

Особливості лікування пацієнтів з поліорганною патологією: застосування блокаторів бета-адренорецепторів у хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією та неалкогольною жировою хворобою печінки

М.М. ДОЛЖЕНКО, д. мед. н., професор; А.І. КОНОПЛЯНИК, Ю.В. ЛИМАР, І.О. ВОЛОШЕНЮК

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Резюме

Особенности лечения пациентов с полиорганной патологией: применение блокаторов бета-адренорецепторов у больных с постинфарктной ишемической кардиомиопатией и неалкогольной жировой болезнью печени

М.Н. Долженко, А.И. Конопляник, Ю.В. Лимар, И.О. Волошенюк

В статье приведены данные клинического исследования по изучению эффективности блокатора бета-адренорецепторов (β -адреноблокатора) бисопролола (торговое название Бисостад, фирма Стада) у больных с постинфарктной ишемической кардиомиопатией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени и влияние данного препарата на функцию печени. Учитывая данные клинических и биохимических показателей, исследуемых в динамике, сделан вывод о том, что применение β -адреноблокатора бисопролола способствует снижению симпто-парасимпатического дисбаланса, что приводит к уменьшению нарушений ритма сердца. Таким образом, по результатам исследования выявлено, что β -адреноблокатор бисопролол оказался безопасным препаратом базисной постинфарктной терапии у больных с постинфарктной ишемической кардиомиопатией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени вследствие наличия двух путей его метаболизма.

Ключевые слова: постинфарктная ишемическая кардиомиопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, блокаторы бета-адренорецепторов

Summary

The Treatment of Multiple-Organ Pathology: Administration of Beta-Adrenoceptor Blockers in Patients with Post-Infarct Cardiomyopathy and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

M.N. Dolzhenko, L.I. Konoplianyk, Yu.V. Lyamar, I.O. Volosheniuk

The article provides data of clinical study on the efficacy of bisoprolol (brand name – Bisostad, Stada company), which belongs to the group of beta-adrenoceptor blockers. The drug was administrated to patients with post-infarct cardiomyopathy and co-morbid non-alcoholic fatty liver disease. The impact of therapy on the liver function has been studied. The conclusion has been made on the base of clinical and biochemical measures studied in dynamics, that administration of bisoprolol promoted the improvement of sympto-parasympathetic balance, which led to decrease in heart rhythm disorders. Thus, the study results showed that beta-adrenoceptor blocker bisoprolol, due to two ways of its metabolism, appeared to be safe choice for basic therapy in patients with post-infarct cardiomyopathy and co-morbid non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: post-infarct cardiomyopathy, non-alcoholic fatty liver disease, of beta-adrenoceptor blockers

Враховуючи підвищену смертність від серцевої недостатності (СН) у хворих після інфаркту міокарда (ІМ), виділено спеціальний термін – постінфарктна ішемічна кардіоміопатія (ПІКМП), до складу якого входить СН внаслідок ІМ з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) менше 35%. З іншого боку, постінфарктний кардіосклероз (ПІК) характеризується дилатацією ЛШ, а в пізніх стадіях – прогресуванням СН за типом систолічної та діастолічної дисфункції.

На жаль, лікарі часто діагностують поліорганну патологію у хворих із серцево-судинними захворюваннями – сукупність кардіологічного захворювання з ураженням або печінки, або легень, або нирок. Лікування таких хворих із застосуванням базових кардіологічних препаратів може мати певні протипоказання. Відомо, що до складу базової терапії хворих як після ІМ, так і з СН обов'язково входять блокатори бета-адренорецепторів

(β -адреноблокатори). Проте які саме β -адреноблокатори будуть мати найбільшу ефективність після ІМ при найменшій кількості побічної дії у хворих з таким супутнім ураженням печінки, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП)?

Відомо, що хворим з СН після ІМ рекомендовано застосування кардіоселективних β -адреноблокаторів: бісопрололу, карведілолу, небіволу, метопрололу. Питання біодоступності, генетичного поліморфізму та біотрансформації β -адреноблокаторів у хворих з ураженням печінки вивчено недостатньо.

Відомо, що медикаментозні ураження печінки становлять близько 10% усіх побічних реакцій макроорганізму, пов'язаних із застосуванням фармакологічних препаратів. Кажучи про фульмінантну печінкову недостатність, слід підкреслити, що медикаментозні ураження печінки є причиною в 25–28% випадків, посідаючи друге місце після вірусних захворювань. Відомо, що печінка є однією з основних ланок біотрансформації лікарських речовин в організмі людини, тому медикаментозне ураження печінки необхідно діагностувати якомога раніше.

Реакція печінки на лікарські засоби залежить від багатьох чинників, проте при цьому особливо слід підкреслити роль початкового стану функції печінки, тобто вже наявні захворювання печінки в анамнезі, особливо це стосується стеатогепатиту і стеатогепатозу.

Метаболізм лікарських речовин у печінці можна умовно поділити на три фази:

- I фаза – метаболізм лікарських речовин за участі системи мікосомальної фракції гепатоцитів, монооксигенази, цитохром-редуктази і цитохрому P450. Універсальним ко-фактором у цих системах служить відновлений НАДФ;
- II фаза – біотрансформація лікарських речовин або їх метаболітів. Суть даної фази полягає в кон'югації метаболітів з ендогенними молекулами. При цьому слід підкреслити, що ферментні системи, що забезпечують цю кон'югацію, не є специфічними для печінки, проте виявляються в ній у досить високій концентрації;
- III фаза – активний транспорт і екскреція біотрансформованих продуктів з жовчю і сечею.

Система цитохрому P450 представлена сімейством гемопротеїнів, розташованих в ендоплазматичній мережі гепатоцитів. У даний час ідентифіковано як мінімум 55 ізоферментів системи P450. Кожен з цих ферментів кодується окремим геном. Перетворення лікарських засобів у печінці забезпечують цитохроми, що відносяться до трьох сімейств: P450 – I, II, III. Кожен цитохром здатний метаболізувати декілька лікарських речовин. Виявлені останнім часом генетичні відмінності каталітичної активності ферменту пояснюють причину розвитку ідіосинкразії на препарат. Збільшення вмісту ферментів системи цитохрому P450 в результаті їх індукції різко підвищує вироблення токсичних метаболітів.

Не всі лікарські препарати здатні метаболізуватися через систему печінкових ферментів. Сьогодні також визначено інші механізми пошкодження печінки при прийомі лікарських препаратів, наприклад, механізм імунної гепатотоксичності. Лікарська речовина або її метаболіт можуть виявитися гаптенем для білків печінкової паренхіми, викликаючи їх імунне пошкодження.

Як проходить біотрансформація β -адреноблокаторів у хворих з ураженням печінки, особливо зі стеатогепатитом і стеатогепатозом?

Відомо, що β -адреноблокатори метаболізуються за допомогою ізоферменту CYP2D6. Класичним є опис медикаментозного ураження печінки внаслідок застосування метопрололу. Даний тип ураження печінки розвивається за типом гострого гепатиту приблизно через 5–8 днів від початку прийому лікарського препарату, не залежить від дози, але значно підвищується при тривалому і багаторазовому застосуванні лікарського препарату. При відміні препарату, що ймовірно викликав гострий гепатит, регрес клінічної симптоматики проходить досить швидко, проте можливі випадки розвитку фульмінантної печінкової недостатності.

Проте чи варто розглядати питання біотрансформації β -адреноблокаторів у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) та НАЖХП? Як часто зустрічається поєднання цих захворювань у практиці лікаря? Слід зазначити, що поширеність патології печінки та жовчних шляхів зростає в сучасному суспільстві. Відомо, що поширеність неалкогольного стеатогепатиту становить 3–58% у світі, а у хворих з ІХС – до 72%. Наслідки цього захворювання мають вплив на розвиток метаболічного синдрому, цукрового діабету. Гіперліпідемія (гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія або їх поєднання) спостерігається при неалкогольному стеатогепатиті в 20–81% випадків, хоча він зазвичай має доброякісний і безсимптомний перебіг, проте прогресування процесу відмічається майже в половині випадків, і не менш ніж у 1/6 частини хворих розвивається цироз печінки.

Тому питання про безпечне довготривале застосування базисної терапії ІХС у хворих з НАЖХП є актуальним і потребує детального вивчення.

Метою дослідження було вивчення ефективності бісопрололу (торгова назва Бісостад, компанія STADA, Німеччина) у хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки та його вплив на функцію печінки.

Матеріали та методи дослідження

За протоколом всі пацієнти з ПІКМП (ФВ ЛШ <35%) в поєднанні з НАЖХП були розподілені на дві групи – по 32 хворих у кожній. Перша – основна група, друга – контрольна.

Діагноз НАЖХП встановлено за класифікацією J. Ludvig (1980) в модифікації E. Brunt (2000), у всіх хворих було проведено докладний збір анамнезу для виключення зловживання алкоголем. При проведенні ультразвукового дослідження печінки виявлено гіперехогенність або мозаїчність тканини печінки внаслідок дифузної жирової інфільтрації; при мультиспіральній комп'ютерній томографії з контрастуванням була визначена щільність печінки порівняно із селезінкою, що свідчило про наявність НАЖХП. При серологічних дослідженнях були відсутні ознаки інфікування вірусами гепатитів В і С.

За віковим складом обстежувані пацієнти істотно не відрізнялися. Середній вік пацієнтів основної групи становив $53,2 \pm 4,3$ року, контрольної – $52,6 \pm 5,1$ року. За статевую приналежністю – 46 чоловіків і 18 жінок.

Хворим проводили холтеровське моніторування (ХМ) ЕКГ, офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), добове моніторування АТ (ДМАТ), біохімічний аналіз крові.

При ХМ ЕКГ визначали частоту серцевих скорочень середньодобову (ЧССс), середньоденну (ЧССд), середньонічну (ЧССн),

БІСОСТАД

Бісопролол

Німецька якість – впевненість в ефективності



- Надійний 24-годинний антигіпертензивний ефект та контроль ЧСС
- Зручний вибір терапевтичних доз 5 мг, 10 мг
- Доступний для пацієнтів

Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів. Виробник: «STADA», Німеччина.
Р.П. UA/3987/01/01, UA/3987/01/02 від 06.12.2005, видане МОЗ України.
Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2 оф. 52.
Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання.
Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей.

STADA
Arzneimittel

Незмінні традиції
німецької якості з 1895 року

наявність порушень ритму, а саме – кількість суправентрикулярних екстрасистол за добу, кількість шлуночкових екстрасистол за добу, кількість епізодів депресії сегмента ST за добу. В процесі аналізу даних ХМ ЕКГ визначали часові та спектральні показники варіабельності серцевого ритму.

Дослідження варіабельності серцевого ритму (BCP) проводили згідно зі стандартами використання показників BCP у клінічній практиці та кардіологічних дослідженнях, розроблених у 1996 р. Робочою групою Європейського товариства кардіології та Північно-Американського товариства кардіостимуляції та електрофізіології.

Основний часовий показник – стандартне (середньоквадратичне) відхилення інтервалу RR (SDNN) – відображає, насамперед, активність вагусного контролю серцевого ритму. До часових індексів BCP належать також стандартне відхилення середніх інтервалів RR серед усіх NN сегментів тривалістю 5 хвилин (SDANN), середнє значення всіх SDNN 5-хвилинних сегментів за весь час реєстрації (SDNN індекс), стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів NN (RMSSD) і відсоток суміжних RR інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50).

Вимірювання АТ проводили ртутним сфігмоманометром вранці між восьмою і десятою годинами перед прийомом наступної дози препаратів. Реєстрацію систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ в положенні сидячи проводили на одній і тій самій руці три рази і обчислювали середнє значення. Ці параметри визначалися не тільки на початку дослідження, а й під час 2-го та 3-го візитів через 4 і 8 тижнів лікування відповідно.

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 («Mediftech», Угорщина). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий (сСАТ), денний (дСАТ), нічний (нСАТ) САТ, середньодобовий (сДАТ), денний (дДАТ), нічний (нДАТ) ДАТ. Моніторинг проводили в такому режимі: у денний час – кожні 15 хвилин, вночі (з 22.00 до 06.00) – кожні 30 хвилин.

Біохімічні аналізи включали визначення рівня креатиніну, білірубину, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), γ -глутамілтранспептидази (ГТТ), глюкози, С-реактивного протеїну (СРП), загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ), тригліцеридів (ТГ) сироватки крові. Всі визначення проведено на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «Cormay Plus» з використанням стандартних наборів фірми «Cormay» (Польща).

Всім хворим на початку дослідження було відмінено прийом всіх β -адреноблокаторів. Після цього хворим основної групи було призначено бісопрололу фумарат (препарат Бісостад, компанія STADA) в дозі 5–10 мг. Хворим контрольної групи – метопрололу тартрат в дозі 25–50 мг. Крім того, пацієнти обох груп продовжували прийом інгібіторів АПФ, ацетилсаліцилової кислоти, статинів.

Тривалість спостереження становила 8 тижнів. Дослідження проводили перед призначенням бісопрололу і метопрололу та наприкінці спостереження.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel за допомогою програми SPSS 13.0. Достовірність різниці між показниками на початку дослідження та на фоні лікування визначали методом парного відбіркового t -тесту для середніх. Кількісні ознаки описувалися у вигляді $M \pm \delta$,

достовірність відмінностей визначали за допомогою t -критерію Стьюдента, достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Згідно з результатами дослідження в обох групах спостерігалось достовірне зниження ЧСС – як середньоденного, так і середньонічного. Відповідно мало місце зниження середньодобової ЧСС в групі бісопрололу з $72,17 \pm 6,42$ до $61,97 \pm 4,93$ уд./хв та в контрольній групі – з $70,29 \pm 7,21$ до $60,22 \pm 6,51$ уд./хв ($p < 0,05$). В обох групах спостерігалось зниження кількості шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол. Так, зменшилася кількість випадків суправентрикулярних екстрасистол (СВЕ), шлуночкових екстрасистол (ШЕ), суправентрикулярної тахікардії (СВТ) при лікуванні як бісопрололом, так і метопрололом. Проте при лікуванні бісопрололом статистично достовірно зменшилася кількість ШЕ та СВТ порівняно з порушеннями ритму після прийому метопрололу протягом 8 тижнів.

Відомо, що β -адреноблокатори є препаратами вибору при надшлуночкових і шлуночкових аритміях. Антиаритмічний ефект β -адреноблокаторів – результат їх прямої електрофізіологічної дії (зниження ЧСС і порога спонтанної деполяризації ектопічних водіїв ритму, подовження рефрактерного періоду АВ-вузла), а також зменшення симпатичного впливу та ішемії міокарда. Крім того, бісопролол довів свою ефективність у запобіганні повторних епізодів мигливої аритмії. При порівнянні ефективності соталолу і бісопрололу щодо утримання синусового ритму у хворих з мигливою аритмією після кардіоверсії виявилось, що протягом року частота рецидивів аритмії становила 41% у групі соталолу і 42% – у групі бісопрололу. Водночас, на фоні прийому соталолу в 3,1% випадків розвинулася «пірветна» шлуночкова тахікардія. Проаритмічної дії бісопрололу не виявлено. Таким чином, бісопролол, не поступаючись соталолу за ефективністю, виявився більш безпечним.

Хворі, що брали участь у дослідженні, відмітили зменшення нападів стенокардії впродовж доби. Проте об'єктивно не спостерігалось статистично достовірної різниці щодо зменшення кількості як епізодів депресії сегмента ST, так і максимального епізоду депресії сегмента ST, тривалості депресії сегмента ST та глибини депресії сегмента ST за добу за даними ХМ ЕКГ. Отримані результати представлено в таблиці 1.

Відомо, що у хворих з НАЖХП після ІМ спостерігається більш виражений симпато-парасимпатичний дисбаланс, який проявляється більш відчутним зниженням парасимпатичної активності та симпатичною активацією, ніж у хворих після ІМ без ураження печінки. Проте сьогодні немає достатньо чітких даних щодо впливу НАЖХП на вегетативну нервову регуляцію серцевої діяльності.

Зниження BCP після ІМ є важливим фактором ризику щодо розвитку раптової коронарної смерті (PKC) та життєво загрозливих порушень ритму у таких хворих.

BCP відображає комплексну реакцію серцево-судинної системи на різноманітні фактори, такі як рівень катехоламінів сироватки крові, активація барорефлексу, системна симпатична та вагусна активність. Зниження показників BCP сьогодні розглядається не лише як ознака погіршення лише вагусного впливу на серцеву діяльність, але й як показник загальної дисфункції автономної нервової регуляції, що нерозривно пов'язаний зі ступенем ураження міокарда.

Таблиця 1. Динаміка показників ХМ ЕКГ в результаті лікування із застосуванням β-адреноблокаторів

Показник	Основна група (n=32)		Контрольна група (n=32)	
	На початку дослідження	Після 8 тижнів лікування	На початку дослідження	Після 8 тижнів лікування
ЧССс, уд./хв	72,17±6,42	61,97±4,93 p _{1,2} =0,0001	70,29±7,21	60,22±6,51 p _{3,4} =0,0001 p _{2,4} >0,05
ЧССд, уд./хв	77,87±8,56	64,38±6,34 p _{1,2} =0,0001	77,14±5,92	65,87±7,13 p _{3,4} =0,0001 p _{2,4} >0,05
ЧССн, уд./хв	65,97±6,30	57,88±5,15 p=0,0001	63,44±8,34	53,56±5,21 p _{3,4} =0,0001 p _{2,4} >0,05
СВЕ	111,21±94,24	39,00±37,66 p _{1,2} =0,0001	164,62±80,51	47,15±39,62 p _{3,4} =0,0001 p _{2,4} =0,40
ШЕ	280,75±163,60	97,60±48,35 p _{1,2} =0,0001	324,18±211,92	121,49±46,12 p _{3,4} =0,0001 p _{2,4} =0,0474
СВТ	6,19±1,91	2,86±1,91 p _{1,2} =0,0001	5,98±2,19	4,65±2,94 p _{3,4} =0,0168 p _{2,4} =0,0053
ST деп., мм	5,29±2,81	3,16±2,08 p _{1,2} =0,010	4,98±3,59	3,01±2,24 p _{3,4} =0,0107 p>0,05
ST min, хв.	33,4±12,2	18,9±6,3 p _{1,2} =0,0001	26,6±9,3	18,8±7,3 p _{3,4} =0,0004 p _{2,4} >0,05
ST max, хв	18,6±1,2	8,3±2,5 p _{1,2} =0,0001	16,9±4,8	8,42±3,25 p _{3,4} =0,0001 p _{2,4} >0,05
ST ер.	9,02±4,35	2,34±0,8 p _{1,2} =0,0001	8,94±3,45	2,15±2,9 p _{3,4} =0,0001 p _{2,4} >0,05

Примітки: ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування ЕКГ, ЧССс – частота серцевих скорочень середньодобова, ЧССд – частота серцевих скорочень середньоденна, ЧССн – частота серцевих скорочень середньнічна, СВЕ – суправентрикулярні екстрасистоли, ШЕ – шлуночкові екстрасистоли, СВТ – суправентрикулярна тахікардія.

Автономний дисбаланс і надмірна симпатична активація призводять до зростання потреби міокарда у кисні і до зниження порога ішемії у життєздатних ділянках міокарда. Ступінь дисфункції ЛШ у хворих з ПІКМП сприяє виникненню електричної нестабільності міокарда. Аритмогенний субстрат, який представляє собою неоднорідність електричного збудження суміжних ділянок міокарда, має відображення у зміні показників ВСР.

Супутня НАЖХП за рахунок порушень міокардіального метаболізму потенціює зниження парасимпатичної активності, що призводить до більшої електричної нестабільності міокарда та проаритмогенної активності.

Це підтверджується результатами нашого дослідження, в якому у хворих з ПІКМП в комбінації з НАЖХП достовірно більш вираженими і достовірно гіршими були показники вегетативної регуляції серцевої діяльності за даними як часових, так і спектральних показників ВСР підчас ХМ ЕКГ, що є незалежними несприятливими предикторами загальної смертності та виникнення РКС у цих хворих.

Щодо показників ВСР при порівнянні груп хворих, які приймали бісопролол (Біостада) та метопролол, спостерігалася статистично достовірна різниця. У хворих, які отримували бісопролол

Таблиця 2. Порівняльні показники варіабельності серцевого ритму у хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією залежно від лікування

Показник	Основна група (n=32)		Контрольна група (n=32)	
	На початку дослідження	Після 8 тижнів лікування	На початку дослідження	Після 8 тижнів лікування
SDNN, мс	182,4±28,7	225,6±39,5 p _{1,2} =0,0001	171,1±39,5	193,7±28,2 p _{3,4} =0,0119 p _{2,4} =0,0436
SDANN, мс	83,2±25,5	97,3±29,2 p _{1,2} =0,0445	79,85±12,8	83,25±9,1 p=0,0240 p ₂ =0,0071
SDNN індекс, мс	61,2±12,1	72,1±17,4 p _{1,2} =0,0040	60,4±6,9	65,7±8,2 p _{3,4} =0,0099 p _{2,4} =0,0391
RMSSD, мс	36,4±7,5	38,2±8,1 p _{1,2} >0,05	34,2±6,6	36,6±6,1 p _{3,4} >0,05 p _{2,4} >0,05
PNN50, %	7,4±3,15	7,9±2,85 p _{1,2} >0,05	7,0±2,9	7,8±3,15 p _{3,4} >0,05 p _{2,4} >0,05
LF, мс ²	689,44±64,7	690,5±75,2 p _{1,2} >0,05	699,5±48,2	709,6±52,2 p _{3,4} >0,05 p _{2,4} >0,05
HF, мс ²	198,8±58,3	207,5±62,3 p _{1,2} >0,05	193,71±19,1	192,3±21,7 p _{3,4} >0,05 p _{2,4} >0,05
LF/HF ум.о.	3,53±0,9	3,33±0,5 p _{1,2} >0,05	3,62±0,9	3,69±0,8 p _{3,4} >0,05 p _{2,4} =0,0348

(Біостада), відмічено підвищення SDNN, SDANN, SDNN інд. та зниження відношення потужності спектрів від низьких до високих частот, що підкреслює позитивний вплив бісопрололу порівняно з метопрололу тартратом на дисбаланс ВСР у хворих з ПІКМП, поєднаної з НАЖХП (табл. 2).

При проведенні порівняння між групами не спостерігалось відмінностей щодо контролю АТ в обох групах – як систолічного, так і діастолічного, в денний та нічний період. Відповідно не було достовірної різниці середньодобового САТ до призначення бісопрололу та метопрололу (табл. 3).

Не спостерігалось змін біохімічних показників функції нирок. Показники креатиніну та сечовини залишалися на тому самому рівні як до лікування, так і після нього. Отже, бісопролол може бути рекомендований хворим із супутнім захворюванням нирок.

Рівень глюкози крові в обох групах не зазнав істотних змін. Це ще раз доводить, що бісопролол можна призначати хворим на цукровий діабет, який досить часто супроводжує НАЖХП.

Цікавими є отримані результати щодо визначення рівня печінкових ферментів. Незважаючи на те, що не було відмічено змін рівня білірубину (показники були в межах норми в обох групах протягом дослідження), спостерігалось достовірне зниження рівня АлАТ в групі бісопрололу через 8 тижнів лікування – з 44,49±7,31 до 39,12±7,23 нмоль/схл; у контрольній групі цей показник не змінився. В основній групі спостерігалось зниження рівня ГГТ з 49,11±10,24 до 42,24±8,19 Ед/л, чого не відбувалося у групі контролю. Показники АсАТ та СРП не змінилися в обох групах. Результати біохімічного дослідження крові наведено в таблиці 4.

Таблиця 3. Порівняльна динаміка контролю артеріального тиску між групами хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією та неалкогольною жировою хворобою печінки

Показник	Основна група (n=32)		Контрольна група (n=32)	
	На початку дослідження	Після 8 тижнів лікування	На початку дослідження	Після 8 тижнів лікування
сСАТ, мм рт.ст.	119,71±4,57	121,14±4,25	118,91±5,03	118,47±4,37
сДАТ, мм рт.ст.	84,27±3,59	84,59±4,11	85,07±4,39	84,85±4,41
дСАТ, мм рт.ст.	124,39±5,61	125,07±3,97	124,21±4,45	122,53±4,12
дДАТ, мм рт.ст.	87,91±3,29	88,22±5,34	89,42±5,13	88,27±3,92
нСАТ, мм рт.ст.	115,71±5,86	116,91±4,18	113,71±4,69	114,02±4,51
нДАТ, мм рт.ст.	80,13±3,25	80,42±3,67	81,34±4,17	80,31±4,29

Таблиця 4. Динаміка біохімічних показників в обстежених групах

Показник	Основна група (n=32)		Контрольна група (n=32)	
	На початку дослідження	Після 8 тижнів лікування	На початку дослідження	Після 8 тижнів лікування
Креатинін, мкмоль/л	82,34±13,46	84,12±14,25	85,29±12,74	84,91±12,17
Сечовина, ммоль/л	5,37±2,12	4,76±1,50	5,21±1,56	5,11±1,72
Білірубін, мкмоль/л	13,81±2,70	14,29±2,72	15,32±3,10	14,37±2,16
АлАТ, нмоль/схл	44,49±7,31	39,12±7,23 P=0,0044	43,27±5,25	44,17±4,53 P>0,05
АсАТ, нмоль/схл	32,41±7,62	30,69±6,03	33,81±5,22	32,69±6,48
Глюкоза, ммоль/л	5,62±2,03	5,11±1,93	5,13±1,37	5,32±1,24
СРП, мг/л	5,12±1,13	4,92±0,91	4,72±1,09	4,95±0,66
ГГТ, Ед/л	49,11±10,24	42,24±8,19 P=0,0043	46,21±6,17	45,77±7,64 P>0,05

Примітки: АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, СРП – С-реактивний протеїн, ГГТ – γ-глутамілтрансспептидаза.

Таким чином, в результаті лікування спостерігалось покращення біохімічних показників функції печінки тільки за рахунок призначення препарату з подвійним шляхом виведення, без призначення гепатопротекторів, та відсутність негативної динаміки з боку показників функції нирок. Це дає підставу рекомендувати призначення бісопрололу пацієнтам з супутньою патологією печінки – НАЖХП.

Висновки

1. Бісопрололу фумарат (Бісостад, компанія STADA, Німеччина) продемонстрував себе як безпечний препарат базисної постінфарктної терапії у хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки завдяки наявності двох шляхів його метаболізму.
2. Застосування бісопрололу (Бісостад) сприяє зниженню симпато-парасимпатичного дисбалансу, що зумовлює зменшення порушень ритму серця.

Література

1. Newton J.L. et al. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease // *Clinical Autonomic Research*. – 2009. – Vol. 19 (6). – P. 319–326.
2. Бобров В.О., Долженко М.М. Холтеровське моніторування, велоергометрія і стрес-ехокардіографія з добутоміном в діагностиці післяінфарктної ішемії міокарда // *Галицький лікарський вісник*. – 1999. – Т. 6, №4. – С. 17–19.
3. Бобров В.О., Долженко М.М., Степаненко А.П. Виявлення постінфарктної ішемії міокарда у хворих з гострим інфарктом міокарда за допомогою раннього навантажувального тесту // *Галицький лікарський вісник*. – 2000. – Т. 7, №2. – С. 20–22.
4. Долженко М.М. Клінічний перебіг постінфарктної ішемії міокарда // *Укр. кардіол. журн.* – 2000. – №3. – С. 17–19.
5. Сычев О.С., Чубучный В.Н., Романова Е.Н. и др. Вариабельность ритма сердца в различные периоды прогрессирующей стенокардии // *Укр. кардіол. журн.* – 2002. – №1. – С. 25–27.
6. Краснокутский С.В. Показатели насосной функции сердца и вариабельности его ритма у больных с сахарным диабетом II типа в сочетании с сердечной недостаточностью // *Укр. кардіол. журн.* – 2002. – №3. – С. 65–68.
7. ACC Cardiovascular Technology Assessment Committee. Heart rate variability for risk Stratification of life-threatening arrhythmias // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 948–950.
8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*. – 1996. – Vol. 83. – P. 1043–1065.
9. Долженко М.М. Постінфарктна ішемія міокарда: механізми формування, діагностика, особливості клінічного перебігу, ефекти протиішемічного лікування, прогноз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11. Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України. – К., 2003. – 40 с.
10. Долженко М.М. Клінічний перебіг постінфарктної ішемії міокарда // *Укр. кардіол. журн.* – 2000. – №3. – С. 17–19.
11. Долженко М.М., Поташев С.В., Федотов С.В. Постінфарктна ішемія міокарда: проспективне дослідження ремоделювання лівого шлуночка // *Укр. кардіол. журн.* – 2002. – №5. – С. 28–32.