

Оценка эффективности воспроизведенного селективного β_1 -адреноблокатора без внутренней симпатомиметической активности Бидоп® у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Л.И.Фейсханова[✉], А.А.Малов

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

В статье оценивается эффективность терапии воспроизведенным препаратом Бидоп® (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), назначенным в целях улучшения диастолической функции и терапии сердечной недостаточности пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с преимущественной гипертрофией межжелудочковой перегородки и симметричной концентрической формой в отсутствие обструкции выносящего тракта левого желудочка. Рассмотрено влияние наличия зон интрамиокардиального фиброза гипертрофированных отделов левого желудочка, выявленных с помощью отсроченного МРТ-контрастирования, на процесс активного расслабления миокарда.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, бисопролол, Бидоп, гипертрофическая кардиомиопатия.

[✉]ljuts@rambler.ru

Для цитирования: Фейсханова Л.И., Малов А.А. Оценка эффективности воспроизведенного селективного β_1 -адреноблокатора без внутренней симпатомиметической активности Бидоп® у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 88–90.

Evaluating of the effectiveness and safety of the reproduced selective β_1 -blocker without intrinsic sympathomimetic activity Bidop® in patients with hypertrophic cardiomyopathy

L.I. Feiskhanova[✉], A.A. Malov

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49

The article assesses the effectiveness of therapy generics Bidop® production of Gedeon Richter (Hungary), designated to improve diastolic function, and treatment of heart failure of patients with hypertrophic cardiomyopathy with predominant hypertrophy of the interventricular septum and symmetrical concentric shape in the absence of obstruction of outflow tract of the left ventricle (LV). The effect of the presence of zones of intramyocardial fibrosis hypertrophied LV departments identified through MRI delayed contrast, to the process of active relaxation.

Key words: β -blockers, bisoprolol, Bidop, hypertrophic cardiomyopathy.

[✉]ljuts@rambler.ru

For citation: Feiskhanova L.I., Malov A.A. Evaluating of the effectiveness and safety of the reproduced selective β_1 -blocker without intrinsic sympathomimetic activity Bidop® in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 88–90.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является самым распространенным вариантом кардиомиопатий, встречающимся в общей популяции с частотой 1:500. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что ГКМП одинаково часто встречается среди населения разных континентов [1].

На сегодняшний день установлено, что в основе формирования спектра клинических проявлений ГКМП лежат мутации в генах, кодирующие сократительные белки миокарда. Анатомически это приводит к формированию асимметричной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) с возможным возникновением обструкции выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ), а функционально – к нарушению диастолической функции миокарда и электрической нестабильности [2]. Клиническим отражением нарастания прогрессирования заболевания могут быть развитие хронической сердечной недостаточности, рецидивирующие ишемические и синкопальные состояния. Диастолическая дисфункция – наиболее часто наблюдаемый синдром нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных ГКМП. При исследовании у 90% пациентов выявляется как увеличение продолжительности расслабления за счет возрастания остаточного давления после завершения фазы изоволюметрического расслабления в период активной диастолы, так и повышение жесткости миокарда за счет гипертрофии, дезорганизации кардиомиоцитов и интерстициального фиброза в период пассивной диастолы [2, 3]. В то же время систолическая функция ЛЖ у этих пациентов обычно нормальная или повышенная, что является критерием увеличения сократимости миокарда.

Роль нарушений микроциркуляции миокарда в патогенезе ГКМП имеет особое значение и связана со значительным уменьшением плотности капиллярного русла, ЛЖ и обструкцией выносящего тракта ЛЖ [2, 4]. Результаты многих исследований, посвященных сопоставлению нарушений перфузии с клиническими и эхокардиографическими данными у больных ГКМП, оказались противоречивыми. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов подходы к медикаментозной терапии ГКМП различны в зависимости от наличия или отсутствия обструкции выносящего тракта ЛЖ, нарушений ритма и систолической дисфункции ЛЖ. Симптоматическое лечение пациентов без признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ, систолической обструкции полости ЛЖ и с сохраненной фракцией выброса – ФВ (ФВ ЛЖ > 50%) направлено в первую очередь на коррекцию клинических симптомов сердечной недостаточности II–IV функционального класса по NYHA. В качестве лекарственной терапии в этой группе пациентов для снижения диастолического давления и улучшения наполнения полости ЛЖ путем снижения частоты сердечных сокращений оправданно назначение β -адреноблокаторов, верапамила и дилтиазема (класс доказательности I, уровень В) [2, 5]. Особая роль им отводится в терапии пациентов с эпизодами ангинозных болей, спровоцированных нагрузкой. Известно, что при оценке прогрессирования ГКМП необходимо учитывать такой фактор, как возникновение стенокардии независимо от наличия атеросклеротических изменений коронарных артерий [1, 2, 6]. Тем не менее данные о влиянии длительной терапии различных β -адреноблокаторов в качестве фармакологиче-

ской коррекции нарушений ранней диастолы и ишемии миокарда неоднозначны [2, 7, 8].

Цель нашего исследования – изучение влияния и оценка эффективности проводимого консервативного лечения воспроизведенным препаратом биспролол Бидоп® (ОАО «Гедон Рихтер», Венгрия), назначаемым с целью коррекции параметров ранней диастолы у пациентов с ГКМП.

Материал и методы

В ходе 2-летнего наблюдения сформирована группа из 25 пациентов с верифицированным диагнозом ГКМП и наличием хронической сердечной недостаточности II–IV функционального класса по NYHA. Клинически пациенты характеризовались следующими жалобами кардиального характера: ощущение тяжести, покалывание, учащенное сердцебиение, связанные с физической нагрузкой. В исследование не были включены пациенты с ГКМП, клинической картиной сердечной недостаточности и сниженной ФВ (ФВ ЛЖ < 50%), обструкцией выносящего тракта ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² (в связи с высоким риском развития нефрогенного системного фиброза после введения гадолинийсодержащего контрастного средства у этих лиц). Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, было получено информированное согласие субъектов исследования.

Исследование включало 2 этапа: на первом всем пациентам проводили электрокардиографию в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ (аппарат Vivid E9 GE) в М-модальном и двумерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Рассчитывались масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). ММЛЖ вычисляли на основании показателей его длины и толщины по короткой оси парастеральным доступом с использованием следующей формулы:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДРЛЖ}) \times 3 - (\text{КДРЛЖ}) \times 3] - 13,6 \text{ (г)},$$

где 1,04 – коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДРЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ.

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ},$$

где ППТ – площадь поверхности тела.

Геометрическая модель и тип ГЛЖ определялись по классификации A.Ganau и соавт. (1992 г.). Из параметров диастолической функции оценивали максимальную скорость кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E), максимальную скорость предсердной систолы (пик A), соотношение E/A.

Для более точной оценки морфологии и функции ЛЖ пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с набором стандартных последовательностей (магнитно-резонансный томограф Siemens Verio с напряженностью магнитного поля 3 Тл), а также T₁-взвешенных импульсных последовательностей отсроченного контрастирования (парамагнитный препарат гадоутрол в дозе 0,1 мл/кг массы тела).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов МРТ сердца при наличии опыта и ресурсов должна рассматриваться для пациентов с ГКМП в качестве базового метода исследования, поскольку она информативна при постановке диагноза, в том числе у пациентов с плохим акустическим изображением и при слабой визуализации переднебоковой стенки, верхушки ЛЖ, правого желудочка (класс доказательности I, уровень B). Позднее усиление сигнала гадолиния (ПУСГ) позволяет выявить увеличение доли интерстициальной ткани в результате фиброза в зоне гипертрофии (класс доказательности IIa, уровень B), что, несомненно, является критерием прогрессирования заболевания и ассоциировано с увеличением жесткости миокарда и неблагоприятным ремоделированием ЛЖ [9].

После назначения стартовой дозировки препарата Бидоп® 5 мг 1 раз в сутки проводилось титрование дозы с



Таблица 1. Морфофункциональные характеристики ЛЖ пациентов 1-й группы

Пол	Возраст, лет	ФВ ЛЖ, %	ТМЖП, см	ТЗСЛЖ, см	ТПБСЛЖ, см	ММЛЖ, г	ИММЛЖ	КДРЛЖ, см
Мужчины	43,4±7,2	67,3±10,1	1,8±0,3	1,3±0,1	1,3±0,3	211,3±38,3	141,24±18,4	5,1±0,6
Женщины	51,8±10,5	65,2±8,1	1,7±0,5	1,4±0,1	1,2±0,2	195,6±25,7	151,24±15,4	4,9±0,8

Примечание. ТПБСЛЖ – толщина переднебоковой стенки ЛЖ.

Таблица 2. Морфофункциональные характеристики ЛЖ пациентов 2-й группы

Пол	Возраст, лет	ФВ ЛЖ, %	ТМЖП, см	ТЗСЛЖ, см	ТПБСЛЖ, см	ММЛЖ, г	ИММЛЖ	КДРЛЖ, см
Мужчины	49,4±6,2	57,3±5,2	1,9±0,2	1,7±0,2	1,8±0,3	265,3±28,3	161,3±13,6	4,1±0,3
Женщины	47,8±8,5	62,4±6,5	2,1±0,3	1,8±0,1	1,9±0,2	250,3±24,7	168,4±12,9	4,3±0,4

Таблица 3. Показатели диастолической функции до начала терапии препаратом Бидоп® и через 6 мес

	Пациенты 1-й группы		Пациенты 2-й группы	
	ПУСГ	отсутствие ПУСГ	ПУСГ	отсутствие ПУСГ
Е/А до начала терапии	1,2±0,038	0,93±0,051	1,04±0,061	0,85±0,043
p-вероятность межгрупповых различий	0,042		0,036	
Е/А через 6 мес	0,92±0,026	0,85±0,031	1,02±0,038	0,81±0,063
p-вероятность межгрупповых различий через 6 мес	0,027		0,046	

целью достижения целевого уровня частоты сердечных сокращений (60–65 уд/мин).

Второй этап исследования проводился через 6 мес и включал повторное проведение ЭхоКГ с оценкой параметров диастолической функции. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью двухстороннего пакета программ Statistica 10 для Windows XP/Vista/7. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты по результатам проведенных инструментальных исследований были разделены на 2 группы: 1-ю (9 человек: 4 мужчин, 5 женщин) составили пациенты с преимущественной гипертрофией межжелудочковой перегородки (МЖП), 2-ю группу (16 человек: 7 мужчин, 9 женщин) – пациенты с симметричной концентрической формой гипертрофии с утолщением МЖП, переднебоковой и задней стенки ЛЖ. В каждой группе были выделены пациенты с наличием и отсутствием ПУСГ в зоне гипертрофии.

Морфофункциональные характеристики ЛЖ пациентов 1-й группы по данным ЭхоКГ представлены в табл. 1.

В данной группе пациентов по результатам МРТ ПУСГ в виде неоднородного паттерна в зоне толщи гипертрофии выявлено у 4 пациентов, что свидетельствовало о наличии зоны интрамиокардиального фиброза.

Морфофункциональные характеристики ЛЖ пациентов 2-й группы по данным ЭхоКГ представлены в табл. 2.

В данной группе пациентов по результатам МРТ ПУСГ в виде неоднородного паттерна в зоне толщи гипертрофии выявлено у 6 пациентов.

Оценка показателей диастолической функции до начала терапии препаратом Бидоп® и через 6 мес приведена в табл. 3.

Выводы

Исследование показало, что в сформированных подгруппах с ПУСГ показатели диастолической функции были достоверно выше по отношению к показателям пациентов той же группы без выявленных зон интрамиокардиального фиброза как в группе с преимущественной гипертрофией МЖП ($p=0,042$), так и в группе с симметричной концентрической формой ГКМП ($p=0,036$), что обусловлено повышением жесткости миокарда за счет наличия зон фиброза в гипертрофированных областях. При анализе эффективности терапии воспроизведенным препаратом Бидоп® достоверное снижение отношения трансмитрального Е/А наблюдалось в группе с преимущественной гипертрофией МЖП ($p=0,027$, $p=0,032$). Отсутствие достоверного снижения этого показателя в группе с симметричной концентрической формой ГКМП, возможно, связано с достоверно большей ММЛЖ и ИММЛЖ ($p=0,02$) и преобладанием процессов нарушения пассивной диастолы.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата Бидоп® у лиц с ГКМП и преимущественным поражением МЖП.

Литература/References

- Maron BJ, Olivetto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: Revisited national referral-based patient population. *Circulation* 2000;102: 858–64.
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Belenkov Ju.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu. Gipertroficheskaja kardiomiopatiia. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
- Strauer BE. Significance of coronary circulation in hypertensive heart disease for development and prevention of heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 34G–41G.
- Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: Pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1995; 26: 493–500.
- Elliott PM, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Crawford MH, DiMarco JP. Eds. *Cardiology*. London: Mosby, 2001; 5 (12): 1–12.
- Krayenbuehl HP, Hess OM, Schneider J et al. Physiologic or pathologic hypertrophy. *Eur Heart J* 1983; 4 (Suppl. A): 29–34.
- Gilbert BW, Pollick C, Adelman AG et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Subclassification by M-mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1980; 45: 861–71.
- Bache RJ, Vrobel TR. Effects of exercise on blood flow in the hypertrophied heart. *Am J Cardiol* 1979; 44 (6): 1029–33.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. Клинические рекомендации ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии – 2014. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 5 (121): 7–57. / Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. Klinicheskie rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu gipertroficheskoi kardiomiopatii – 2014. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2015; 5 (121): 7–57. [in Russian]
- Derereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–8.
- Lery D, Garrison RJ, Sarage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фейсханова Люция Исаковна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ. E-mail: ljuts@rambler.ru

Малов Алексей Анатольевич – интерн каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ. E-mail: malov_aleksei@inbox.ru