у хворих з

ДКМП на  $20,3 \pm 1,6$  % ( $p < 0,001$ ), у хворих з ІХС – на  $19,9 \pm 1,4$  % ( $p < 0,001$ ). УО зріс в групі ДКМП на  $16,1 \pm 1,4$  % ( $p < 0,001$ ), в групі ІХС – на  $17,0 \pm 1,6$  % ( $p < 0,001$ ). ІММЛШ зменшився у хворих з ДКМП за 12 місяців лікування на  $14,8 \pm 2,4$  % ( $p < 0,05$ ), у хворих з ІХС – на  $13,6 \pm 1,6$  % ( $p < 0,05$ ). ФВ зросла в групі з ДКМП на  $31,1 \pm 1,6$  % ( $p < 0,001$ ), в групі ІХС – на  $27,8 \pm 1,4$  % ( $p < 0,01$ ).

Зміни рівнів катехоламінів зауважили незалежно від походження ХСН: через 3 місяці НА зменшився на  $15,9 \pm 1,6$  % ( $p < 0,001$ ), А – на  $19,8 \pm 2,3$  % ( $p < 0,01$ ), через 6 місяців – на  $25,2 \pm 2,0$  % ( $p < 0,001$ ) та  $25,3 \pm 2,4$  % ( $p < 0,01$ ). Наприкінці спостереження рівень катехоламінів крові дещо підвищився, але, порівняно з вихідним, залишався достовірно нижчим: НА – на  $18,8 \pm 2,6$  % ( $p < 0,001$ ), А – на  $19,4 \pm 2,8$  % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, незалежно від етіології ХСН, метопролол позитивно впливав на клінічний стан, систолічну функцію, нейрогуморальний профіль. Подібно до інших досліджень [Л.Г. Воронков, Л.П. Парашенюк та співавт., 1997, О.М. Корж, С.З. Лурье, 2000], тривала терапія метопрололом забезпечувала покращання якості життя, систолічної функції, зниження рівнів катехоламінів у пацієнтів з ХСН.

**Переносність і ефективність тривалого лікування бісопрололом.** В групу бісопрололу ввійшли 55 хворих віком 38-74 роки, в середньому  $58,2 \pm 4,2$  року. Причиною ХСН у 22 (40,0 %) хворих була ДКМП, у 33 (60,0 %) – ІХС.

Через 3 місяці середня добова доза у 46 хворих становила  $7,5 \pm 1,8$  мг. 24 (52,1 %) пацієнтів досягли цільової дози 10,0 мг, 5 (10,8 %) – 7,5 мг. У 17 (36,9 %) пацієнтів середня добова доза була менше 7,5 мг. Через 6 місяців середня добова доза у 39 хворих становила  $8,39 \pm 1,6$  мг. 27 (69,2 %) пацієнти одержували 10,0 мг, 2 (5,1 %) – 7,5 мг. У 10 (25,6 %) пацієнтів середня добова доза була меншою 7,5 мг. Через 12 місяців терапії середньодобова доза у 35 хворих становила  $8,5 \pm 1,4$  мг. 25 (71,4 %) пацієнтів досягли дози 10,0 мг, 2 (5,7 %) – 7,5 мг. У 8 (22,8 %) пацієнтів середньодобова доза була меншою 7,5 мг.

Протягом перших 3 місяців бісопролол відмінили в 7 (12,7 %) пацієнтів, через 6 місяців – в 5 (10,8 %) пацієнтів ( $p > 0,05$ ), через 12 місяців – у 2 (5,1 %) пацієнтів ( $p < 0,001$ ). Виникнення побічних ефектів, які сповільнювали титрування, зареєстровано в період до 3 місяців 22 (40,0 %) випадки, 3 – 6 місяців – 11 (23,9 %) ( $p < 0,05$ ), 6 – 12 місяців – 5 (12,8 %) ( $p < 0,001$ ). За період спостереження в групі бісопрололу померло 5 пацієнтів. 1 пацієнт вибув з немедичних причин.

Отже, переносність терапії бісопрололом залежала від тривалості періоду титрування. Збільшення періоду титрування до 6 місяців полегшувало досягнення цільової дози препарату і дозволяло зменшити частоту побічних ефектів.

Залежно від досягнутої через 3 місяці дози бісопрололу, всіх пацієнтів ретроспективно поділили на дві підгрупи: А – пацієнти, в яких доза становила 7,5 – 10 мг, Б – хворі, у яких середня доза була менше 7,5 мг. На початок спостереження у пацієнтів підгрупи А були вищими рівні АТс і АТд ( $p < 0,05$ ), нижчий рівень НА ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами підгрупи Б. При порівнянні динаміки показників залежно від досягнутої дози бісопрололу виявлено кращий вплив на клінічний стан, показники гемодинаміки, систолічної функції та нейрогуморальний профіль у пацієнтів, які досягли більших середньодобових доз. Так, зменшення ЧСС у спокої у пацієнтів підгрупи А було більшим порівняно з підгрупою Б через 3 місяці на 14,6 % ( $p < 0,001$ ), через 6 місяців – на 9,8 % ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – на 12,1 % ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, імовірними предикторами переносності бісопрололу є вихідний рівень артеріального тиску та НА в сироватці крові, а ефективність терапії залежить від досягнутої середньодобової дози препарату.

Вплив лікування бісопрололом на клінічний стан не залежав від походження ХСН. Із продовженням тривалості лікування відмічається збільшення частки пацієнтів із меншим ФК ХСН, зменшується середньотижнева доза фуросеміду. Загальний індекс АСЗЯЖ в загальній групі за весь період спостереження зменшився з  $83,8 \pm 6,6$  до  $47,8 \pm 4,0$  балу, тобто на  $42,9 \pm 2,8$  % ( $p < 0,001$ ). ДШХ в загальній групі зросла з  $210,4 \pm 8,2$  м до  $355,8 \pm 11,6$  м, на  $69,1 \pm 4,0$  % ( $p < 0,001$ ). Достовірне зменшення ЧСС, після проведення проби та в спокої відмічено через 6 місяців терапії незалежно від походження ХСН. ЧСС у спокої через 12 місяців лікування у хворих з ДКМП зменшилась на  $29,5 \pm 2,6$  % ( $p < 0,01$ ), у хворих з ІХС – на  $29,0 \pm 2,0$  % ( $p < 0,01$ ).

Динаміка морфофункціональних показників та систолічної функції ЛПШ не залежала від походження ХСН. Достовірну зміну показників відмічено через 6 місяців лікування. Протягом 12 місяців КДО зменшився у хворих з ДКМП на  $12,2 \pm 2,0$  % ( $p < 0,01$ ), у хворих з ІХС – на  $11,9 \pm 2,2$  % ( $p < 0,01$ ); КСО у хворих з ДКМП – на  $18,4 \pm 2,3$  % ( $p < 0,001$ ), у хворих з ІХС – на  $19,2 \pm 2,5$  % ( $p < 0,01$ ); ІММЛШ у хворих з ДКМП – на  $15,3 \pm 2,0$  % ( $p < 0,05$ ); у хворих з ІХС – на  $13,6 \pm 2,2$  % ( $p < 0,05$ ). УО через 12 місяців зріс у хворих з ДКМП на  $14,2 \pm 2,4$  % ( $p < 0,01$ ), у хворих з ІХС – на  $18,7 \pm 2,2$  % ( $p < 0,01$ ); ФВ зросла у хворих з ДКМП – на  $32,6 \pm 2,4$  % ( $p < 0,01$ ), у хворих з ІХС – на  $30,8 \pm 2,2$  % ( $p < 0,01$ ).

На початку терапії рівень катехоламінів був підвищеним і склав: НА –  $341,3 \pm 8,6$  пг/мл, А –  $135,8 \pm 8,8$  пг/мл. Через 3 місяці терапії бісопрололом незалежно від походження ХСН відмічено зниження НА на  $15,5 \pm 1,8$  % ( $p < 0,001$ ), А – на  $22,6 \pm 1,9$  % ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців НА – на  $25,1 \pm 2,0$  % ( $p < 0,001$ ), А – до  $103,5 \pm 8,4$  пг/мл – на  $23,7 \pm 2,0$  % ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з початковим рівнем. Продовження терапії до 12-ти місяців мало впливало на

рівень катехоламінів.

Дані про позитивні фармакодинамічні ефекти бісопрололу у пацієнтів похилого віку при тривалій терапії узгоджуються з результатами, отриманими іншими дослідниками [М.Г. Глезер, К.Е. Соболев, та співавт., 2002].

**Порівняльний аналіз переносності і ефективності довготривалої терапії метопрололом залежно від віку.** В групу молодого віку ввійшло 16 хворих віком до 44 років. У 12 (75,0 %) хворих причиною ХСН була ДКМП, у 4 (25,0 %) хворих – ІХС. В групу середнього віку ввійшло 26 пацієнтів віком 45 – 59 років. У 14 (53,8 %) хворих причиною ХСН була ДКМП, у 12 (46,2 %) хворих – ІХС. В групу похилого віку ввійшло 32 пацієнти віком 60 – 74 роки. У 5 (15,6 %) хворих причиною ХСН була ДКМП, у 27 (84,4 %) хворих – ІХС. До призначення  $\beta$ -АБ показники переносності фізичного навантаження (зменшення ДШХ та збільшення ЧСС після закінчення навантаження), а також погіршення АСЗЯЖ були подібними у всіх вікових групах. Порівняно з групою хворих молодого віку, у пацієнтів похилого віку ФВ була нижчою ( $p < 0,05$ ), вищими – ІММЛШ ( $p < 0,05$ ), рівень НА ( $p < 0,01$ ) та А ( $p < 0,01$ ) в сироватці крові. Наприкінці тримісячного періоду титрування цільових доз метопрололу досягли 10 (62,5 %) і 14 (63,6 %) пацієнтів відповідно в групах хворих молодого і середнього віку, 8 (33,3 %) пацієнтів – в групі хворих похилого віку ( $p < 0,05$ ). Із продовженням терапії збільшувалась кількість пацієнтів, які досягають цільових доз, а також середньодобові дози препарату.

Частота побічних ефектів, які перешкоджали збільшенню дози препарату, а також кількість випадків відміни метопрололу достовірно не відрізнялася в усіх вікових групах. При продовження терапії відмічено зменшення відносної частоти виникнення побічних подій, а також відміни препарату.

У всіх вікових групах був достовірно вищим був рівень АТс і АТд, нижчим рівень НА у пацієнтів з підгрупи А (пацієнти, що досягли середньодобових доз метопрололу 75 – 100 мг), порівняно з підгрупою Б (пацієнти, у яких середньодобова доза метопрололу була меншою від 75 мг). Досягнення цільових доз препарату асоціювалося з більш вираженою позитивною динамікою показників клініко-функціонального стану хворих з ХСН.

Призначення метопрололу у доповнення до базисних терапевтичних засобів вже через 3 місяці терапії забезпечувало покращання клінічного стану хворих всіх вікових груп. У пацієнтів похилого віку порівняно з групою молодого віку загальний індекс АСЗЯЖ був достовірно вищим через 3, 6 та 12 місяців спостереження у пацієнтів похилого віку, порівняно з групою молодого віку. Була менш виражена динаміка цього показника через 3 та 6 місяців лікування в даній групі: через 3 місяці на 7,3 % ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – на 13,2 % ( $p < 0,01$ ). Також в групі похилого віку була меншою ДШХ через 3, 6 і 12 місяців

спостереження в порівнянні з групою молодого віку, і нижчим її приріст: через 6 місяців – на 18,7 % ( $p < 0,001$ ), через 12 місяців – на 15,5 % ( $p < 0,05$ ). Зменшення ЧСС після навантаження відмічено у всіх вікових групах через 6 місяців терапії.

Зниження ЧСС у спокої відмічено у всіх вікових групах: у пацієнтів молодого віку – через 3 місяці терапії, у пацієнтів середнього і похилого віку – через 6 місяців. У пацієнтів похилого віку АТс був достовірно вищим порівняно з групою молодого віку ( $p < 0,05$ ). Через 6 місяці лікування АТс достовірно зменшувався в групі пацієнтів середнього і похилого віку.

Показники кардіогемодинаміки достовірно змінювалися через 6 місяців терапії у пацієнтів всіх вікових груп. Зниження рівня катехоламінів зауважили вже через 3 місяці. За весь період спостереження рівень катехоламінів був достовірно вищим у пацієнтів похилого віку в порівнянні з групою молодого віку. Різниці динаміки показників кардіогемодинаміки та нейрогуморального профілю залежно від віку хворих виявлено не було.

**Переносність та ефективність метопрололу у пацієнтів з помірною та тяжкою серцевою недостатністю із синусовим ритмом і фібриляцією передсердь.** Обстежено 74 хворих, з них у 43 (58,1 %) діагностовано синусовий ритм (підгрупа А), у 31 (41,9 %) – ФП (підгрупа Б). Серед обстежених підгрупи А було 11 (25,5 %) хворих молодого віку, 17 (39,5 %) – середнього віку, 15 (34,8 %) – похилого віку; серед обстежених підгрупи Б було 5 (16,1 %), 9 (29,0 %), 17 (54,8 %) пацієнтів відповідних вікових груп. У хворих з ФП була вищою ЧСС в спокої ( $p < 0,05$ ), та наприкінці визначення ДШХ ( $p < 0,05$ ), більші розміри лівого передсердя ( $p < 0,001$ ), порівняно з пацієнтами із збереженим СР, більша середня добова доза дигоксину ( $p < 0,01$ ). Показники ДШХ та АСЗЯЖ були подібними у хворих із СР і ФП.

Через 3 місяці титрування дози 100 мг досягли 17 (48,5 %) пацієнтів з підгрупи А і 15 (55,5 %) – підгрупи Б ( $p > 0,05$ ), через 6 місяців, відповідно, 16 (57,1 %) і 15 (60,0 %) ( $p > 0,05$ ). Середня добова доза метопрололу через 3 місяці лікування в підгрупі А склала  $70,0 \pm 15,4$  мг, в підгрупі Б –  $75,4 \pm 16,6$  мг ( $p > 0,05$ ), через 6 місяців, відповідно,  $80,0 \pm 16,0$  мг та  $82,0 \pm 14,8$  мг ( $p > 0,05$ ), через 12 місяців  $75,5 \pm 14,8$  мг та  $77,5 \pm 11,3$  мг ( $p > 0,05$ ). Побічні події найбільше виникали протягом перших трьох місяців лікування.

Таким чином, переносність терапії метопрололом була задовільною у пацієнтів обох підгруп. Кількість пацієнтів, які досягали цільових доз метопрололу, величина середньодобової дози не залежали від фонового ритму серця.

Динаміка АСЗЯЖ не залежала від фонового ритму серця. Приріст ДШХ був більш вираженим у пацієнтів із ФП: через 3 місяці на 15,3 % ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – на 18,6 % ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – на 17,7 % ( $p < 0,05$ ). Приріст ДШХ супроводжувався зменшенням

ЧСС наприкінці навантаження, що було більш виражене у пацієнтів із ФП: через 3 місяці на 9,5 % ( $p<0,01$ ), через 6 місяців – на 7,4 % ( $p<0,05$ ), через 12 місяців – на 14,6 % ( $p<0,01$ ). Отримані результати можна пояснити більш виразною початковою тахікардією в групі ФП.

Зменшення ЧСС спокої через 3 місяці було подібним в обох групах, в подальшому було більш виражене у пацієнтів із ФП: через 6 місяців – на 9,8 % ( $p<0,05$ ), через 12 місяців – на 7,9 % ( $p<0,05$ ). Динаміка АТс та АТд залежно від фонового ритму серця істотно не відрізнялася.

Не встановлено істотної різниці впливу метопрололу на морфофункціональні показники ЛШ та нейрогуморальний профіль залежно від фонового ритму серця.

Таким чином, ФП у хворих з ХСН не перешкоджала досягненню цільових доз метопрололу. Терапія метопрололом забезпечувала покращання функціонального стану, переносності фізичного навантаження, якості життя, зниження рівня катехоламінів у крові. Виразність цих ефектів достовірно не відрізнялася від такої в пацієнтів із СР.

**Переносність та ефективність метопрололу і бісопрололу у хворих з хронічною серцевою недостатністю залежно від віку.** Загальна кількість пацієнтів, в яких досягли цільових доз метопрололу і бісопрололу, достовірно не відрізнялася і відповідно через 3 місяці склала 32 (51,6 %) і 24 (52,1 %), через 6 місяців – 31 (58,4 %) і 27 (69,2 %) пацієнтів; відповідно, збільшилися середньодобові дози препаратів. У пацієнтів похилого віку цільові дози швидше досягалися при застосуванні бісопрололу (табл. 1).

Таблиця 1

Досягнуті цільові дози  $\beta$ -адреноблокаторів у хворих з ХСН залежно від віку

Період лікування		3 місяці		6 місяців		12 місяців	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 44 років	Метопролол	10	62,5	10	66,6	7	63,3
	Бісопролол	7	58,3	8	72,7	8	72,7
45-59 років	Метопролол	14	63,6	12	70,5	8	57,1
	Бісопролол	10	55,5	11	73,3	8	66,6
60-74 роки	Метопролол	8	33,3	9	42,8	6	33,3*
	Бісопролол	7	43,7	8	61,5	9	75,0 <sup>^</sup>

<sup>^</sup> –  $p<0,05$  – різниця достовірна порівняно з групою метопрололу; \* –  $p<0,05$  – різниця достовірна порівняно з групою молодого віку.

Очевидно цей феномен пов'язаний з більшою селективністю і, відповідно, меншою імовірністю побічних ефектів, які сповільнюють титрування бісопрололу, порівняно з метопрололом.

Частота побічних ефектів, які перешкождали титруванню  $\beta$ -АБ, та призводили до їх відміни була подібною в обох групах. Протягом перших 3 місяців метопролол відмінили в 9 (12,1 %) пацієнтів, бісопролол – в 7 (12,7 %), в період з 3 до 6 місяців – 7 (11,2 %) і 5 (10,8 %) випадків, в період з 6 до 12 місяців – 4 (7,5 %) і 2 (5,1 %). Тобто, в нашому дослідженні частота відміни препаратів не перевищувала таку, що відмічено у великих рандомізованих дослідженнях [Port J.D., Bristow M., 1998; Gilbert E., Anderson J., 1990].

Під впливом лікування метопрололом і бісопрололом спостерігали покращання клінічного стану незалежно від обраного препарату. Відмічено кращий вплив бісопрололу на динаміку ДШХ. Через 3 місяці приріст ДШХ в групі метопрололу та бісопрололу був подібним. При продовженні терапії в групі бісопрололу приріст ДШХ був більш вираженим в порівнянні з метопрололом на 9,1 % ( $p < 0,05$ ) через 6 місяців та на 14,6 % ( $p < 0,05$ ) через 12 місяців.

Достовірної різниці динаміки показників гемодинаміки, систолічної функції та нейрогуморального профілю залежно від обраного препарату не виявлено. Отже, застосування метопрололу і бісопрололу у пацієнтів із помірною і тяжкою ХСН характеризується доброю переносністю, позитивним впливом на клініко-гемодинамічні показники і нейрогуморальний профіль.

## **ВИСНОВКИ**

Дисертація містить нове вирішення актуальної задачі кардіології – оптимізація застосування селективних  $\beta$ -адреноблокаторів метопрололу тартрату і бісопрололу у хворих з помірною і тяжкою ХСН, залежно від віку, на основі оцінки їх переносності та ефективності в умовах тривалого лікування.

1. Переносність метопрололу і бісопрололу, а також швидкість досягнення цільових доз у пацієнтів з ХСН III – IV функціональних класів NYHA залежать від віку. Протягом тримісячного періоду титрування цільові дози метопрололу рідше досягалися в групі хворих з ХСН похилого віку. Пацієнти з помірною і тяжкою ХСН похилого віку швидше досягають цільових доз при застосуванні бісопрололу, ніж метопрололу.
2. Переносність метопрололу і бісопрололу пацієнтами з ХСН усіх вікових груп залежить від початкових рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску, початкового рівня норадреналіну в сироватці крові. Досягнення цільових та наближених до цільових доз  $\beta$ -АБ асоціювалося з вищим рівнем артеріального тиску, нижчим рівнем норадреналіну.
3. Ефективність метопрололу і бісопрололу у пацієнтів з помірною і тяжкою ХСН у всіх вікових групах залежала від досягнутої середньодобової дози препарату. У пацієнтів, які досягли цільових та наближених до цільових доз  $\beta$ -АБ, більш вираженими були



позитивні зміни клінічних показників, стану гемодинаміки, систолічної функції лівого шлуночка, вмісту норадреналіну в сироватці крові.

4. Клініко-гемодинамічні ефекти  $\beta$ -АБ не залежали від ішемічного чи неішемічного походження ХСН. Достовірної різниці динаміки показників клінічного стану, насосної функції лівого шлуночка, рівнів катехоламінів під впливом терапії  $\beta$ -АБ залежно від етіології ХСН не виявлено.
5. Незалежно від віку пацієнтів, застосування метопрололу дозволяло покращити систолічну функцію серця, збільшити дистанцію 6-хвилинної ходьби, покращити асоційовану із станом здоров'я якість життя, зменшити рівні катехоламінів у сироватці крові. Покращання АСЗЯЖ та зростання ДШХ відбувалося повільніше у хворих похилого віку.
6. Наявність ФП не перешкоджає досягненню цільових доз метопрололу і не спричиняє збільшення частоти побічних ефектів. Терапія метопрололом хворих із ХСН і ФП забезпечувала поліпшення клінічного стану хворих, якості життя, систолічної функції серця, зниження рівня катехоламінів. Виразність цих ефектів достовірно не відрізнялася від таких у пацієнтів із збереженим синусовим ритмом.
7. При порівнянні ефективності метопрололу і бісопрололу у хворих із ХСН III – IV функціональних класів достовірної різниці динаміки показників гемодинаміки, асоційованої зі станом здоров'я якості життя, морфофункціональних показників лівого шлуночка та вмісту катехоламінів не виявлено. Порівняно з метопрололом, лікування бісопрололом дозволяло відчутніше збільшити дистанцію 6-хвилинної ходьби. Приріст дистанції 6-хвилинної ходьби через 3 місяці в групі бісопрололу був на 5,5 % ( $p > 0,05$ ) більшим, порівняно з застосуванням метопрололу. При подальшому лікуванні в групі бісопрололу приріст ДШХ був більш вираженим на 9,1 % ( $p < 0,05$ ) через 6 місяців та на 14,6 % ( $p < 0,05$ ) через 12 місяців, порівняно з групою метопрололу.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Найбільш стійка стабілізація стану хворих з ХСН досягається у випадку досягнення таких доз  $\beta$ -АБ: метопрололу – 75 – 150 мг, бісопрололу – 7,5 – 10 мг на добу.
2. У пацієнтів похилого віку з тяжкою ХСН титрування до цільової дози  $\beta$ -АБ здійснюється повільніше, ніж у пацієнтів молодого і середнього віку; цільової дози можна швидше досягнути при призначенні бісопрололу, ніж метопрололу.
3. У пацієнтів з помірною і тяжкою ХСН титрування  $\beta$ -АБ до цільових доз може тривати до 6 місяців.
4. Бісопролол або метопролол в поєднанні з інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, дигоксином, сечогінними препаратами показані хворим з помірною та

тяжкою серцевою недостатністю і фібриляцією передсердь.

### СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кітура О.Є., Жарінов О.Й. Вікові особливості переносимості та ефективності метопрололу у хворих із хронічною серцевою недостатністю // Український кардіологічний журнал. – 2003. – №4. – С. 71–76. (Дисертант проводила аналіз літературних даних, обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу).
2. Кітура О.Є. Вікові аспекти хронічної серцевої недостатності // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2003. – Т. 3, Випуск 1(5). – С.47–51.
3. Жарінов О.Й., Кітура О.Є. Переносність та ефективність метопрололу у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності фібриляції передсердь // Серце і судини. – 2004. – №1. – С. 81–87. (Дисертант проводила аналіз літературних даних, набір та статистичну обробку клінічного матеріалу).
4. Жарінов О.Й., Кітура О.Є. Переносність та клініко-фармакодинамічні ефекти бісопрололу у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №3. – С. 52–59. (Дисертант здійснювала аналіз літературних даних, обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу).
5. Жарінов О.Й., Кітура О.Є. Переносність та ефективність метопрололу і бісопрололу у хворих з хронічною серцевою недостатністю залежно від віку // Запорозький медичний журнал. – 2003. – Т. 1, №6. – С. 10–14. (Дисертант проводила аналіз літературних даних, обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу).
6. Жаринов О.И., Волченко Г.В., Китура О.Е. Эффекты метопролола у больных с хронической сердечной недостаточностью: зависимость от дозы и длительности применения препарата // Український кардіологічний журнал. – 2002. – №3. – С. 53–56. (Дисертант здійснила обстеження всіх хворих).
7. Модификация качества жизни как возможный критерий оценки эффективности метопролола у больных с хронической сердечной недостаточностью / В.А. Бобров, О.И. Жаринов, Г.В. Волченко, О.Е. Китура // Український кардіологічний журнал. – 2001. – №4. – С. 80–84. (Дисертант здійснила обстеження всіх хворих).
8. Эффекты блокатора  $\beta$ -адренорецепторов бисопролола у больных с тяжелой сердечной недостаточностью: переносимость, влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма и качество жизни / В.А. Бобров, О.И. Жаринов, Г.В. Волченко, О.Е. Китура // Український терапевтичний журнал. – 2001. – Т. 3, №2. – С. 38–42. (Дисертант здійснила обстеження всіх хворих).
9. Бобров В.А., Волченко Г.В., Китура О.Е. Миокардиальная дисфункция и потенциальные возможности блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов в лечении больных с

- сердечной недостаточностью // Український терапевтичний журнал. – 2001. – Т. 3, №1. – С. 34–39. (Дисертант проводила аналіз літературних даних).
10. Переносимость и клинико-функциональные критерии эффективности метопролола (эгилока) у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью / В.А. Бобров, О.И. Жаринов, Г.В. Волченко, О.Е. Китура // Український кардіологічний журнал. – 2001. – №1. – С. 39–44. (Дисертант здійснила обстеження всіх хворих).
  11. Волченко Г.В., Китура О.Е. Дозозависимые эффекты метопролола у пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью // Матеріали об'єднаного пленуму правлінь українських наукових товариств кардіологів, ревматологів та кардіохірургів з міжнародною участю. “Серцева недостатність – сучасний стан проблеми”. Тези доповідей. – Київ, 2002. – С. 38–39. (Дисертант здійснила обстеження всіх хворих).
  12. Бобров В.А., Жаринов О.И., Волченко Г.В., Китура О.Е., Китура Е.М. Качество жизни больных с сердечной недостаточностью при стандартной терапии на фоне применения метопролола // Материалы научных трудов республиканской научно-практической конференции “Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни”. Тезисы. – Харьков 19-20 апреля 2001 г. – С. 12–13. (Дисертант здійснила обстеження всіх хворих).
  13. Волченко Г.В., Жаринов О.И., Китура О.Е. Эффекты  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Материалы республиканской научно-практической конференции молодых ученых “Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века”. Тезисы. – Харьков, 2000 г. – С. 15–16. (Дисертант здійснила обстеження всіх хворих).
  14. Жаринов О.И., Волченко Г.В., Китура О.Е., Вакуленко К.Е., Шкляренко В.М. Клинико-функциональные эффекты метопролола у пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью // Матеріали Української науково-практичної конференції “Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів”. Тези наукових доповідей. – Київ 2001. – С. 186. (Дисертант проводила обстеження хворих).
  15. Воробйов Є.О., Кітура О.Є. Терапія  $\beta$ -адреноблокаторами серцевої недостатності ішемічного походження: вплив на якість життя, систолічну функцію // Матеріали пленуму правління українського наукового товариства кардіологів “Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень”. – Київ, 2003. – С. 43–44. (Дисертант проводила аналіз літературних даних, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз матеріалу).
  16. Кітура О.Є., Жарінов О.Й. Переносність та клініко-фармакодинамічні ефекти

метопрололу у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Матеріали VII національного конгресу кардіологів України. Тези доповідей. – Дніпропетровськ, 2004. – С.216. (Дисертант проводила аналіз літературних даних, обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз матеріалу).

17. Effects of bisoprolol in patients with severe heart failure in combination with essential hypertension / G.W. Wolchenko, V.A. Bobrov, O.Y. Zharinov, O.E. Kitura // American Journal of Hypertension. – 2001. – Vol. 14, 4, part 2. – P. 203–204. (Дисертант здійснила обстеження всіх хворих).
18. Effect of bisoprolol in patients with essential hypertension complicated by severe heart failure / G.W. Wolchenko, O.Y. Zharinov, V.A. Bobrov, O.Ye. Kitura // Journal of Hypertension. – 2001. – Vol. 19, Suppl. 2. – P. S238. (Дисертант здійснила обстеження всіх хворих).

#### Анотація

**Кітура О. Є. Вікові особливості переносимості та ефективності бета-адреноблокаторів у хворих із застійною серцевою недостатністю. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, 2005.

Мета дослідження – оптимізація застосування селективних  $\beta$ -адреноблокаторів ( $\beta$ -АБ) метопрололу і бісопрололу у пацієнтів із помірною та тяжкою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) на основі порівняння їх переносності та ефективності залежно від віку і наявності фібриляції передсердь. Обстежено 129 хворих віком 38 – 74 роки із ХСН III – IV функціональних класів, фракцією викиду лівого шлуночка менше 35 %. Встановлено, що переносність  $\beta$ -АБ, швидкість досягнення цільових доз залежить від віку. Цільових доз метопрололу і бісопрололу частіше досягали пацієнти молодого віку, пацієнти похилого віку швидше досягають цільових доз бісопрололу. Імовірними предикторами досягнення цільової дози  $\beta$ -АБ є початковий рівень артеріального тиску, а також рівень норадреналіну в сироватці крові. Ефективність  $\beta$ -АБ залежала від величини досягнутої середньодобової дози препарату. Виявлено, що покращання асоційованої зі станом здоров'я якості життя та дистанції 6-хвилинної ходьби відбувається повільніше у хворих похилого віку. Наявність фібриляції передсердь не перешкоджає досягненню цільових доз метопрололу. Достовірної різниці динаміки клініко-функціональних показників залежно від фонового ритму не виявлено. Позитивні клінічні та гемодинамічні ефекти метопрололу і бісопрололу не залежать від етіології ХСН.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, селективні  $\beta$ -адреноблокатори, вік, переносність, систолічна дисфункція, асоційована зі станом здоров'я якість життя, дистанція 6-хвилинної ходьби, катехоламіни.

#### Аннотація

**Китура О. Е. Возрастные особенности переносимости и эффективности бета-адреноблокаторов у больных с застойной сердечной недостаточностью. – Рукопись.**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, 2005.

Цель исследования состояла в оптимизации применения селективных  $\beta$ -АБ метопролола и бисопролола у больных с умеренной и тяжёлой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на основании сравнения их переносимости и эффективности в зависимости от возраста и наличия фибрилляции предсердий.

Обследовано 129 больных возрастом от 38 до 74 лет с ХСН III-IV функциональных классов, фракцией выброса менее 35 %. В зависимости от возраста ретроспективно было выделено 3 группы больных: молодого возраста (до 44 лет – 30 пациентов), среднего возраста (от 45 до 59 лет – 46 пациентов), пожилого возраста (от 60 до 74 лет – 53 пациента). Всем больным во время госпитализации, через 3, 6 и 12 месяцев, проводилось клиническое обследование, определялась дистанция 6-минутной ходьбы, оценивалось ассоциированное со состоянием здоровья качество жизни, производилось комплексное эхокардиографическое исследование, определялся уровень катехоламинов в крови. После стабилизации клинического состояния, дополнительно к основной терапии присоединяли один из селективных  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) (метопролол – 74 больным, бисопролол – 55 больным). Дозу препарата подбирали индивидуально, методом медленного титрования, начиная с 1/8 целевой дозы. Для метопролола целевая доза составила 100 – 150 мг, для бисопролола – 10 мг. Установлено, что переносимость  $\beta$ -АБ зависит от возраста. Целевых доз метопролола тартрата и бисопролола чаще достигают пациенты молодого возраста, больные пожилого возраста быстрее достигают целевых доз бисопролола. Во всех возрастных группах, с увеличением периода титрования до 6 месяцев, увеличивается количество больных, которые достигают целевых доз  $\beta$ -АБ и уменьшается частота побочных явлений. Предиктором достижения целевой дозы был исходный уровень систолического и диастолического артериального давления, уровень норадреналина в сыворотке крови. Установлено, что эффективность  $\beta$ -АБ зависела от величины достигнутой суточной дозы препарата. Достижение целевых доз  $\beta$ -АБ ассоциировалось с

более выраженной динамикой клинико-функциональных показателей у больных с ХСН. Назначение  $\beta$ -АБ уже через 3 месяца обеспечивало улучшение клинико-функциональных показателей состояния больных всех возрастных групп, снижение уровня катехоламинов. Установлено, что у больных пожилого возраста улучшение ассоциированного со состоянием здоровья качества жизни, увеличение дистанции 6-минутной ходьбы происходит медленнее в сравнении с больными молодого возраста. Достоверное изменение частоты сердечных сокращений, размеров сердца, систолической функции отмечено через 6 месяцев лечения. У больных с ХСН и фибрилляцией предсердий достоверно выше частота сердечных сокращений в покое, и после пробы с физической нагрузкой, по сравнению с пациентами с сохранённым синусовым ритмом. Наличие фибрилляции предсердий не препятствовало достижению целевых доз препарата, а частота побочных явлений не отличалась от таковой у пациентов с сохранённым синусовым ритмом. На фоне применения метопролола в обеих клинических подгруппах отмечено уменьшение частоты сердечных сокращений в покое уже через 6 месяцев, что было более выражено у больных с фибрилляцией предсердий. Независимо от фонового ритма сердца, терапия метопрололом приводила к улучшению ассоциированного со состоянием здоровья качества жизни, увеличению дистанции 6-минутной ходьбы. Через 6 месяцев лечения отмечено уменьшение диаметра левого желудочка, улучшение систолической функции сердца. Независимо от этиологии сердечной недостаточности, под влиянием длительной терапии метопрололом и бисопрололом отмечено улучшение функционального состояния больных, систолической функции, снижение уровня катехоламинов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, селективные  $\beta$ -адреноблокаторы, возраст, переносимость, систолическая дисфункция, качество жизни, дистанция 6-минутной ходьбы, катехоламины.

### Summary

**Kitura O. E. Age features of tolerability and efficiency of  $\beta$ -adrenoblockers in patients with congestive heart failure. – Manuscript.**

Thesis for scientific degree of the Candidate of Medical Sciences by speciality 14.01.11 – cardiology. – The National Medical University named by O.O. Bogomolets, Kyiv, 2005.

The purpose of research was to improve usage of selective  $\beta$ -adrenoblockers metoprolol and bisoprolol in patients with moderate and severe chronic heart failure (CHF) on the basis of comparison of their tolerability and efficiency depending on age and presence of atrial fibrillation. We included 129 patients in the age 38 – 74 years, with CHF of III-IV functional classes NYHA, left ventricular ejection fraction <35 %. It was established that tolerability of  $\beta$ -adrenoblockers, as well as rate of achievement of target dosages of the drugs depended on age. Target dosages of

metoprolol and bisoprolol were reached more often by patients of young age; elderly patients reached target dosages of bisoprolol easier. The initial levels of blood pressure and serum content of noradrenaline are probable predictors of the achievement of target dosages of  $\beta$ -adrenoblockers. Efficiency of  $\beta$ -adrenoblockers depended on size the achieved daily dosages of medications. Improvement of quality of life and increase of the distance of 6-minute walking test occurred more slowly in elderly patients Presence of atrial fibrillation did not interfere with achievement of target dosages of the medication. No significant difference of dynamics of clinical and functional parameters depending on background rhythm of heart was revealed. Positive clinical and hemodynamic effects of metoprolol and bisoprolol didn't depend on etiology of CHF.

Key words: chronic heart failure, selective  $\beta$ -adrenoblockers, age, tolerability, systolic dysfunction, quality of life, distance of 6-minute walking test, catecholamines.

### СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

А – адреналін

АТд – артеріальний тиск діастолічний

АТс – артеріальний тиск систолічний

АСЗЯЖ – асоційована зі станом здоров'я якість життя

$\beta$ -АБ – бета-адреноблокатор

ДКМП – дилататійна кардіоміопатія

ДШХ – дистанція 6-хвилинної ходьби

ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КСО – кінцево-систолічний об'єм

ЛШ – лівий шлуночок

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

НА – норадреналін

СР – синусовий ритм

УО – ударний об'єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФП – фібриляція передсердь

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЧСС – частота серцевих скорочень

