ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Изучена динамика клинико-инструментальных показателей у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения метопрололом сукцинатом. Установлено, что через месяц наблюдения на фоне терапии целевыми дозами препарата отмечается улучшение состояния пациентов, что подтверждается повышением толерантности к нагрузке и улучшением сократительной способности миокарда.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, вызванный нарушениями нейрогуморальной регуляции деятельности органов кровообращения, сопровождающийся нарушением систолической и(или) диастолической функции миокарда и проявляющийся застойными явлениями в большом и малом кругах кровообращения. ХСН может быть осложнением любых органических заболеваний сердца. Данные американских и европейских эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что ХСН до сих пор остается одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Согласно результатам Фремингемского исследования частота впервые установленного диагноза ХСН составила 2,5–2,7 на 1000 обращений в год, число больных ХСН составило 2 % от всех госпитализированных в стационары [1]. Современная модель патогенеза ХСН рассматривает данное состояние прежде всего как патологию нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Принято считать, что нарушение насосной функции сердца при ХСН вызывает активацию многих вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем, среди которых особое значение придается симпатико-адреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системам, антидиуретическому гормону (вазопрессину) и предсердному натрийуретическому пептиду. Первоначальное повышение активности САС при ХСН носит компенсаторный характер, поскольку оно способствует усилению сердечного выброса и перераспределяет регионарный кровоток в сторону сердца и скелетной мускулатуры. Однако дальнейшее повышение активности САС характеризуется целым комплексом неблагоприятных последствий в виде повышения потребности миокарда в кислороде, усиления ишемии и нарушений ритма сердца, а также прямых эффектов на кардиомиоциты (ремоделирование, гипертрофия, апоптоз и некроз кардиомиоцитов). Поэтому на протяжении 25 лет активно обсуждается вопрос о возможности коррекции повышенной активности САС при ХСН β -адреноблокаторами (БАБ) [2]. Основным механизмом действия БАБ при ХСН заключается в ослаблении неблагоприятных эффектов активации САС. Выделяются следующие механизмы положительного действия БАБ при ХСН:

– снижение симпатoadреналовой активности и симпатической стимуляции сердца, что приводит к замедлению сердечного ритма, снижению потребности миокарда в кислороде, предотвращению гибели кардиомиоцитов у декомпенсированных больных;

- уменьшение гипертрофии миокарда;
- снижение активности РААС;
- антиаритмический эффект, антифибрилляторное действие;
- улучшение диастолической функции сердца;
- уменьшение пред- и посленагрузки [3].

При назначении БАБ возникает вопрос, какому препарату отдать предпочтение, поскольку препаратов много и они неоднозначны по своей селективности и фармакодинамике. Эффективность, по крайней мере, трех представителей данной группы препаратов: карведилола, бисопролола и метопролола – была подтверждена в клинических испытаниях. Именно эти препараты были рекомендованы для лечения больных ХСН [4].

Целью нашего исследования было изучение динамики клинико-инструментальных показателей у больных ХСН на фоне лечения препаратом метопролол сукцинат.

Препарат относится к новой лекарственной форме метопролола в виде сукцината с контролируемым высвобождением. Это кардиоселективный бета₁-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. В сравнении с традиционной таблетированной или матричной формой препарата эта форма метопролола при однократном приеме характеризуется равномерной в течение суток концентрацией препарата в плазме крови, отсутствием периодов как высоких, так и низких концентраций [5].

Материал и методы

Исследование проводилось в рамках программы «Оптимизация применения препарата метопролол сукцинат у больных хронической сердечной недостаточностью в повседневной врачебной практике», проводимой Обществом специалистов по сердечной недостаточности.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе исследования нами было взято под наблюдение 47 пациентов. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, взятых под наблюдение и на лечение на первом этапе исследования ($n = 47$)

Показатели	Значение
1	2
Мужчины	18
Средний возраст мужчин, лет	54,1±8,5
Женщины	29
Средний возраст женщин, лет	59,0± 8,7
<i>Этиология</i>	
Смешанная	31
Ишемическая	6
Неишемическая	10
Длительность ХСН, лет	7,5±7,9
Баллы по ШОКС	4,0
<i>Стадия ХСН II АБ, III ФК</i>	
I	39
II	8

1	2
I ФК	1
II ФК	38
III ФК	8
Артериальная гипертензия	41
Длительность АГ, лет	9,7±8,6
Степень АГ	
I	14
II	19
III	8
Наличие ИБС	37
ПИКС	14
Стенокардия напряжения I ФК	2
Стенокардия напряжения II ФК	24
Стенокардия напряжения III ФК	11
Сахарный диабет	4
ОНМК	2
Ожирение	28
Курение	11
Атерогенная дислипидемия	35

Средний возраст пациентов составил 57,1±9,1 года. Из них мужчин было 18, средний возраст – 54,1±8,5 года; женщин – 29, средний возраст – 59,0±8,7 года. Смешанная этиология ХСН установлена у 31 пациента (66,0 %). Это пациенты с III стадией артериальной гипертензии (АГ) с наличием ишемической болезни сердца (ИБС). У 10 (21,7 %) пациентов этиология ХСН была неишемической, поскольку признаки сердечной недостаточности развились на фоне длительной артериальной гипертензии без признаков ИБС. Только у 6 (12,7 %) пациентов этиология была чисто ишемической на фоне ИБС без артериальной гипертензии. Длительность ХСН составила 7,48±7,9 года. I стадия ХСН установлена у 39 человек (82,9 %), II стадия – у 8 человек (17,1 %).

При определении функционального класса (ФК) ХСН ориентировались на значение пройденных метров при проведении 6 МТ ходьбы. I ФК установлен у одного пациента (2,2 %), II ФК – у 38 пациентов (80,8 %), III ФК – у 8 пациентов (17,0 %).

Артериальная гипертензия выявлена у 41 пациента (87,2 %). У 14 пациентов установлена I степень АГ (34,2 %), у 19 – II степень (46,3 %), у 8 – III степень (19,5 %). У 37 пациентов выявлена ИБС (78,72 %), а у 14 из них в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда. I ФК стенокардии напряжения установлен у 2 пациентов, у 24 – II ФК, у 11 – III ФК. У 4 пациентов выявлен сахарный диабет II типа. Учитывались такие факторы риска, как избыточная масса тела, курение, наличие атерогенной дислипидемии. Ожирение (ИМТ > 25) было выявлено у 28 человек (59,5 %). При этом I степень ожирения (ИМТ от 25 до 29,9) установлена у 15 пациентов, II степень (ИМТ от 30,0 до 39,9) – у 10, III степень (ИМТ > 40) – у 3. Курили 11 пациентов (23,4 %), средний стаж курения составил 27,7 года. Атерогенная дислипидемия выявлена у 35 пациентов (74,4 %). До начала терапии эти пациенты были обследованы в диагностическом отделении Межрегионального клинико-диагностического центра г. Казани, где им было проведено клинико-инструментальное обследо-

дование с оценкой объективного статуса и определением уровня систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Клиническое состояние пациентов определялось в баллах с учетом выраженности признаков ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). До назначения препарата были исключены все заболевания и состояния, которые являются противопоказанием к назначению БАБ. При выраженности проявлений ХСН пациентам назначалась терапия ингибиторами АПФ, диуретиками или их сочетанием для компенсации состояния до назначения БАБ. Пять пациентов получали только диуретики, 15 – только иАПФ, 19 пациентов получали комбинированную терапию иАПФ и диуретиками. Трем пациентам назначался дигоксин в связи с наличием тахисистолической формы фибрилляции предсердий. Начальная доза препарата метопролол сукцинат подбиралась в зависимости от уровня частоты сердечных сокращений, артериального давления, проявлений ХСН и составляла от 12,5 до 25 мг в сутки. Средняя начальная доза составила 23,6 мг. Через две недели лечения вновь оценивался объективный статус пациентов и проводилось дальнейшее титрование дозы препарата. Пациентов, которые достигли при титровании максимально переносимой или целевой дозы метопролола сукцината 100 мг, продолжали наблюдать по программе II этапа. В этой группе были также пациенты, которые принимали метопролол сукцинат вне I этапа и достигли целевых доз препарата. Количество пациентов, взятых под наблюдение на II этапе исследования составило 38 человек. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Их средний возраст $57,5 \pm 10,3$ года. Из них мужчин 26 человек, средний возраст – $56,1 \pm 9,4$ года; женщин – 12, средний возраст – $60,4 \pm 11,2$ года. У 23 пациентов (60,5 %) установлена смешанная этиология ХСН. Это пациенты с III стадией артериальной гипертензии с наличием ИБС. У 10 (26,0 %) этиология ХСН неишемическая, поскольку признаки сердечной недостаточности развились на фоне длительной артериальной гипертензии без признаков ИБС. Только у 5 (13,5 %) пациентов этиология была чисто ишемической на фоне ИБС без артериальной гипертензии. Длительность ХСН составила $5,24 \pm 3,41$ года. I стадия ХСН установлена у 33 пациентов (86,8 %), II стадия – у 5 (13,1 %). При определении функционального класса ХСН по результатам 6 МТ ходьбы I ФК был у 3 пациентов (7,8 %), II ФК – у 23 пациентов (60,5 %), III ФК – у 12 пациентов (31,5 %). Артериальная гипертензия выявлена у 33 пациентов (86,8 %): у 10 пациентов она была I степени (30,3 %), у 19 – II степени (57,5 %), у 4 – III степени (12,1 %). Диагноз ИБС установлен у 28 пациентов (73,6 %), у 15 из них в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. I ФК стенокардии напряжения установлен у одного пациента, у 16 – II ФК, у 11 – III ФК. У 4 пациентов выявлен сахарный диабет II типа. Также, как и на I этапе, учитывались факторы риска: избыточная масса тела, курение, атерогенная дислипидемия. Ожирение (ИМТ > 25) было выявлено у 18 человек (43,3 %). При этом I степень (ИМТ от 25 до 29,9) установлена у 15 пациентов, II степень (ИМТ 30,0 до 39,9) – у 3 человек. Курили 8 пациентов (21 %), средний стаж курения составил 29,7 года. Атерогенная дислипидемия выявлена у 28 пациентов (73,6 %). Начальная доза препарата метопролола сукцината составила 51,35 мг; титрованная доза через 1 месяц – 61,48 мг. По этой программе пациентам, принимавшим препарат как минимум в течение 6 недель, исходно и через месяц терапии целевыми дозами метопролола сукцината проводилось клинико-инструментальное исследование с оценкой объективного статуса (уровень

САД, ДАД, ЧСС) и определением клинического состояния в баллах по ШОКС. Из инструментальных исследований проводились ЭКГ, ЭХОКС, 6МТ ходьбы для оценки изменений в динамике. Сократительная способность миокарда оценивалась по значению фракции выброса (ФВ), которая определялась по результатам доплерэхокардиографии на аппарате Sonos 5500 фирмы Philips производства США. При обработке результатов использовались стандартные методы статистики по программе SPSS. Для оценки достоверности использовали критерий t Стьюдента для парных измерений и показатель достоверности p . Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных, взятых под наблюдение и на лечение на II этапе исследования ($n = 38$)

Показатели	Значение
Мужчины	26
Средний возраст мужчин, лет	56,1±9,4
Женщины	12
Средний возраст женщин, лет	60,4±11,2
<i>Этиология</i>	
Смешанная	23
Ишемическая	5
Неишемическая	10
Длительность ХСН, лет	5,2±3,41
Баллы по ШОКС	2,8
<i>Стадия ХСН II АБ I, III ФК</i>	
I	33
II	5
I ФК	3
II ФК	23
III ФК	12
Артериальная гипертензия	33
Длительность АГ, лет	8,6 ±8,6
<i>Степень АГ</i>	
I	10
II	19
III	4
Наличие ИБС: стенокардия напряжения III ФК; эпизоды безболевого ишемии миокарда; ПИКС (19); нарушение ритма по типу наджелудочковой экстрасистолии, проводимости по типу неполной БПЛНПГ	28
ПИКС	15
Стенокардия напряжения I ФК	1
Стенокардия напряжения II ФК	16
Стенокардия напряжения III ФК	11
Сахарный диабет	2
ОНМК	1
Ожирение	18
Курение	8
Атерогенная дислипидемия	28

Результаты исследования и их обсуждение

Субъективно отмечалось улучшение самочувствия всеми пациентами. Было зафиксировано уменьшение ЧСС с $79,7 \pm 9,1$ до $71,6 \pm 7,9$ в минуту. Уровень среднего систолического артериального давления (ССАД) через 2 недели лечения снизился на 18 мм рт.ст, а уровень среднего диастолического артериального давления (СДАД) – на 7,7 мм рт. ст. Объективно на фоне лечения отмечалось снижение баллов по ШОКС с 4,0 до 2,8. Результаты II этапа исследования позволили сделать вывод о субъективном и объективном улучшении состояния больных ХСН на фоне лечения метопрололом сукцинатом в максимально переносимых дозах в течение месяца, что подтверждается увеличением количества пройденных метров при проведении 6 МТ ходьбы с $341,0 \pm 67,0$ до $371,0 \pm 65,7$ м и улучшением показателей сократительной способности миокарда по данным ЭХОКС. Было отмечено увеличение значения фракции выброса (ФВ) с $55,7 \pm 6,45$ до $57,0 \pm 5,9$ %. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Основные клинические и инструментальные показатели, контролируемые при приеме препарата метопролол сукцинат на II этапе исследования

Показатели	До лечения, <i>M±SD</i>	Через месяц после лечения метопрололом сукцинатом, <i>M±SD</i>
ЧСС, уд./мин	$73,0 \pm 9,4$	$67,3 \pm 8,3$ *
ССАД, мм рт. ст	$150,3 \pm 25,9$	$135,4 \pm 17,4$ *
СДАД, мм рт. ст	$89,8 \pm 12,5$	$84,7 \pm 9,6$ *
Объективный статус, баллы	$4,0 \pm 1,9$	$2,8 \pm 1,1$ *
6МТХ, м	$341,0 \pm 67,0$	$371,0 \pm 65,7$ *
ФВ, %	$55,7 \pm 6,4$	$57,0 \pm 5,9$ *

Примечание. * – $p < 0,05$ и менее.

В начале терапии β-адреноблокаторами возможно четыре типа побочных реакций: 1) задержка жидкости и декомпенсация; 2) слабость; 3) брадикардия и блокады сердца; 4) гипотония [6]. Больные, взятые на лечение метопрололом сукцинатом по программе «Безе1», были тщательно обследованы до включения в исследование. Состояние пациентов до назначения препарата было компенсировано назначением иАПФ и диуретиков. Лечение начиналось с небольшой дозировки (средняя начальная доза составила 23,6 мг). Вероятно, поэтому ухудшения течения заболевания не было отмечено ни у одного пациента.

Инструментальные исследования ЭКГ и ЭХОКС не выявили отрицательной динамики на фоне терапии.

Выводы

Препарат метопролол сукцинат не оказывает неблагоприятного действия на течение ХСН в первые две недели терапии при условии осторожного титрования дозы и применения на фоне компенсации состояния. Через месяц наблюдения на фоне терапии целевыми дозами препарата отмечается улучшение состояния пациентов, что подтверждается повышением толерантности к нагрузке и улучшением сократительной способности миокарда.

Список литературы

1. **Ольбинская, Л. И.** Роль фундаментальных исследований в оптимизации фармакотерапии хронической сердечной недостаточности / Л. И. Ольбинская, Ж. М. Сизова // Практикующий врач. – 2002. – № 4. – С. 2–3
2. **Лопатин, Ю. М.** Симпатоадреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции / Ю. М. Лопатин // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 105
3. **Мареев, В. Ю.** Результаты наиболее интересных исследований Consilium medicum по проблеме сердечной недостаточности в 1999 году / В. Ю. Мареев // Consilium medicum. – 2001. – Экстра-выпуск.
4. **Окороков, А. Н.** Лечение болезней внутренних органов / А. Н. Окороков. – Минск : Высшая школа. – Т. 3. – Кн. 1. – С. 360.
5. **Кобалава, Ж. Д.** Метопролол CR/XL: усовершенствованная форма эталонного β -блокатора / Ж. Д. Кобалава, К. М. Гудков // Кардиология. – 2003. – Т. 43. – № 9. – С. 95–97.
6. **Преображенский, Д. В.** Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности (по материалам Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов 2001 г.) / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, Т. А. Батырлиев [и др.] // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. – № 3. – С. 159.