

ЗМІНИ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З МАЛИМИ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СЕРЦЯ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ БІСОПРОЛОЛОМ

Савохіна М.В.¹, Кравченко О.Ю.², Качанова О.О.²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²КЗОЗ «Харківська міська студентська лікарня», м. Харків

Різноманітність, частота та вираженість вегетативних порушень у молодих пацієнтів з малими аномаліями розвитку серця визначають актуальність вивчення особливостей перебігу та можливостей корекції цих патологічних станів.

В клінічних та епідеміологічних дослідженнях встановлено зв'язок артеріальної гіпертензії (АГ), гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) і коронарного атеротромбозу [5,7]. Значну роль в цих зв'язках відіграють порушення діастолічної функції гіпертрофованого міокарда, вазоспастичний компонент на фоні гіперсимпатикотонії, зниження вазодилатуючого коронарного резерву [1].

У 49% підлітків з первинною АГ вже в пубертатний період формується гіпертрофія ЛШ з ознаками порушення процесів його реполяризації [3].

З іншого боку, у більшості пацієнтів із синдромом сполучнотканинної дисплазії і малими аномаліями розвитку серця виявляють вегетосудинну дистонію з ознаками гіперсимпатикотонії та підвищенням артеріального тиску (АТ). Ознаки АГ та малих аномалій розвитку серця у молодих людей, на думку більшості дослідників, є проявом одного патологічного процесу порушення на рівні побудови біологічних мембран, який реалізується в особливостях як центральних і периферичних нервових рецепторів, так і сполучно-тканинних структур.

Метою роботи було вивчення впливу блокатора бета-адренорецепторів бісопрололу на добовий профіль АТ та вегетативні прояви у пацієнтів молодого віку з малими аномаліями розвитку серця у вигляді пролапса мітрального клапана (ПМК), аномальних хорд ЛШ та їх поєднання.

Матеріали та методи В дослідження було включено 36 пацієнтів з первинним ПМК, аномальними хордами ЛШ, проявами вегетосудинної дистонії та підвищенням АТ, середній вік яких становив $19,8 \pm 0,6$ року; чоловіків було 26 (72,2%), жінок - 10 (27,8%). В дослідження не включали пацієнтів із супутньою органічною патологією серця. У 19 пацієнтів відзначали ПМК I-II ступеня з регургітацією I-II ступеня і ознаками міксоматозної дегенерації стулок та аномальні хорди ЛШ, у 17 пацієнтів відзначали лише аномальні хорди. Лікування проводили препаратом БІСОПРОЛОЛ-АСТРОФАРМ (ООО «АСТРАФАРМ», Україна) в добовій дозі 5-10 мг/добу в 1-2 прийоми. Термін лікування становив 3 місяця.

Ступінь тяжкості вегетативних порушень оцінювали за допомогою опитувальника-анкети А.М. Вайна з визначенням кількості балів перед лікуванням та після нього. Обстеження хворих включало оцінку скарг, фізикального статусу, амбулаторне моніторування АТ, структурно-функціонального стану міокарда за даними ехокардіографії.

Ультразвукове дослідження серця в одно- та двомірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійнохвильовою доплерографією проводили за допомогою ехокардіографа SIM 7000SIM (Італія). В залежності від пролабування МК виділяли три ступеня: I – 3-6 мм, II – 6-9мм, III – більше 9 мм; ступінь мітральної регургітації оцінювали за допомогою кольорового доплера за її глибиною в порожнині лівого передсердя (ЛП). Наявність аномальних хорд в ЛШ визначали в стандартних позиціях в двомірному режимі. Визначали також індекс маси міокарда (ІММ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ, швидкість скорочення циркулярного волокна (V_{cf}), індекс лівого передсердя (ІЛП), відношення швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення за даними трансмітрального кровотоку (Е/А), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (Tdec) та час ізоволюметричного розслаблення (IVRT).

Амбулаторне моніторування АТ проводили з застосуванням портативного монітору АВРМ-04 («Meditech», Угорщина). Інтервали між вимірюваннями становили 15 хв. з 7.00 до 22.00 та 30 хв. в нічний період – з 22.00 до 7.00. Оцінювали такі показники: середній добовий систолічний АТ (САТ/доб); середній добовий діастолічний АТ (ДАТ/доб) – норма <130/90 мм. рт. ст.; індекс часу систолічного та діастолічного АТ (ІЧСАТ, ІЧДАТ) – до 20 та 15% відповідно; добові індекси АТ (ДІс, ДІд) – норма від 10 до 20%; варіабельність систолічного та діастолічного АТ за добу (ВАРс, ВАРд) – норма <15 та 14 мм рт. ст., відповідно швидкість ранкового підвищення (ШРПс, ШРПд) – норма до 10 мм рт. ст. [4].

Статистичний аналіз проводили за допомогою критерію Стьюдента для зв'язаних вибірок. Порівняння відносних величин проведено за допомогою критерію χ^2 .

Результати та їх обговорення Лікування бісопрололом (Бісопролол-Астрофарм, ООО «АСТРАФАРМ») сприяло покращанню загального стану хворих: за результатами оцінки вегетативного стану за шкалою опитувальника Вейна сума балів після лікування достовірно ($p < 0,0001$) зменшилася майже вдвічі (35 та 19 балів відповідно). Слід зазначити, що зменшення втомлюваності відзначили 76% пацієнтів, кардіалгій – 59%, головного болю – 55%. задишки – 38%, серцебиття – 80%, зменшення кількості та зниження ступеня вираженості вегетативних кризів – 77% пацієнтів. Суттєве покращення загального стану хворих та зменшення кількості скарг було відзначено на фоні невеликого, але достовірного ($p < 0,0001$) зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) (табл. 2).

Середні показники добового моніторування АТ отримані в амбулаторних умовах, та їх підвищення позитивно корелює з наявністю та ступенем органних змін [6,9]. Хоча у наших пацієнтів середні показники АТ не перевищували рекомендованої норми [4] (табл. 1), ІЧСАТ та ІЧДАТ по групі були на верхній межі, а у 33% перевищили рекомендовані показники. Під впливом 3-місячного лікування бісопрололом намітилася тенденція до зниження середніх показників систолічного та діастолічного АТ, а також достовірно ($p < 0,05$) знизилися показники ІЧСАТ та ІЧДАТ на 19,5 та 18% відповідно. Перевищення рекомендованої норми після лікування не відзначали у жодного пацієнта. Індекс часу більш точно, ніж середні значення АТ, характеризує гіпербаричне

навантаження на органи-мішені. Численні дослідження довели, що тривалість підвищення АТ є важливим фактором ризику серцево-судинних ускладнень. Було встановлено більш тісний кореляційний зв'язок між ІММ ЛШ, максимальною швидкістю наповнення ЛШ та ІЛП з «навантаженням часом», ніж із середніми та абсолютними показниками АТ [10,11]. Тому зменшення та нормалізація індексів часу є суттєвим позитивним результатом, отриманим в результаті лікування.

Таблиця 1

Динаміка показників добового профілю АТ на фоні лікування бісопрололом

Показник	До лікування	Через 3 міс	Динаміка показника (%)	p
САТ/доб, мм рт. ст.	125,5±0,8	119,2±3.4	-5,0	0,076
ДАТ/доб, мм рт. ст.	76,9±1,4	70,3±3,1	-8,6	0,056
ІЧСАТ, %	19,5±1,0	15,7±0.9	-19,5	0,006
ІЧДАТ, %	15,0±0,8	12,3±0.7	-18,0	0.013
ВАРс, мм рт. ст.	13,0±0,3	10,1±0,4	-22,3	<0,0001
ВАРд, мм рт. ст.	11,2±0,4	9,2±0,4	-17,9	0,0007
ДІс, %	13,4±0,3	13,1±0,5	-2,2	0,61
ДІд, %	13,0±0,3	12,6±0,6	-3,1	0,55
ШРПс, мм рт. ст./год	11,7±0.4	8,8±0,4	-24,8	<0,0001
ШРПд, мм рт. ст./год	9,3±0,4	6,8±0.4	-26,9	<0,0001

Примітки:

1. Порівняння результатів дослідження до та після лікування проведено за допомогою критерію Стьюдента для зв'язаних вибірок. Порівняння відносних величин проведено за допомогою критерію χ^2 .

2. Динаміка показників визначена в % приросту показника, де приріст = (величина показника до лікування - величина показника після лікування)/величина показника до лікування. Динаміка для % визначена як різниця між вихідним відсотком та відсотком після лікування.

Дослідження ролі варіабельності АТ показали, що підвищення ВАР АТ має тісний кореляційний зв'язок з тяжкістю АТ, раннім розвитком гіпертрофії ЛШ та його діастолічної дисфункції, а також ретинопатії [2,8]. Лікування бісопрололом призвело до достовірного ($p < 0,0001$) зменшення варіабельності систолічного та діастолічного АТ на 22 та 18% відповідно.

Фремінгемське дослідження, яке вважається еталоном епідеміологічних досліджень, висвітило значення ранкового підвищення АТ в виникненні таких ускладнень АГ, як інсульти, інфаркти та раптова смерть, ризик яких на 70% був вищий у ранкові часи в порівнянні з іншими періодами доби. У наших пацієнтів ШРПс АТ сягнула рекомендованої норми, ШРПд – знаходилася на її межі. В результаті лікування було досягнуто достовірне ($p < 0,0001$) зменшення ШРПс та ШРПд майже на 25 та 27% відповідно.

Не зазнали будь-якого впливу на фоні лікування показники добового індексу АТ, що, ймовірно, пов'язано з тим, що ці показники були нормальними до

лікування, тому що в дослідження ввійшли пацієнти «діппери» без значних стійких порушень добового профілю АТ.

Провідну роль у формуванні гемодинамічних порушень у пацієнтів із ПМК та аномальними хордами ЛШ відіграє ремоделювання ЛШ як прояв результату дизембріогенезу серцевих структур у вигляді асиметричного потовщення міокарда, його дилатації та деформації порожнини, так як і наслідок існування і прогресування ПМК, особливостей та об'єму регургітації, аномальної тракції папілярних м'язів тощо.

Поєднання малих серцевих аномалій у вигляді ПМК та аномальних хорд ЛШ з АГ на фоні вегетативних порушень більше в бік гіперсимпатикотонії теоретично обґрунтовує застосування у таких пацієнтів блокаторів бета-адренорецепторів.

На фоні лікування бісопрололом намітилася тенденція до зниження ІММ ЛШ, хоча відносна товщина стінки залишилася майже незмінною (табл. 2). Достовірно ($p < 0,0001$) збільшилася ФВ ЛШ, яка на початку лікування була нормальною, але на межі нижньої границі (55 та 57% відповідно), що поєдналося із підвищенням показника Vcf ($< 0,0001$). Не відбулося суттєвих змін із показниками трансмітрального кровообігу, які відображають стан діастолічної функції ЛШ, що, ймовірно, пов'язано з коротким терміном лікування та незначними початковими змінами. Однак слід зазначити, що достовірно знизився (на 11%) ІЛП, який відображає ступінь перевантаження ЛП внаслідок різних причин (мітральної регургітації, тахікардії) і діастолічної дисфункції також.

Таблиця 2

Динаміка ехокардіографічних показників до та після лікування бісопрололом

Показник	До лікування	Через 3 міс	Динаміка показника (%)	p
Середня ЧСС	84,3±0,7	79,9±0,7	-5,2	<0,0001
ІММ ЛШ, г/м ²	89,0±1,8	86,5±1,6	-2,8	0,30
ФВ, %	55,4±0,3	57, ±0,2	+3,1	<0,0001
Vcf, с-1	1,1 ±0,01	1,19±0,01	+7,0	<0,0001
ВТС, од.	0,4±0,01	0,4±0,01	-	-
ІЛП, мм/м ²	22,0±0,3	19,5±0,3	-11,4	<0,0001
Е/А, од.	1,7±0,1	1,7±0,1	-	-
Tdec, мс	170,9±3,2	169,2±1,8	-1,0	0,64
IVRT, мс	74,4±3,0	74,9±1,9	+0,7	0,89

Висновки

1. У хворих з малими аномаліями розвитку серця у вигляді ПМК та аномальних хорд ЛШ при нормальних середніх показниках АТ за даними добового моніторування АТ відзначали тенденцію до підвищення індексу часу АТ, що свідчить про збільшення гіпербаричного навантаження на серцево-судинну систему.

2. При застосуванні бісопрололу (БІСОПРОЛОЛ-АСТРОФАРМ, ООО «АСТРАФАРМ») у хворих з малими аномаліями розвитку серця та ознаками

АГ відзначали покращання клінічного стану та зменшення вираженості симптомів вегетативного дисбалансу за шкалою-опитувальником Вейна.

3. Призначення бісопрололу (БІСОПРОЛОЛ-АСТРОФАРМ, ООО «АСТРАФАРМ») протягом 3 міс у хворих з малими аномаліями розвитку серця сприяло зменшенню гіпербаричного навантаження та нормалізації добового профілю АТ, що характеризувалося зниженням ІЧСАТ, ІЧДАТ і ШРПс, ШРПд, а також ВАРс і ВАРд. Відзначені зміни асоціювалися з тенденцією до зниження ІММ ЛШ і підвищення скоротливої здатності міокарда.

Література

1. Богмат Л.Ф., Давидко Л.В., Ахназарянц Е.Л., Введенская Т.С., Чистяк О.А. Клинико-гемодинамические особенности у подростков с первичной артериальной гипертензией и "малыми" кардиальными стигмами дизэмбриогенеза // Укр. кардіол. журнал. – 1998. – №11. – С.36-38

2. Дзяк Г.В. Ренин-ангиотензиновая система и гипертрофия левого желудочка: возможности предотвращения и обратного развития с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль, Т.В. Колесник, Н. Абу Шихаб // Український кардіологічний журнал. – 2002. – № 6. – С. 20-28.

3. Коренев Н.М., Костюрина Г.М., Новиков В.Н. и др. Диспансерное наблюдение подростков с транзиторной ишемией миокарда и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 1998. – № 2. – С.3-6.

4. Сіренко Ю.М. і співавт. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії. Методичні рекомендації. Київ. – 2002. – 27 с.

5. Balogun M. O., Dunn F.G. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension // J. Hum. Hypertens. 1990. - № 4 (Suppl.4). - S. 29 -34.

6. Den Hond E, Staessen J.A.; APTH investigators: THOP investigators // Relation between left ventricular mass and systolic blood pressure at baseline in the APTH and THOP trials. Blood Press. Monit., - 2003 - 8(4): 173-175.

7. Dunn F.G., Burns J.M., Hornung R.S. (1991) Left ventricular hypertrophy in hypertension // Am. Heart J.-1991. Vol. 122, N 1 (pt. 2).- P. 312-315.

8. Miao C.Y., Su D.F. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation. J. Hypertens.,-2002. - 20(9): 1865-1872.

9. Staessen J.A., Bieniaszewski L., O'Brien E.T., Imai Y., Fagard R. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian Population Study. Blood Press. Monit., -1996. -1(1): 13-26.

10. White W.B., Dey H.M., Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. Am. Heart J. - 1989. - 118(4): 782-795.

11. White W.B., Lund-Johansen P., Omvik P. Assessment of four ambulatory blood pressure monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise. Am. J. Cardiol., -1990. - 65(I): 60-66.