

## Антиишемическая и антиаритмическая эффективность длительного применения бисопролола у больных, перенесших инфаркт миокарда

Р.Т. Шукуров\*, Р.Д. Курбанов

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Республика Узбекистан

## Anti-ischemic and antiarrhythmic effectiveness of long-term bisoprolol therapy in patients with myocardial infarction

R.T. Shukurov\*, R.D. Kurbanov

Republican Specialised Cardiology Centre. Tashkent, Uzbek Republic

---

**Цель.** Изучить влияние длительной терапии бисопрололом (Б) на динамику толерантности к физической нагрузке (ТФН), желудочковую аритмию (ЖА) и течение заболевания у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** Обследованы 114 мужчин в возрасте 30-63 лет, перенесших ИМ, с изучением у них ТФН, частоты ЖА и течения заболевания при длительном лечении Б в дозе 2,5-10 мг/сут. однократно.

**Результаты.** Больные в подострой стадии ОИМ характеризуются низкой ТФН, наличием ЖА, в т.ч. ее потенциально опасных форм. При длительном лечении Б отмечается достоверное уменьшение числа приступов стенокардии в 3,9 раза и количества принятых таблеток нитроглицерина за нед. в 4,3 раза. У подавляющего числа больных (79,7 %) лечение Б способствует достоверному приросту объема выполненной работы на 99 %, ТФН на 43,4 % и продолжительности дозированной ФН на 52 %. У 44 (55,7 %) больных отмечен положительный антиаритмический эффект, в т.ч. в отношении больных с высокими градациями ЖА — у 13 из 15 больных. Длительное лечение Б способствует благоприятному течению заболевания с достоверным уменьшением конечных точек у 86,1 % больных.

**Заключение.** Раннее и длительное назначение Б в адекватных дозах при ИМ обеспечивает благоприятное течение заболевания, высокий антиишемический, антиангинальный и антиаритмический эффекты, в т.ч. в отношении больных с жизнеугрожающими формами ЖА.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, бисопролол, толерантность к физической нагрузке, желудочковая аритмия.

**Aim.** To study the effects of long-term bisoprolol (B) therapy on exercise capacity (EC) dynamics, ventricular arrhythmia (VA), and clinical course in patients with myocardial infarction (MI).

**Material and methods.** The study included 114 men with MI (age 30-63 years), receiving long-term B treatment (2,5-10 mg once a day). The parameters assessed included EC dynamics, VA, and clinical course of the disease.

**Results.** Patients with sub-acute MI were characterised by low EC and VA presence, including life-threatening VA forms. Long-term B treatment was associated with a significant reduction in angina attack rate (by 3,9 times) and in the number of nitroglycerin tablets per week (by 4,3 times). In most patients (79,7%), B therapy increased the work performed during stress test (+99%), EC (+43,4%), and exercise time (+52%). In 44 patients (55,7%), an antiarrhythmic effect was observed, including the individuals with high-grade VA (13 out of 15). Long-term B treatment also improved the clinical course of the disease, significantly reducing the end-point rates (in 86,1%).

**Conclusion.** Early started, adequate-dose long-term B therapy improved clinical course of the disease and demonstrated good anti-ischemic, antianginal, and antiarrhythmic effects in MI patients, including those with life-threatening VA forms.

**Key words:** Myocardial infarction, bisoprolol, exercise capacity, ventricular arrhythmia.

---

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: 02v613ba@mail.ru;

cardio@sarkor.com

тел.: +99871 2341640

моб.: +99897 7291873

[Шукуров Р.Т. (\*контактное лицо) — заведующий отделением реабилитации больных инфарктом миокарда, Курбанов Р.Д. — директор].

Инфаркт миокарда (ИМ) — одна из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения. По данным National Registry of Myocardial Infarction USA в 30 % случаев госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) диагностируется ИМ. Несмотря на повсеместное снижение госпитальной летальности при ИМ, смертность от этого заболевания до сих пор остается высокой. 5-15 % больных из числа выписавшихся из стационара умирает в течение первого года, последующая ежегодная летальность составляет 2-5 %. У 27-60 % больных в ближайшие или отдаленные сроки развивается сердечная недостаточность (СН), у 74-95 % выявляются различные формы желудочковых аритмий (ЖА) [1-7]. Столь высокая медико-социальная значимость ИМ определяет необходимость дальнейшего совершенствования и разработки эффективных и экономически доступных методов его вторичной профилактики. В связи с этим оптимизация методов контроля проводимой терапии на госпитальном и постгоспитальном этапах реабилитации, изучение эффективности и безопасности медикаментозной терапии в ранние сроки острого ИМ (ОИМ), так и при длительном применении до 12 мес. являются актуальными задачами кардиологии.

Результатами исследований GMT (Göteborg Metoprolol Trial), BHAT (Beta-blocker Heart Attack Trial), MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction trial), SMT (Stockholm Metoprolol Trial), ISIS (First International Study of Infarct Survival), SSSD (Spanish Study on Sudden Death), CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction) (1981-2001) было показано, что  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) способны существенно улучшать прогноз жизни больных, перенесших ИМ. Однако большинство  $\beta$ -АБ, в частности неселективные обладают рядом недостатков, которые наряду со сложностями контроля эффективности и безопасности ограничивают их более широкое применение в амбулаторной практике. С практической точки зрения представляется важным, что при выборе препарата для длительной терапии предпочтение следует отдавать кардиоселективным  $\beta$ -АБ, поскольку их высокая эффективность доказана, они реже дают побочные эффекты (ПЭ) и имеют более узкий спектр противопоказаний. В этой связи большой интерес представляет высококардиоселективный  $\beta$ -АБ бисопролол (Конкор, МЕРК, Германия/Никомед). К настоящему моменту накоплен достаточно большой опыт по использованию бисопролола. Доказана его высокая антиангинальная и антигипертензивная эффективность [8-10]. Что касается профилактической эффективности длительного лечения бисопрололом больных, перенесших ИМ, то публикации последних лет в основном отражают доминирующую сегодня тенденцию благоприятного влияния  $\beta$ -АБ на выживаемость самой тяжелой

категории больных — больных с СН. В то же время длительные исследования по изучению эффективности бисопролола практически отсутствуют, особый интерес представляет комплексная оценка препарата в процессе его длительного применения, начиная со стационарного этапа.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния длительной терапии бисопрололом на динамику толерантности к физической нагрузке (ТФН), ЖА и течение заболевания у больных, перенесших ИМ.

### **Материал и методы**

Были обследованы 114 больных мужчин с ОИМ в сроки 10-14 сут. от начала заболевания в возрасте 30-63 лет. При постановке клинического диагноза пользовались классификацией ишемической болезни сердца (ИБС), которая была разработана в ВКНЦ АМН СССР, на основе предложенной Комитетом экспертов ВОЗ (1984). Больных с ожирением (Ож) III степени (ст.), тяжелыми эндокринными заболеваниями, сахарным диабетом (СД), с тяжелой ст. тяжести, гипертонической болезнью (ГБ) III стадии (стд.), заболеваниями печени и почек с нарушением их функции, больные с СН II Б и III стд. в данное исследование не включали.

Больные были разделены на 2 группы (гр.): I гр. — основная (ОГ) — 79 человек (средний возраст  $49,6 \pm 0,8$  лет), которые находились на лечении в Республиканском специализированном центре кардиологии. Лечение бисопрололом (Конкор, МЕРК, Германия/Никомед) начинали с первого дня поступления больных в отделение кардиореанимации при отсутствии противопоказаний. Препарат назначался в начальной дозе 2,5 мг/сут., однократно. Исходные клинико-инструментальные исследования проводились на фоне стандартной терапии ОИМ с включением в терапию бисопролола. Больным этой гр. на 10-14 сутки ОИМ наряду с клиническим осмотром регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в покое, эхокардиограмму (ЭхоКГ), определяли уровни липидов и глюкозы в сыворотке крови, а также холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и велоэргометрическую (ВЭМ) пробу. После первичного обследования (с учетом ХМ ЭКГ и ВЭМ пробы) при недостаточной эффективности дозу бисопролола увеличивали, и препарат назначали в индивидуально подобранной дозе для длительного лечения: от 2,5 мг/сут. до 10 мг/сут. К концу 3 и 6 мес. повторно проводили комплексное обследование больных.

II гр. — сравнения (ГС) составили 35 больных (средний возраст  $48,9 \pm 1,4$  лет), перенесших ОИМ, которым также проводили подбор эффективной дозы бисопролола в стационарных условиях (в других клиниках), ориентируясь только на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и величину артериального давления (АД) в покое. Данные о клиническом течении, показателях ЭхоКГ, изменениях липидного профиля и глюкозы были получены путем ретроспективного анализа. Больным этой гр. на 10-14 сут. от начала заболевания наряду с клиническим осмотром проводили также ЭКГ в покое, ЭхоКГ, определение липидного спектра и глюкозы крови. Ретроспективный анализ показал, что после выписки из стационара больные ГС принимали бисопролол в малых дозах (определенной им на ранних сроках ИМ) и нерегулярно. К 6 мес.

## Клиническая характеристика больных

Показатель		ОГ	ГС	p
Количество больных	n	79	35	
Средний возраст	лет	49,6±0,8	48,9±1,4	нд
Крупноочаговый ИМ (Q-ИМ)	n %	47 59,5	24 68,6	нд
Мелкоочаговый ИМ (неQ-ИМ)	n %	32 40,5	11 31,4	нд
Передний ИМ	n %	47 59,5	22 62,9	нд
Нижний ИМ	n %	32 40,5	13 37,1	нд
ПИМ	n %	14 17,7	7 20	нд
Аневризма ЛЖ	n %	2 2,5	1 2,9	нд
АГ в анамнезе	n %	29 36,7	11 31,4	нд
СД-2	n %	8 10,1	3 8,6	нд
Ож I-II ст.	n %	17 21,5	8 22,8	нд
Особенности течения ОИМ (1-7 суток)				
Устойчивая пароксизмальная ЖТ	n %	3 3,8	1 2,9	нд
ФЖ	n %	1 1,3	1 2,9	нд
Преходящая АВ-блокада I-II ст.	n %	6 7,6	3 8,6	нд
Кардиогенный шок	n %	6 7,6	3 8,6	нд
РПС	n %	17 21,5	8 22,9	нд
Рецидивирующее течение	n %	7 8,8	3 8,6	нд

Примечание: нд — недостоверные различия показателей между гр.

лечения, после поступления их в республиканский специализированный центр кардиологии были проведены клинический осмотр, ЭКГ в покое, ЭхоКГ, определение уровня липидов и глюкозы в крови, ХМ ЭКГ и ВЭМ проба, а также коррекция суточной дозы бисопролола. Оценка течения заболевания проводилась до 12 мес. длительного наблюдения в обеих гр.

Сравнительный анализ основных параметров заболевания показал (таблица 1), что в обеих гр. в большей половине случаев был диагностирован крупноочаговый ИМ или ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) и передняя локализация процесса. Случаи переднего ИМ (ПИМ) наблюдались у 17,7 % и 20 % больных, соответственно. Аневризма ЛЖ диагностирована у 2 (2,5 %) больных в ОГ и у 1 (2,9 %) больного в ГС. Артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе отмечалась у 36,7 % и 31,4 %, СД 2 типа (СД-2) у 10,1 % и 8,6 %, Ож I-II ст. — у 21,5 % и 22,8 % больных, соответственно в обеих гр. Гр. по основным клинико-анамнестическим показателям отличались между собой недостоверно. Проводили анализ течения острого периода ИМ (1-7 сут.), который показал, что регистрация нарушений ритма сердца (НРС) в виде устойчивой пароксизмальной желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ) и преходящая атриовентрикулярная (АВ)-блокада I-II ст. составила 3,8 %, 1,3 % 7,6 % и 2,9 %,

2,9 % 8,6 %, соответственно, в обеих гр. Такие осложнения заболевания как кардиогенный шок наблюдались у 7,6 % и 8,6 % больных, ранняя постинфарктная стенокардия (РПС) у 21,5 % и 22,9 % больных, соответственно, рецидивирующее течение имело место в 8,8 % и 8,6 % случаев, острая СН (ОСН) II-IV (по классификации Killip) была диагностирована в 54,4 % и 48,6 % случаев, соответственно [11]. Больные ОГ и ГС по течению острого периода заболевания не имели различий.

Частоту приступов стенокардии (ЧПС) и количество принятых таблеток нитроглицерина (КТН) пациенты регистрировали ежедневно в дневниках самонаблюдения. Влияние на показатели гемодинамики и физической работоспособности, а также на его антиишемическую эффективность оценивали с помощью пробы с дозированной физической нагрузкой (ФН) на велоэргометре (Mjinhart, Голландия). Анализируемые параметры: мощность нагрузки; время выполнения нагрузочного теста; объем выполненной работы; гемодинамические показатели в покое и на высоте нагрузки; выявленные нарушения ритма; критерии прекращения нагрузки. Антиаритмическую эффективность бисопролола оценивали по результатам ВЭМ пробы и ХМ ЭКГ, которое осуществляли с помощью системы "Cardio Sens+" (ХАИ Медика, Украина). Для качественной и количественной

Таблица 2

Показатели	ОГ			ГС	
	Исходные показатели (n=79)	3 мес. лечения (n=79)	6 мес. лечения (n=74)	Исходные показатели (n=35)	6 мес. лечения (n=24)
ЧПС за нед.	16,1±2,4	5,4±1,4**	4,1±1,1**	15,9±2,6	9,2±1,5
КТН за нед.	11,9±1,5	3,8±0,7**	2,8±0,5**	11,2±1,6	6,8±1,4
КДР, мм	6,1±0,33	5,7±0,38	5,55±0,39	5,98±0,29	5,74±0,41
КСР, мм	4,41±0,17	3,89±0,15*	3,69±0,18**	4,39±0,25	4,1±0,29
КДО, мл	186,5±6,1	162,7±5,6**	153,8±6,9**	178,9±6,4	164,2±7,2
КСО, мл	89,1±3,6	68,9±2,7**	58,4±3,8**	87,2±3,1	75,8±4,1*
ФВ, %	52,2±0,8	54,8±0,9*	59,2±1,1**	52,7±0,7	54,2±0,8

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01 — достоверные различия по сравнению с исходными показателями; КДР, КСР — конечно-диагностический, конечно-систолический размеры.

Таблица 3

Показатели	ОГ			ГС		P
	Исходные показатели (n=76)	3 мес. лечения (n=76)	6 мес. лечения (n=71)	6 мес. лечения (n=24)		
Объем выпол. работы (кгм/мин)	1498,9±102,1	2715,6±220,5**	2983,4±207,7**	2205,2±202,9	<0,05	
ТФН (Вт)	60,2±3,8	83,0±3,1**	86,3±2,1**	76,7±3,8	<0,05	
Длительность (мин)	6,12±0,2	8,7±0,2**	9,3±0,2**	8,1±0,3	<0,01	
ЧСС покой	80,7±1,8	67,9±1,3**	63,1±1,1**	73,7±1,3	<0,01	
ЧСС нагрузка	123,6±2,7	116,5±2,4	115,6±1,9*	126,8±3,3	<0,01	
САД покой	118,8±2,3	111,7±2,5*	112,1±2,0*	112,7±2,7	нд	
САД нагрузка	160,5±3,7	155,5±3,3	152,3±3,4	169,3±5,7	<0,05	
ДАД покой	82,0±1,8	74,4±1,6**	74,2±1,4**	73,2±2,3	нд	
ДАД нагрузка	94,3±1,9	87,2±1,5**	86,2±1,6**	98,7±3,4	<0,01	
Количество больных с ЖЭ	35	17**	11	12	$\chi^2$ 9,84 <0,01	
ЖЭ 4А и 4Б градации	46,1 %	22,4 %	15,5 %**	50 %		
	7	0*	0*	2	$\chi^2$ 2,68 нд	
	9,2 %			8,3 %		
Коронарная недостаточность	31	9**	7**	7	$\chi^2$ 3,89 <0,05	
	40,8 %	11,8 %	9,5 %	29,2 %		

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01 — достоверные различия по сравнению с исходными показателями; p<0,01, p<0,05 — достоверные различия 6-месячных показателей между гр.; нд — недостоверные различия 6-месячных показателей между гр.

характеристики ЖА применяли классификацию Lown-Wolf (1971).

Результаты исследования обработаны с помощью методов вариационной статистики (t-критерий Стьюдента для парных вычислений) на персональном компьютере IBM PCAT с использованием пакета программ STATISTICA-6,0. Числовые данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — стандартная ошибка средней арифметической. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На момент исходных исследований средняя суточная доза бисопролола составила в ОГ  $3,65 \pm 0,6$  мг/сут. и в ГС  $3,75 \pm 0,5$  мг/сут., различия были статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ). Анализ исходной оценки клинических показателей больных показал (таблица 2), что частота приступов стенокардии (ЧПС) и КТН за нед. в ОГ составила

$16,1 \pm 2,4$ ;  $11,9 \pm 1,5$ , а в ГС  $15,9 \pm 2,6$ ;  $11,2 \pm 1,6$ , соответственно. Полученные данные согласуются с результатами исследования [12], где обследовали больных в остром периоде ИМ для оценки безопасности и эффективности бисопролола. По данным ЭхоКГ, средние показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (КДО и КСО) были незначительно увеличены по отношению к пограничным значениям, а средние величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) были несколько снижены:  $186,5 \pm 6,1$  мл,  $178,9 \pm 6,4$  мл ( $p > 0,05$ ) и  $52,2 \pm 0,8$  % и  $52,7 \pm 0,7$  % ( $p > 0,05$ ), соответственно. Было показано, что у больных, перенесших ИМ, отмечается увеличение показателя КДО ЛЖ с 1-го дня ОИМ. Таким образом, дилатация ЛЖ у больных, перенесших ИМ, имеет место уже в ранние сроки развития заболевания [13].



Таблица 4

Показатели ХМ ЭКГ через 6 мес. лечения бисопрололом ( $M \pm m$  или  $n$  (%))

Показатели	Исходные показатели (n=79)	ОГ		ГС		P
		3 мес. лечения (n=79)	6 мес. лечения (n=74)	6 мес. лечения (n=24)	6 мес. лечения (n=24)	
ЧСС сред. дневная (уд/мин)	74,4±1,6	64,1±1,5**	60,9±1,1**	74,9±1,8		<0,01
ЧСС сред. ночная (уд/мин)	60,2±1,1	53,2±0,9**	52,1±0,8**	59,9±1,3		<0,01
ЖЭ в час	20,6±2,4	5,8±1,1**	4,4±0,9**	22,4±4,3		<0,01
ЖЭ≥10 в час	28 (35,4 %)	7 (8,9 %)**	6 (8,1 %)**	10 (41,7 %)		$\chi^2$ -12,6 <0,01
ЖЭ≥30 в час	16 (20,3 %)	2 (2,5 %)**	2 (2,7 %)**	6 (25 %)		$\chi^2$ -9,23 <0,01
4А и 4Б — градации	15 (19 %)	2 (2,5 %)**	2 (2,7 %)**	5 (20,8 %)		$\chi^2$ -6,46 <0,05

Примечание: \*\*-  $p < 0,01$  — достоверные различия по сравнению с исходными показателями;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  — достоверные различия 6-месячных показателей между гр.

Таблица 5

Клиническое течение и прогноз ИМ в процессе длительного наблюдения

Клиническое течение		6 мес.			12 мес.			Всего		
		Гр.		P	Гр.		p	Гр.		P
		ОГ (n=79)	ГС (n=35)		ОГ (n=74)	ГС (n=24)		ОГ (n=79)	ГС (n=35)	
Дестабилизация стенокардии	n	3	6	$\chi^2$ -4,25	3	3	$\chi^2$ -1,02	6	9	$\chi^2$ -5,47
	%	3,8	17,1	<0,05	4,1	12,5	нд	7,6	25,7	<0,05
Появление признаков СН	n	2	2	$\chi^2$ -0,09	2	1	$\chi^2$ -0,11	4	3	$\chi^2$ -0,09
	%	2,5	5,7	нд	2,7	4,2	нд	5,1	8,6	нд
Нефатальный ПИМ	n	-	3	$\chi^2$ -4,01	1	1	$\chi^2$ -0,01	1	4	$\chi^2$ -3,79
	%	-	8,6	<0,05	1,4	4,2	нд	1,3	11,4	нд
Фатальный ПИМ	n	-	-	-	-	1	$\chi^2$ -0,34	-	1	$\chi^2$ -0,18
	%	-	-	-	-	4,2	нд	-	2,9	нд
Всего:	n	5	11	$\chi^2$ -10,7	6	6	$\chi^2$ -3,37	11	17	$\chi^2$ -13,9
	%	6,3	31,4	<0,01	8,1	25,0	нд	13,9	48,6	<0,01

Примечание:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  — достоверные различия показателей между гр.; нд - недостоверные различия показателей между гр.

У 76 (96,2 %) больных в ОГ в раннем постинфарктном периоде оценивали ТФН и реакции гемодинамики на пробу с ФН. Наиболее высокую предсказательную ценность имеют результаты пробы с ФН, проведенной не в первые дни заболевания, а спустя 2-3 нед. от острого периода [14]. Трем пациентам ВЭМ пробу не выполняли: 2 — из-за наличия аневризмы ЛЖ и 1 больной отказался. Результаты исследования показали (таблица 3), что ТФН была достаточно низкая  $60,2 \pm 3,8$  Вт, а длительность нагрузки составила в среднем  $6,12 \pm 0,2$  мин. Наряду с этим на высоте ФН нарастает ЧСС с  $80,7 \pm 1,8$  до  $123,6 \pm 1,8$  уд/мин; параллельно повышается уровень АД. Если исходно систолическое АД (САД) составило  $118,8 \pm 2,3$  мм рт.ст., то на высоте ФН —  $160,5 \pm 3,7$  мм рт.ст. Аналогичная картина отмечена и со стороны диастолического АД (ДАД) — с  $82,0 \pm 1,8$  мм рт.ст. до  $94,3 \pm 1,9$  мм рт.ст., соответственно. Во время выполнения ФН желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) различных градаций были выявлены у 46,1 % больных. При этом ЖЭ высоких (4А и 4Б) градаций имели место у 9,2 % больных. Учащение ЖЭ в ответ на ФН отмечено у 7 (9,2 %) обследованных, при этом следует отметить, что как

появление ЖЭ, так и их учащение совпадали в 15,8 % случаев с прекращением нагрузочного теста в связи с развитием ангинозного приступа или появлением на ЭКГ депрессии сегмента ST. У 40,8 % больных ФН была прекращена преждевременно из-за возникновения признаков коронарной недостаточности, что, вероятно, связано с выполнением нагрузки в ранние сроки заболевания, когда пациенты не прошли достаточную физическую реабилитацию. Такие же данные были получены и подтверждены в работах [14, 15]. При этом у большей половины (54,8 %) больных с признаками коронарной недостаточности диагностировали безболевою форму ишемии миокарда (ББИМ). Такое различие может быть объяснено тем, что после инфарктирования в течение нескольких нед. сохраняется закономерно повышенная активность системы, подавляющей боль [16].

Результаты ХМ ЭКГ показали (таблица 4), что при анализе ЧСС ее средняя частота в дневное время —  $74 \pm 1,6$  уд/мин, в ночное время —  $60 \pm 1,1$  уд/мин. Среднее количество ЖЭ в ч —  $20,6 \pm 2,4$ . Больные с потенциально опасными видами ЖЭ ( $\geq 10$  в ч) составили 35 %. При этом количество с ЖЭ  $\geq$

30 в ч было 20,3 %. Больные с ЖЭ высоких (4А и 4Б) градаций составили 19 % [1]. Было установлено, что частая ЖЭ (градация 2) с высокой степенью достоверности ассоциируется со сложными видами ЖА (политопной, парной и групповой). ЖА во время ХМ ЭКГ отмечалась чаще, чем при ВЭМ пробе — 94,9 % vs 46,1 %. Результаты обоих методов исследования совпадали у 38,2 % больных. В большинстве же остальных случаев (52,6 %) ЖА определяли только при ХМ ЭКГ и лишь у 9,2 % больных только во время ВЭМ пробы. При этом среднечасовое количество ЖЭ тогда, когда ее определяли обоими методами, была выше, чем при диагностике ЖА только с помощью ХМ ЭКГ ( $17,7 \pm 3,4$  vs  $7,9 \pm 1,5$  ЖЭ в ч ( $p < 0,05$ )). Из этого следует, что в большинстве случаев появление ЖА во время ВЭМ пробы свидетельствует о высокой желудочковой эктопической активности. И, наоборот, отсутствие ЖА при ФН может являться определенной гарантией электрической стабильности миокарда. Высокие (4А и 4Б) градации ЖЭ отмечали во время ХМ ЭКГ чаще, чем при ФН (19 % vs 9,2 %). Косвенным подтверждением прямой зависимости желудочковой эктопической активности от размеров поражения миокарда являются результаты изучения частоты и характера ЖА при различных кратности и размерах ИМ. Во время ХМ ЭКГ ЖА, в т.ч. ее высокие градации при повторном ИМ (ПИМ) имели место чаще, чем при первичном ИМ — 28,6 % vs 15,4 % ( $p > 0,05$ ), что совпадает с результатами известного исследования [17]. Из этого следует, что, во-первых, появление или сохранение частой ЖА после ИМ является косвенным признаком патологического ремоделирования миокарда и связанного с ним нарушения сократительной способности, во-вторых, наличие ЖА высоких (4А и 4Б) градаций может быть использовано в качестве маркера высокой вероятности смертельного исхода и, в-третьих, маловероятно, что прогноз жизни такого контингента больных может быть улучшен только за счет антиаритмической терапии. Последнее продемонстрировано в известном исследовании CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [18], в котором использовались антиаритмические препараты I класса, обладающие отрицательными инотропными свойствами [18]. Поэтому для улучшения прогноза жизни больных с частой и сложной ЖА после ИМ, помимо антиаритмических препаратов, в комплекс профилактических мероприятий необходимо включение средств, предотвращающих развитие СН: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ),  $\beta$ -АБ.

После первичного обследования больных ОГ, на основании полученных результатов была проведена коррекция дозы бисопролола, суточная доза которого составила  $5,45 \pm 0,6$  мг. После обследования через 3 мес. наблюдения больных ОГ, доза бисопролола была откорректирована и средняя суточная

доза препарата составила  $6,55 \pm 0,8$  мг. На момент 6 мес. исследования в ГС суточная доза бисопролола была равна  $2,95 \pm 0,5$  мг. После повторных исследований через 6 мес. наблюдения среднесуточная доза препарата была откорректирована до  $6,25 \pm 0,8$  мг/сут. в ОГ, а в ГС —  $5,92 \pm 0,5$  мг/сут. ( $p > 0,05$ ).

К концу 6 мес. лечения базовая терапия в ОГ и ГС включала в себя антиагреганты у 89,9 % и 88,6 %, ИАПФ — у 51,9 % и 48,6 %, антагонисты кальция (АК) — у 20,3 % и 22,9 %, антиаритмические препараты у 2,5 % и 2,9 %, статины — у 53,2 % и 51,4 % и бисопролол у 100 % и 100 % больных, соответственно ( $p > 0,05$ ). Однако больные ОГ принимали бисопролол в достоверно большей дозе и более регулярно:  $6,55 \pm 0,8$  мг/сут. vs  $2,92 \pm 0,5$  мг/сут. ( $p < 0,01$ ), чем больные ГС. Нитраты принимали достоверно больше в ГС, которые отличались несколько более частыми приступами стенокардии в нед., чем больные ОГ — 28,6 % vs 10,1 % ( $p < 0,05$ ).

Динамика клинических показателей на фоне длительного лечения бисопрололом представлена в таблице 2. В ОГ через 3 и 6 мес. отмечается достоверное уменьшение ЧПС на 66,5 % и 74,5 %, а КТН на 68,1 % и 76,5 % соответственно. При этом приступы стенокардии в основном возникали при чрезмерных ФН и обильном приеме пищи, проходили самостоятельно или после приема под язык таблетки нитроглицерина. В ГС через 6 мес. лечения эти показатели уменьшились только на 42,1 % и 39,3 %, соответственно. Это, по-видимому, объясняется оптимальной ЧСС в ОГ, где была откорректирована доза бисопролола. Полученные данные согласуются с результатами работ [9], в которых изучались антиишемические и гемодинамические эффекты бисопролола у больных со стабильной стенокардией после перенесенного ИМ. Выявлен антиангинальный эффект, который характеризуется уменьшением тяжести и ЧПС на 40,8 %. При этом недельная потребность в нитроглицерине уменьшилась на 65,2 %. По результатам ЭхоКГ у больных ОГ отмечается достоверное уменьшение показателей КДО и КСО, с достоверным увеличением ФВ на 5 % и 13,4 %, соответственно, через 3 и 6 мес. В то же время в ГС показатели центральной гемодинамики претерпели не столь существенные изменения и через 6 мес. наблюдения отмечается достоверное уменьшение лишь КСО на 13,1 %, с недостоверным увеличением ФВ только на 2,8 %. Таким образом, у больных в ГС показатели КДО, КСО остаются высокими, а ФВ низким. Это согласуется с результатами ряда завершенных, длительных, проспективных, многоцентровых исследований SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy study), SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), выводы которых свидетельствуют о том, что ремоделирование ЛЖ после ИМ является

прогрессирующим процессом, который, однажды начавшись, продолжается в дальнейшем мес., даже без дополнительных эпизодов ишемии. То, что ФВ, являясь показателем производительности работы сердца, не всегда отражает процессы ремоделирования, свидетельствует выявленное несоответствие этого показателя выраженности изменений геометрии ЛЖ. Снижение ФВ  $\leq 50\%$  наблюдалось лишь у 11,4% с дилатацией ЛЖ и у 23,7% больных с клиническими признаками СН. Тогда как дилатация ЛЖ при СН имела место в 45,6% случаев. Последнее согласуется с современными представлениями о том, что дилатация ЛЖ выступает как компенсаторный механизм, поддерживающий сердечный выброс и поэтому наличие ее можно рассматривать как более ранний признак начинающейся дисфункции миокарда [19].

Результаты повторной ВЭМ через 3 и 6 мес. лечения биспрололом в ОГ (таблица 3), показали достоверное увеличение объема выполненной работы и длительности ФН до  $2715,6 \pm 220,5$ ,  $2983,4 \pm 207,7$  кгм/мин и до 8,7; 9,1 минут, соответственно. Тогда как в ГС через 6 мес. наблюдения объем выполненной работы и длительность ФН составила  $2205,2 \pm 202,9$  кгм/мин и  $8,1 \pm 0,3$  мин, соответственно, что оказалась достоверно низким при сравнении с показателями ОГ. В работах [9,20] также изучались антиишемические и гемодинамические эффекты биспролола у больных стабильной стенокардией после перенесенного ИМ, где улучшению клинического состояния пациентов сопутствовал прирост ТФН на 35,7% и 53,7%, соответственно. Реакция гемодинамики на ФН отличалась существенно: через 3 и 6 мес. лечения биспрололом у больных ОГ отмечено достоверное снижение исходных и максимальных значений ЧСС, САД, ДАД, что свидетельствует об улучшении энергетического обеспечения ФН. В ГС сохранялось склонность к тахикардии в покое, с неадекватным ее ростом на высоте ФН. Во время выполнения ВЭМ в ОГ количество больных с ЖЭ достоверно уменьшилось до 22,4% и 15,7%, соответственно, и ни у одного больного не было зарегистрировано ЖЭ высоких градаций. В ГС через 6 мес. наблюдения отмечалось значительно большее количество больных с ЖЭ, в т.ч. высоких градаций — 50% и 8,3% больных, соответственно. Анализ частоты нарушений ритма сердца во время выполнения ВЭМ показал, что в ГС к концу 6 мес. наблюдения частота ЖЭ увеличивается и достигает максимума, что согласуется с результатами исследования [21], в котором установлено, что у 32% больных частота ЖЭ увеличивается и достигает максимума на ~6 мес. заболевания. Объясняется этот факт не только возможным прогрессированием коронарного атеросклероза, но и прогрессирующим ухудшением функции ЛЖ, связанным с неблагоприятно протекающими процессами ремоделирования [22], которые

имеют место на протяжении года от начала заболевания. В ОГ во время выполнения нагрузочной пробы признаки коронарной недостаточности возникали у достоверно меньшего количества больных по сравнению с больными ГС — 9,5% vs 29,2% ( $p < 0,05$ ). При анализе причин прекращения ВЭМ пробы установлено, что при раннем тестировании преобладали случаи ББИМ. В последующем, по мере удаления от сроков перенесенного ИМ, порог болевой чувствительности восстанавливается, и удельный вес болевых эпизодов ишемии возрастает. При этом у 22,2% и 14,3% больных с признаками коронарной недостаточности обнаружена ББИМ через 3 и 6 мес. лечения, соответственно. Изучение физической работоспособности больных с болевой ишемией миокарда и ББИМ продемонстрировало, что все показатели, свидетельствующие об уровне ТФН, в последнем случае были достоверно более высокими. Приведенные данные совпадают с мнением ряда авторов [23] о том, что для болевой ишемии миокарда характерна большая распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий, чем для ББИМ. Все это говорит о необходимости наблюдения за больными, в т.ч. и в тех случаях, когда при ВЭМ, особенно в ранние сроки ИМ, не было выявлено признаков ишемии миокарда. У большинства (66,2%) больных, терапия биспрололом сопровождается положительной динамикой функциональных резервов сердца, проявляющейся увеличением времени ФН на  $\geq 2$  мин и ответным развитием ишемии миокарда.

Результаты повторного ХМ ЭКГ показали (таблица 4), что через 3 и 6 мес. лечения биспрололом в ОГ отмечается достоверное урежение средней, дневной, ночной ЧСС: с  $74,4 \pm 1,6$  до  $64,1 \pm 1,5$ ,  $60,9 \pm 1,1$  уд/мин и с  $60,2 \pm 1,1$  до  $53,2 \pm 0,9$ ,  $52,1 \pm 0,8$  уд/мин, соответственно. В ГС через 6 мес. наблюдения показатели средней дневной и ночной ЧСС остаются достоверно высокими по сравнению с ОГ. Антиаритмическая эффективность биспролола была существенной со снижением ЖЭ в час до 5,8 и 4,4 и достоверным уменьшением количества больных с ЖЭ высоких градаций до 2,5% и 2,8%, которые в прогностическом отношении являются весьма неблагоприятными, т.к. рассматриваются как фактор риска внезапной сердечной смерти, соответственно, через 3 и 6 мес. лечения, что совпадает с результатами исследования [20]. В этом исследовании антиаритмическое влияние биспролола у больных, перенесших ИМ, проявилось высоко достоверным снижением общего суточного количества ЖЭ на 38,2%, при этом антиаритмический эффект был достигнут у 40% больных. В ГС через 6 мес. наблюдения количество ЖЭ в ч составило 22,4 и число больных с ЖЭ высоких градаций — 20,8%, что были достоверно высокими по сравнению с показателями ОГ.

Сравнительная характеристика клинического течения и прогноза жизни больных представлена в таблице 5. За 3 мес. наблюдения в обеих гр. ни один больной не достиг конечных точек. Из числа больных, выписавшихся после перенесенного ОИМ в возрасте < 64 лет, в течение первого года наблюдения умирает ~ 11 % больных. У половины из них летальный исход наступал в первые 3 мес. [17]. К концу 6 мес. лечения в ОГ у 6,3 % больных обозначились конечные точки: у 3 больных наблюдается дестабилизация стенокардии (ДС) и еще у 2 появились признаки СН. В ГС количество больных с возникновением конечных точек составило 31,4 %. У 6 больных наблюдалась ДС, у 2 появились признаки СН и еще у 3 развился нефатальный ПИМ. К концу 12 мес. лечения в ОГ у 6 (8,1 %) больных возникли конечные точки: у 3 (4,1 %) больных ДС, у 2 (2,7 %) пациентов — признаки СН и у 1 (1,4 %) — нефатальный ПИМ. В ГС через 6 мес. от ОИМ после повышения дозы бисопролола с учетом показателей ХМ ЭКГ и ВЭМ пробы отмечается уменьшение количества конечных точек, многие показатели претерпели существенные изменения по сравнению с предыдущим этапом обследования. Следовательно, в ГС у 6 (25 %) больных возникли конечные точки: в виде ДС у 3 (12,5 %), появление признаков СН у 1 (4,2 %), у 1 (4,2 %) развился нефатальный ПИМ и еще у 1 (2,9 %) — сердечная смерть (смерть от ПИМ). Таким образом, в ОГ больных не зарегистрировано смертельного исхода. Тогда как в ГС за период наблюдения умер 1 (2,9 %) пациент ( $p>0,05$ ). Количество ПИМ в гр. статистически достоверно не различались — 1,3 % и 11,4 %, соответственно ( $p>0,05$ ), соотношение же частоты развития или прогрессирования СН 4/3 — 5,1% и 8,6 %, соответственно ( $p>0,05$ ). Вариант благоприятного течения заболевания среди больных, получавших адекватные дозы бисопролола, имел место в ~ 1,7 раза чаще, чем в ГС — 86,1% и 51,4%, соответственно ( $p<0,01$ ). Количество ДС в ОГ было в 3,4 раза меньше, чем в ГС — 7,6 % и 25,7 %, соответственно ( $p<0,05$ ). Несмотря на то, что в ГС активное лечение (подбор адекватных доз  $\beta$ -АБ) было начато через 6 мес. от начала заболевания, к концу 12-месячного наблюдения (через 6 мес. от начала активного лечения), не наблюдалось достоверных различий в исходах заболевания

(ПИМ, ДС, СН) между изучаемыми гр. Но нельзя игнорировать данные, представленные National Registry of Myocardial Infarction USA (2003), согласно которым, в течение первого года после ИМ умирает 10-20 % больных, половина из этих смертей приходится на первые 3-6 мес. Последующая ежегодная летальность составляет 2-5 %. У 27-60 % больных в ближайшие или отдаленные сроки развивается СН [4]. С этой позиции целесообразно клинический подход к подбору адекватных доз с первых суток заболевания с использованием комплексных методов оценки клинико-функционального состояния пациентов.

### **Выводы**

Использование нагрузочного теста, ХМ ЭКГ и ЭхоКГ позволяют оценить ст. достижения клинически значимого  $\beta$ -блокирующего эффекта бисопролола (Конкор, МЕРК, Германия/Никомед), проявляющегося выраженным антиишемическим эффектом (уменьшение ЧПС в 3,9 раза и КТН за нед. в 4,3 раза) и достоверным улучшением сократительной способности миокарда на 13,4 %.

У подавляющего числа больных (79,7 %) 6-месячное лечение бисопрололом способствует достоверному приросту объема выполненной работы на 99 %, ТФН на 43,4 % и продолжительности дозированной ФН на 52 %. При этом отмечается существенное улучшение реакции гемодинамики на ФН.

У больных с ИМ бисопролол оказывает выраженный антиаритмический эффект, у 44 (55,7 %) больных отмечен положительный антиаритмический эффект, в т.ч. в отношении больных с высокими градациями ЖА у 13 (86,7 %) из 15 больных, чем вероятно обусловлен профилактический эффект от внезапной сердечной смерти.

ОГ больных, получавших бисопролол в адекватной дозе с первых дней ОИМ к 6 мес. наблюдения характеризовалась более редким развитием вторичных осложнений по сравнению с ГС, где титрование бисопролола проводилось не в полной мере. Длительный прием (в течение 12 мес.) бисопролола в оптимальной дозе (даже при титровании через 6 мес. от начала терапии) способствовал дальнейшему снижению риска развития неблагоприятных исходов.

### **Литература**

1. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К. Инфаркт миокарда: прогноз жизни. Ташкент 2001; 199 с.
2. Погосова Г.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения кардиологических больных (по материалам XXII конгресса Европейского кардиологического общества. Стокгольм, сентябрь 2001г.). Кардиология 2002; 7: 63-8.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/ANA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2004; 110: 282-92.
4. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2003. Available at <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml>. Accessed November 15, 2003.
5. Ertl G, Bauer W. Advances in managing heart failure and sudden cardiac death: reverse remodeling by drugs? Eur Heart J 2003; 1: 45-53.
6. Mengden T, Bttig B, Schubert M. Comparison of casual, ambulatory and self-measured blood pressure in a study of



- nitrendipine vs bisoprolol. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42: 569-75.
7. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374-450.
  8. Аронов Д.М. Роль  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении стабильной стенокардии. РМЖ 2000; 2: 71-7.
  9. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А., Колюжин В.В. Антиишемические и гемодинамические эффекты, безопасность пролонгированного  $\beta$ 1-адреноблокатора бисопролола у больных со стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда. Кардиология 2000; 2: 17-20.
  10. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D. A two-decades long experience in the incidence, in-hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. JACC 1999; 33: 1428-533.
  11. Okreglicki A. Non-Q-wave myocardial infarcts: outcome and prognosis. XVIIth Congress of the Europ. Society of Cardiology. Eur Heart J 1995; 16: 374.
  12. De Muinck ED, Lie KI, von Mengden HJ, et al. Bisoprolol pilot studies in myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16: 196-200.
  13. Warren SE, Royal HD, Markis JE, et al. Time course of ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct related artery and success of coronary thrombolysis. JACC 1988; 11: 12-9.
  14. Caru B, Bossi M, Bonelli R, et al. Functional evaluation 10 days and 3 weeks after acute myocardial infarction: comparative significance and prognostic value. Eur Heart J 1992; 13: 201-6.
  15. Аронов Д.М., Михеева Т.Г., Георген М. и др. Прогнозирование исхода инфаркта миокарда с использованием ранних проб с динамической нагрузкой. Кардиология 1990; 12: 23-7.
  16. Сидоренко Б.А., Космачев А.А. Безболевая ишемия миокарда. Кардиология 1989; 4: 5-11.
  17. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина 1986; 191 с.
  18. CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 227-33.
  19. Gallet B, Hiltgen M. Expansion et remodelage du ventricule gauche apres infarctus du myocarde. Ann Cardiol Angeol 1990; 39: 541-6.
  20. Эмикан Л.Ю., Тепляков А.Т., Филиппов Э.А. и др. Влияние минимальных доз бисопролола и пропafenона на регресс сердечной недостаточности, эктопической активности миокарда и состояние физической толерантности у больных с систолической дисфункцией миокарда. Бюлл СО РАМН 2005; 2: 27-30.
  21. Оливер Г.Ч. Желудочковые аритмии при коронарной болезни сердца и их взаимосвязь с внезапной смертью. М.: Медицина 1980; 165-80.
  22. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye L, et al., on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
  23. Чиквашвили Д.И., Блохин А.Б., Радо Ю. и др. Прогностическое значение "немой" ишемии миокарда после инфаркта миокарда. Кардиология 1991; 6: 47-50.

Поступила 29/10-2010