

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009
УДК 616.12 – 008.46 – 036.12 – 053.89 – 085.217.24 – 07

Вплив довготривалої терапії із застосуванням селективних бета-адреноблокаторів на рівень мозкового натрійуретичного пептиду, стан кардіогемодинаміки та показники якості життя у хворих на хронічну серцеву недостатність похилого та старечого віку

О.О.Свинтозельський

Запорізький державний медичний університет
Запоріжжя, Україна

Обстежено 114 хворих на ішемічну хворобу серця віком $74,6 \pm 2,9$ року зі стабільним перебігом хронічної серцевої недостатності II-III функціонального класу, фракція викиду лівого шлуночка $\leq 45\%$, та 29 чоловіків віком $74,3 \pm 3,6$ року без ознак ураження серцево-судинної системи. Проводили ехокардіографію, вивчали рівень мозкового натрійуретичного пептиду, оцінювали якість життя. Встановлено зв'язок між станом кардіогемодинаміки, рівнем мозкового натрійуретичного пептиду та якістю життя хворих з хронічною серцевою недостатністю з віком та вираженістю клінічних проявів захворювання. Застосування метопрололу та бісопрололу на фоні базисної терапії супроводжується вірогідним покращенням стану якості життя хворих похилого та старечого віку, зниженням рівня мозкового натрійуретичного пептиду.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, мозковий натрійуретичний пептид, похилий та старечий вік, якість життя.

ВСТУП

Аналізуючи етіологічну структуру хронічної серцевої недостатності (ХСН), слід зазначити, що у осіб старших вікових груп найчастіше до порушення функції серця приводить ІХС. Вона

виявляється у 60-80% пацієнтів із ХСН старше 60 років [3, 6].

З погляду прогнозування результатів терапії ХСН у осіб похилого і старечого віку принципово важливими є дані про виживаність хворих старше 60 років при різних типах порушення функції лівого шлуночка. Показано, що низька виживаність у хворих на ХСН старшого віку виявляється при зниженні фракції викиду нижче 45%. Середні показники 3- і 5-річної виживаності при фракції викиду $< 45\%$ складають 50,9 і 42,9% відповідно [2, 4]. Іншим потужним маркером тяжкості стану та прогнозу виживання у хворих на ХСН розглядається підвищення плазмової концентрації натрійуретичних пептидів [1].

Проведені великі рандомізовані дослідження довели здатність селективних бета-адреноблокаторів (БАБ) бісопрололу [10], метопрололу [7], карведілолу [9] та небівололу [8] попереджати виникнення декомпенсації кровообігу, поліпшувати функціональний стан лівого шлуночка (ЛШ) та перспективи виживання хворих на ХСН. У більшості рандомізованих досліджень ефективність БАБ переважно вивчалась у пацієнтів із ХСН середнього віку. Однак використання БАБ в комбінованій терапії осіб похилого та старечого віку потребує окремого фармакотерапевтичного обґрунтування з точки зору доцільності, ефективності, безпеки, взаємодії та дозування.

Метою дослідження було вивчення впливу терапії метопрололом тартратом (IR) та бісопрололом на рівень мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП), стан кардіогемодинаміки

ТАБЛИЦЯ 1

Клінічна характеристика груп обстежених хворих

Показник	1 група (n=42)	2 група (n=42)	3 група (n=43)
ФК ХСН, за NYHA	2,48	2,52	2,53
ЧСС, уд. за хв.	89,86±1,23	88,8±1,08	90,27±1,14
АТ сист., мм рт.ст.	139,5±2,02	137,8±1,22	138,7±1,1
АТ діаст., мм рт.ст.	83,76±1,49	82,14±0,73	83,3±0,68
КДО ЛШ, мл	175,69±3,89	178,1±3,37	185,5±3,4
КСО ЛШ, мл	123,86±4,53	123,9±4,3	131,5±4,3
УО, мл	51,82±0,98	54,19±1,15	53,96±1,05
ФВ, %	30,10±1,12	31,3±1,19	29,9±1,1
ДШХ, м	246,4±12,7	249,3±10,59	240,9±11,8
BNP, фмоль/л	581,5±113,6	683,9±101,0	667,1±125,6
ЯЖ, бали	66,4±3,06	67,1±2,83	66,1±2,83

та показники якості життя у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічної етіології старших вікових груп.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 114 хворих на ІХС віком 72-90 років (середній вік 74,6±2,9 року) зі стабільним перебігом ХСН II-III функціонального класу (ФК, NYHA), фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ≤45%. Діагноз ІХС підтверджувався перенесеним раніше інфарктом міокарда (ІМ) та/або розвитком типових ангінозних нападів, наявністю епізодів ішемії міокарда при добовому моніторингу ЕКГ. Необхідним критерієм включення в дослідження служила базисна терапія протягом 14 днів, яка включала інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), діуретики, дезагреганти. У дослідження не включалися пацієнти із ХСН неішемічної етіології, нестабільним клінічним станом (ІМ та/або інсульт у попередні 6 місяців), гострим коронарним синдромом, систолічним артеріальним тиском (САТ) менше 100 мм рт.ст., атріовентрикулярною (AV) блокадою II-III ступеня, інсулінзалежним цукровим діабетом, із клінічно значущими хронічними обструктивними захворюваннями легенів та іншими важкими соматичними захворюваннями.

Хворі були розподілені на три групи: 1 група — 29 пацієнтів, яким була призначена терапія без використання БАБ; 2 група — 33 пацієнти, яким додатково до базисної терапії призначався метопрололу тартрат (IR) (Егілок, фірма «Egis», Угорщина) в добовій дозі 12,5 мг із подальшим титруванням до цільової (100,0 мг); 3 група — 34 пацієнти, яким додатково до базисної терапії призначався бісопролол (Конкор, фірма «MERKS», Німеччина)

в добовій дозі 1,25 мг із подальшим титруванням до цільової, яка складає 10 мг [5].

Титрування БАБ у хворих на ХСН похилого та старечого віку проводили дуже повільно, зі збільшенням дози в чергові етапи титрування. Перед кожним етапом титрування оцінювали клінічний стан хворого, вимірювали АТ, ЧСС в спокої.

Адекватною клінічною відповіддю на титрування дози БАБ вважали відсутність зниження АТ сист. нижче 90 мм рт.ст., ЧСС менше 55 на хвилину, появи задишки у спокої або явного її посилення при звичайному фізичному навантаженні, епізодів задухи, ортопноє.

Пацієнти всіх груп були порівняні за клінічними показниками, які представлені в табл. 1.

Спостереження тривало 36 тижнів.

Початково, після клінічної стабілізації і через кожні 8 тижнів оцінювався клінічний стан хворих, тест із шестихвилинною ходьбою, здійснювалася ехокардіографія та проводилося дослідження якості життя пацієнтів.

Для отримання нормативних показників обстежено 29 чоловіків віком 70-83 роки (у середньому 74±3,6 року) без ознак ураження серцево-судинної системи за даними клінічних досліджень, ехокардіографії та показників толерантності до фізичного навантаження й якості життя.

Метаболізм мозкового натрійуретричного пептиду вивчали за допомогою імуноферментного набору кількісного визначення BNP-фрагменту в біологічних рідинах фірми «Biomedika» (Австрія).

За допомогою методики Rector T.S. et al. (1987) «Міннесотській опитувальник «Life with Heart Failure» [11] оцінювалися основні суб'єктивні причини, що призвели до обмеження якості життя хворих із серцевою недостатністю.

ТАБЛИЦЯ 2

Зміни показників кардіогемодинаміки під впливом комплексної терапії та терапії, що включає метопролол або бісопролол

Показник	Групи	До лікування	12 тижнів	18 тижнів	36 тижнів
ФК ХСН, у.о.	I	2,48	2,10	1,79	1,89
	II	2,52	2,19	1,64	1,43
	III	2,53	2,13	1,58	1,37
ЧСС, уд.за хв.	I	89,9±1,23	83,59±1,08	81,24±0,94	82,69±1,07
	II	88,8±1,08	75,6±0,74	71,9±0,89	69,8±0,9#
	III	90,3±1,14	80,5±0,86	73,5±0,83	68,0±0,85#
АТсист., мм рт.ст.	I	139,5±2,02	123,7±0,45	119,69±0,3#	121,89±0,48
	II	137,8±1,22	122,7±0,55#	121,73±0,6#	121,2±0,6#
	III	138,7±1,1	123,7±0,6#	121,27±0,5##	120,44±0,6
АТдіаст., мм рт.ст.	I	83,8±1,49	76,6±0,56#	72,58±0,48#	73,93±0,56
	II	82,1±0,73	75,2±0,38	75,64±0,44#	74,88±0,39#
	III	83,3±0,68	80,7±0,56##	75,0±0,44#	73,91±0,44##
КДОЛШ, мл	I	175,7±3,89	161,9±3,86	153,65±3,7	157,73±4,21
	II	178,1±3,37	170,2±3,45	156,17±3,5#	153,2±3,59#
	III	185,5±3,4	168,5±3,33	158,8±3,7#	157,1±3,84#
КСОЛШ, мл	I	123,9±4,53	106,01±4,4	95,9±4,21	100,80±4,97
	II	123,9±4,3	107,3±4,18	92,9±3,88	85,77±3,65#
	III	131,5±4,3	106,02±3,6	92,6±3,78#	83,26±3,28#
УО, мл	I	51,82±0,98	55,9±0,88#	57,7±1,24	56,9±1,03
	II	54,2±1,15	62,8±1,26#	63,3±0,58	67,5±0,6#
	III	53,9±1,05	62,5±0,84	66,3±0,85	73,8±0,94#
ФВ, %	I	30,1±1,12	35,2±1,24#	38,27±1,3#	37,09±1,27
	II	31,3±1,19	37,9±1,3#	41,59±1,2#	45,1±1,13##
	III	29,9±1,1#	37,8±0,98	42,69±1,1	47,77±0,8##

Примітки: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ у порівнянні з показником до початку лікування.

Для аналізу суб'єктивної задоволеності якістю життя застосовувалася експериментально-психологічна методика SF-36 (Health Status Survey) [12], що дозволяє оцінити фізичний, психічний стан хворих, а також відбиває суб'єктивну характеристику ступеня виразності больового синдрому (для хворих на ІХС).

Отримані в результаті досліджень дані опрацьовувалися стандартними методами варіаційної статистики за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У процесі лікування із застосуванням комплексної терапії та з використанням БАБ відбувалося поліпшення клінічної картини ХСН. ФК ХСН зменшився з $2,48 \pm 0,1$ до $1,89 \pm 0,11$ у 1 групі хворих, з $2,52 \pm 0,08$ до $1,43 \pm 0,09$ ($p < 0,001$) у 2 групі і з $2,53 \pm 0,07$ до $1,37 \pm 0,08$ ($p < 0,001$) у 3 групі хворих.

Показники стану кардіогемодинаміки у хворих на ХСН похилого та старечого віку під

впливом застосованих схем фармакотерапії наведені в табл. 2.

Вивчення отриманих даних показало, що під час лікування в усіх групах мало місце вірогідне однонаправлене зменшення рівня системного АТ. При цьому в першу чергу спостерігалось зниження АТ сист.: на 11,6% ($p < 0,05$) у 1 групі, на 12,0% ($p < 0,05$) у 2 групі та на 13,1% ($p < 0,05$) у 3 групі. Відзначалися позитивні зміни КДР, КСР, КДО та КСО ЛШ через 12 та 18 тижнів спостереження та ізометричних індексів. Звертає на себе увагу деяке погіршення збільшення ФК та основних показників кардіогемодинаміки в 1 групі на 36 тижнів спостереження в порівнянні з 18 тижнем.

Порівнюючи між собою 2 та 3 групи, слід зазначити, що відбулися однонаправлені позитивні вірогідні зміни КДР, КСР, КДО та КСО ЛШ, що позначилось на змінах УО. Приріст ФВ склав 43,9% ($p < 0,05$) у групі, що отримувала додатково метопролол, та 59,8% ($p < 0,05$) у групі, що отримувала додатково бісопролол.

Збільшення плазмової концентрації натрійуретичних пептидів є незалежним фактором

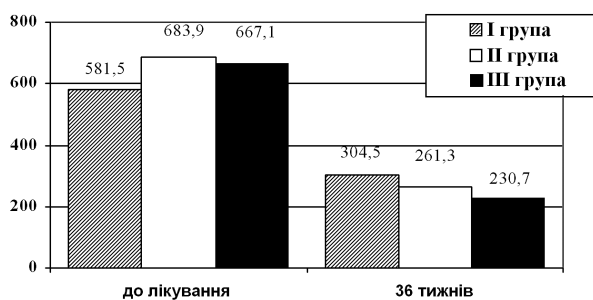


Рис. 1. Динаміка BNP (фмоль/л) під впливом комплексної терапії та терапії, що включає метопролол або бісопролол, у хворих на ХСН похилого та старечого віку.

формування та прогресування ХСН. При цьому елевація в плазмі крові BNP верифікується вже на початкових стадіях ХСН, а ступінь його зростання корелює із ФВ. Під впливом застосованої терапії відбувалось зниження вмісту BNP в сироватці крові (рис. 1).

На фоні позитивних змін показників кардіогемодинаміки і зменшення рівня BNP в сироватці крові відбувалось достовірне покращення якості життя та суб'єктивної задоволеності якістю життя.

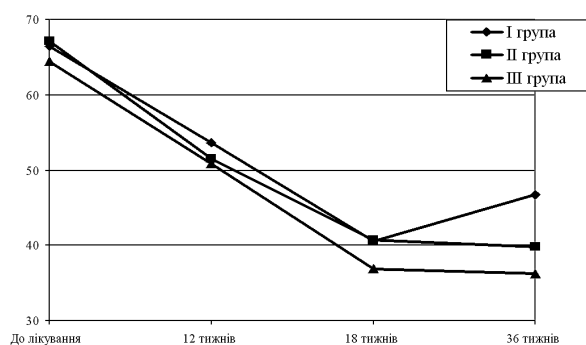


Рис. 2. Динаміка показників якості життя під впливом комплексної терапії та терапії, що включає метопролол або бісопролол, у хворих на ХСН похилого та старечого віку.

Порівнюючи вплив застосованих методів терапії на показники якості життя, можна відзначити, що із застосуванням метопрололу або бісопрололу у хворих на ХСН похилого та старечого віку відбувалось їх покращення протягом усього періоду спостереження. Використання базисної терапії призвело до зростання показників якості життя на 18 тижнів спостереження, але на 36 тижнів мало місце їх зменшення (рис. 2). Покращення цих показни-

ТАБЛИЦЯ 3

Динаміка показників стану суб'єктивної задоволеності якістю життя під впливом комплексної терапії у хворих на ХСН похилого та старечого віку

Показник	Групи	Δ1-12 %	Δ1-18 %	Δ1-36 %
PF (спроможність до фізичних навантажень)	I	24,9	29,9	27,2
	II	25,4	37,0	50,1#
	III	27,6	41,4	51,7#
RP (вплив фізичного стану на рольове функціонування)	I	14,5	32,5	30,2
	II	26,1	27,8	50,2
	III	48,2	62,5	66,1
BP (больовий синдром)	I	12,6	27,5#	22,8
	II	31,8	36,5#	49,3##
	III	27,0	36,4#	43,6#
GH (загальний стан здоров'я)	I	9,1	19,3	18,1
	II	10,2	11,9	24,2#
	III	5,7	10,1	25,1#
VT (фізична активність, енергійність)	I	19,9	34,5	37,1
	II	33,6	41,9	55,5#
	III	20,9	26,5	46,6##
SF (соціальне функціонування)	I	16,1	35,6	24,8
	II	38,3	49,1#	63,6##
	III	40,8#	54,2#	70,8##
RE (вплив емоційного стану на рольове функціонування)	I	22,3	35,2	28,7
	II	34,4	39,6	68,1#
	III	39,5	41,9	55,8#
MH (психічне здоров'я)	I	3,1	4,3	5,9
	II	2,1	4,5	5,7
	III	4,2	5,1	6,4

Примітки: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ у порівнянні з початковим рівнем усередині групи.

ків у групі, що отримувала метопролол, склало 41,7% ($p < 0,05$) та в групі, що отримувала бісопролол, 43,7% ($p < 0,01$) (рис. 2).

Зміни показників стану особливості суб'єктивної задоволеності якістю життям у хворих на ХСН похилого та старечого віку, які одержували різні види комбінованої фармакотерапії, подані в табл. 3. Слід відзначити однонаправлене, постійне, вірогідне їх збільшення в групах, що додатково до базисної терапії отримували метопролол та бісопролол. Спроможність до фізичних навантажень (PF), яке досягло максимальних значень на 36 тижень спостереження, підвищилось, відповідно, на 50,1% ($p < 0,05$) та 51,6% ($p < 0,05$) відносно похідного рівня. Вплив фізичного стану на рольове функціонування (RP) також вірогідно змінювався позитивно в 2 та 3 групах хворих та збільшився на 50,2% ($p < 0,05$) та 66,1% ($p < 0,05$) відповідно.

Показник самооцінки інтенсивності больового синдрому (BP) вірогідно збільшився в групі хворих, що отримувала метопролол, на 49,3% ($p < 0,05$) та в групі хворих, що отримувала бісопролол, на 43,6% ($p < 0,05$). Також відзначені позитивні вірогідні зміни у осіб 2 та 3 груп, відповідно, таких показників: GH — на +24,2% ($p < 0,05$) та +25,1% ($p < 0,05$); VT — на +55,5% ($p < 0,05$) та +45,5% ($p < 0,05$); SF — на +63,6% ($p < 0,05$) та +71,0% ($p < 0,05$). Вплив емоційного стану на рольове функціонування (RE) у хворих на ХСН похилого та старечого віку носив чіткий позитивний характер. Водночас загальний рівень психічного здоров'я (MH) в усіх групах спостереження в процесі лікування вірогідно не змінився.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновані способи призначення та дозування селективних бета-адреноблокаторів метопрололу та бісопрололу супроводжуються зменшенням функціонального класу хронічної серцевої недостатності, вірогідним поліпшенням показників систолічної функції лівого шлуночка.

2. Довготривале застосування селективних бета-адреноблокаторів супроводжується достовірним зниженням рівня концентрації мозкового натрійуретичного пептиду.

3. Під впливом комплексної терапії із застосуванням селективних бета-адреноблокаторів встановлено достовірне зменшення суб'єктивних причин, що призвели до обмеження якості життя хворих із серцевою недо-

статністю та покращення складових задоволеності якістю життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Визир В.А., Березин А.Е. Значение активации системы натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности // Український медичний часопис. — 2004. — №4. — С. 70-77.
2. Горохова С.Г. Исследование выживаемости при сердечной недостаточности у больных пожилого возраста // Клинический геронтолог. — 2000. — №7-8. — С. 49.
3. Коваленко В.М., Дорогой А.П., Корнацький В.М. та співавт. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань — проблема сучасності // УКЖ. — 2003. — №6. — С. 2-9.
4. Пархоменко Ю.В., Чистякова М.В. Особенности систолической и диастолической функции левого и правого желудочков у больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса при формировании хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 2008. — №1.
5. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О. Пат. України №14511, МПК 2006 А 61К 31/00. Спосіб лікування серцевої недостатності у хворих похилого і старечого віку.
6. Gheorghiadu M., Bonow R.O. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 282-289.
7. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 1285-1302.
8. Flatter M.D., Shibata M.C., Coats J.S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 215-225.
9. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. For the carvedilol prospective randomized cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // New Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1651-1658.
10. Willenheimer R., Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril as compared with the opposite sequence results of the randomized CIBIS III/. Circulation 2005; 112:2426-2435.
11. Rector T., Francis G., Cohn L. Patients left-assessment their congestive heart failure // Cardiology. — 1987. — Vol. 3. — P. 198-209.
12. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. — The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. — 1993.

А.А.Свинтозельский. Влияние длительной терапии с применением селективных бета-адреноблокаторов на уровень мозгового натрийуретического пептида, состояние кардиогемодинамики и показатели качества жизни у лиц пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. Запорожье, Украина.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пожилой и старческий возраст, качество жизни.

Обследованы 114 больных с ишемической болезнью сердца (средний возраст — $74,6 \pm 2,9$ года) со стабильным течением (ХСН II-III ФК, ФВ ЛПШ $\leq 45\%$) и 29 человек без признаков выраженной патологии сердечно-сосудистой системы (средний возраст — $74,3 \pm 3,6$ года). Проводили эхокардиографию, изучали уровень мозгового натрийуретического пептида, оценивали качество жизни. Установлена связь между состоянием кардиогемодинамики, уровнем мозгового натрийуретического пептида и качеством жизни больных с ХСН пожилого и старческого возраста с его возрастом и выраженностью клинических проявлений заболевания. Применение метопролола и бисопролола на фоне базисной терапии сопровождается достоверным улучшением клинико-функциональных по-

казателей, качества жизни больных с ХСН и снижением уровня мозгового натрийуретического пептида.

A.A.Svintozelskiy. Influence of long term therapy with selective beta-adrenergic blocking agents on the level of brain natriuretic peptide, cardiohaemodynamics and life quality ratings in aged and geriatric patients with chronic heart failure. Zaporizhzhya, Ukraine.

Key words: chronic heart failure, natriuretic peptide, aged and geriatric patients, life quality.

114 patients with coronary heart disease, aged $74,6 \pm 2,9$ years with stable course of chronic heart failure (CHF) of II-III functional class, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 45\%$ and 29 persons aged $74,3 \pm 3,6$ years without cardiovascular pathology were examined. Echocardiography was performed, the level of brain natriuretic peptide was studied and life quality was evaluated. Correlation between cardiohaemodynamics state, the level of brain natriuretic peptide, life quality of CHF patients and age and intensity of clinical manifestation of disease was established. Use of metoprolol and bisoprolol against the background of base therapy is accompanied by significant increase of life quality of aged and geriatric CHF patients, decrease of the level of brain natriuretic peptide.

Надійшла до редакції 11.01.2009 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009
УДК 577.114: 581.45: 582.734.6

Дослідження вуглеводів листя абрикоса звичайного (*Armeniaca vulgaris* Lam.)

О.А.Пузак, Л.В.Упир, В.С.Кисличенко

Національний фармацевтичний університет, кафедра хімії природних сполук
(завідувач — професор В.С.Кисличенко)
Харків, Україна

У роботі наведено результати вивчення складу вільних та зв'язаних вуглеводів, що містяться в екстрактах та входять до глікозидів фенольних сполук, полісахаридів, пектинів, геміцелюлоз листя *Armeniaca vulgaris* Lam. Також визначено кількісний вміст водорозчинних полісахаридів та пектинових речовин. Отримані дані є суттєвими для комплексного фітохімічного дослідження сировини і будуть використані в розробці АНД.

Ключові слова: абрикос, листя, вуглеводи.

ВСТУП

Абрикос звичайний (*Armeniaca vulgaris* Lam.) родини Розові (Rosaceae) — широко культивована в багатьох країнах світу рослина. У медич-