

А.А.КУПРИНА, Ю.Б.БЕЛОУСОВ, РГМУ, Москва

Применение метопролола

У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В качестве стандартных средств фармакотерапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с 2001 г. признаны β -адреноблокаторы. Они включены в международные и отечественные рекомендации по лечению данного синдрома. Поэтому основной вопрос, стоящий перед практикующим врачом, — какому именно препарату следует отдать предпочтение? В определенной степени помочь решению этой задачи может дальнейшее углубленное изучение ЛС, уже применяющихся на практике, и выявление тех свойств препаратов, которые могли бы быть использованы практикующим врачом для назначения максимально эффективной терапии.

Кардиоселективным β -адреноблокаторам без собственной симпатомиметической активности относится метопролол. Препарат Беталок ЗОК представляет собой особую лекарственную форму метопролола сукцината, в которой активное вещество представлено в виде сферических частиц, покрытых мембраной из целлюлозы. Данная форма способствует высвобождению препарата в кишечнике с постоянной скоростью на протяжении 24 час., что обеспечивает поддержание его высокой и постоянной концентрации в крови и, соответственно, стабильность бета-блокирующего эффекта. Эта особенность препарата Беталок ЗОК во многом облегчает подбор дозы и делает лечение пациентов с ХСН более безопасным.

Нами было проведено исследование с целью оценки эффективности и безопасности применения β -адреноблокатора метопролола в форме таблеток с контролируемым высвобождением действующего вещества (препарат Беталок ЗОК компании AstraZeneca, Швеция) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 33 амбулаторных больных с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA. Средний возраст больных составил $59,4 \pm 3,8$ лет.

У всех пациентов, включенных в исследование, стаж СН составлял не менее 3 мес.,

при этом сердечная недостаточность была стабильной в течение последних 6 нед., т.е. не было госпитализаций по поводу ХСН, отсутствовали явления декомпенсации либо изменения диуретического режима. Каждый пациент принимал изучаемый препарат и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Пациентам была разрешена обычная терапия ХСН и сопутствующих заболеваний, кроме приема антагонистов кальция и антиаритмических препаратов. Данные препараты должны были быть отменены не менее чем за 5 периодов их полувыведения до начала исследования.

Длительность программы исследования составляла 6 месяцев. После получения письменного информированного согласия на участие в исследовании проводилось обследование пациентов до начала терапии препаратом Беталок ЗОК. Оценивались следующие показатели: клинические симптомы ХСН, масса тела, частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, толерантность к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой, данные электрокардиограммы (ЭКГ) в состоянии покоя, эхокардиограммы (ЭХОКГ) с определением размеров полостей сердца, конечного систолического (КСО) и конечного диастолического (КДО) объемов, фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Суточное мониторирование АД проводилось с 15-минутными интервалами в дневное время и 30-минутными интервалами в

SUMMARY

Since 2001 beta-blockers has been recognised as the standard for treatment of patients with chronic cardiac insufficiency. They are included into Russian and international guidelines for treatment of the syndrome. Yet every time a medical practitioner has to make a decision, which medicine of the beta-blockers group should be preferred in this or that case. In some ways the problem can be solved with the further research of the medicinal agents, used in practice, in order to find out their other properties, which can be used to make the treatment maximum effective.

A.A. Kuprina, Yu.B. Belousov, Russian State Medical University. Metoprolol in patients with chronic cardiac insufficiency.

ночное время. При суточном мониторировании ЭКГ по Holter анализировались усредненные и минимальные показатели ЧСС. Определялось количественное значение выявленных нарушений ритма: желудочковых (ЖЭ) и наджелудочковых (НЖЭ) экстрасистол, эпизодов желудочковой (ЖТ) и наджелудочковой (НЖТ) тахикардии. Выявленные эпизоды снижения сегмента ST оценивались количественно. Кроме того, учитывалась максимальная глубина снижения сегмента ST и суммарное время ишемии. Проводилась оценка качества жизни больных с помощью специализированного опросника для пациентов с СН «MLHFQ».

Указанные параметры фиксировались также спустя 3 и 6 месяцев от начала лечения пациентов препаратом Беталок ЗОК.

Начальная доза препарата Беталок ЗОК составляла 12,5 мг 1 раз в сутки, далее ее увеличивали на 25 мг каждые 2 нед. при удовлетворительной переносимости на предыдущем этапе титрования. Перед очередным увеличением дозы препарата проводили обследование пациента, включавшее оценку выраженности клинических симптомов и признаков ХСН,

массы тела, АД и ЧСС. На следующую ступень титрования переходили, если масса тела была стабильной и не было потребности в коррекции дозы (или назначении) диуретических средств, систолическое АД составляло не менее 100 мм рт. ст., ЧСС — не менее 50 в 1 мин. Целевая доза метопролола соответствовала 150 мг/сут. — уровню, рекомендованному рабочей группой Европейского общества кардиологов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ β-БЛОКАТОРАМИ

Из 33 пациентов к концу 6-го месяца под наблюдением осталось 25, остальные по разным причинам выбыли из исследования.

Через 3 мес. применения препарата Беталок ЗОК у пациентов с ХСН его суточная доза составляла в среднем (70,2±9,2) мг; через 6 мес. — (87±15,5) мг. Дозы 75 мг и более удалось достичь у 15 (60%) пациентов (в т.ч. у 4—100 мг; у 6—150 мг). У 10 (40%) пациентов суточную дозу препарата не удалось увеличить выше 50 мг из-за побочных реакций, возникших уже на начальных этапах титрования.

Обобщенный анализ данных 19 пациентов, завершивших программу настоящего исследования, продемонстрировал, что самым частым препятствием для достижения ими целевой дозы 150 мг/сут. была симптоматическая гипотония — у 13 (68%) пациентов. У 3 (16%) пациентов целевая доза препарата не была достигнута из-за развившейся брадикардии. У 2 (11%) пациентов попытки повысить дозу исследуемого препарата приводили к обострению течения ХСН, требующего увеличения дозы диуретиков. Стоит отметить, что это были пациенты с выраженной ХСН, 26 стадии III ФК по NYHA. У 1 (5%) пациента целевая доза исследуемого препарата не была достигнута из-за замедления А-V проводимости и высокого риска развития А-V блокады 2-ой степени.

При анализе данных объективного обследования у пациентов с ХСН было обнаружено достоверное замедление пульса и снижение артериального давления (табл. 1). В таблице также приведены данные ЧСС из-за наличия у ча-

ТАБЛИЦА 1 Динамика САД, ДАД и пульса по данным офисных измерений у пациентов с ХСН на фоне терапии с препаратом Беталок ЗОК

У пациентов с синусовым ритмом				
	Старт (n=33)	3 месяца (n=26)	6 месяцев (n=25)	Достоверность динамики показателя (p) (0–6) мес.
САД мм рт.ст.	138,6±22,5	129,6±4,6	123,4±5	<0,001
ДАД мм рт.ст.	73,6 ± 4,81	66,5 ± 2,8	64,2 ± 3,3	<0,001
	(n=25)	(n=19)	(n=18)	
Пульс уд./мин.	73,9±3,7	64,1 ± 2	64,2 ± 2	0,003
У пациентов с мерцательной аритмией				
	(n=8)	(n=7)	(n=7)	
ЧСС уд./мин.	90,3±12,2	71,3±8,4	70,8±9,5	0,01
Пульс уд./мин.	84,6±8,4	69,7±8	68±6,4	0,009

сти больных с мерцательной аритмией дефицита пульса.

Таким образом, исследуемый препарат оказал на изучаемые параметры объективного обследования больных с ХСН положительное влияние.

Изучение показателей общего и биохимического исследования крови и общего анализа мочи, проведенное исходно, спустя 3 месяца и после 6-ти месяцев лечения больных с ХСН, не выявило какого-либо существенного влияния терапии исследуемым препаратом Беталок ЗОК на результаты лабораторных исследований.

В соответствии с протоколом исследования, одним из критериев эффективности проводимой терапии было повышение толерантности больных с ХСН к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой. На фоне лечения отмечался значительный (с 286,6±22,5 до 358,1±24,4 метров) и достоверный (p<0,001) прирост дистанции 6-минутной ходьбы уже через 3 месяца лечения. Повышение толерантности к физической нагрузке на фоне проводимой терапии привело к увеличению числа больных с сердечной недостаточностью II ФК с 15 (45%) до 19 (73%) человек уже через 3 месяца терапии препаратом Беталок ЗОК. Кроме того, было отмечено появление 4(15%) пациентов с I ФК. После 6-ти месяцев лечения, помимо значительного снижения числа больных с III ФК с 17 (51%) до 3(12%), продолжалось дальнейшее увеличение количест-

ва пациентов с I ФК — до 8 (32%) больных. При этом средний ФК сердечной недостаточности достоверно снизился с 2,6 исходно до 1,8 после 6 месяцев лечения.

В процессе исследования, по мере улучшения клинического состояния пациентов с ХСН, проводилась коррекция получаемой ими терапии. Наиболее показательными являются данные об уменьшении потребности пациентов в нитратах (постоянно и периодически) и, что не менее важно, в диуретиках (фуросемид) на фоне длительного лечения препаратом Беталок ЗОК. Постепенное снижение потребности в диуретиках на фоне клинического улучшения состояния пациентов с ХСН мы рассценили как существенный и важный признак значительного улучшения у них сократительной способности сердца на фоне терапии препаратом Беталок ЗОК. Как уже упоминалось выше, в ходе исследования также было выявлено постепенное снижение потребности в нитратах у пациентов с ХСН. Причем количество пациентов, постоянно принимающих нитраты, снизилось на 1/3 уже к концу 3-месячного цикла терапии. Нам хотелось бы рассмотреть возможные причины этого явления.

Нитраты не входят в число препаратов, используемых для лечения ХСН. Нитраты могут даже негативно влиять на прогноз больных с ХСН и затруднять применение ИАПФ, т.е. снижать эффективность последних. Как известно, нитраты

ТАБЛИЦА 2 Динамика показателей индексов гипо- и гипертензии на фоне терапии пациентов с ХСН с препаратом Беталок ЗОК

Показатель	Исходно	Значение показателя через 6 мес.	Достоверность динамики показателя (p) (0–6) месяцев
<i>Индекс гипертензии САД</i>			
(дневное САД более 140, ночное 120) (мм рт.ст.)	31,1±11,1	19,2±9,8	0,13
<i>Индекс гипотонии САД</i>			
(дневное САД менее 100, ночное 90) (мм рт.ст.)	20,3± 9,5	11,54± 6	0,14
<i>Индекс гипертензии ДАД</i>			
(дневное ДАД более 90, ночное 80) (мм рт.ст.)	6,8±8	8±7	0,78
<i>Индекс гипотонии ДАД</i>			
(дневное и ночное ДАД менее 60) (мм рт.ст.)	16,5±8,9	14,6±7,6	0,75

могут назначаться при ХСН лишь при наличии доказанной ИБС и стенокардии, которую лечат именно (и только) нитропрепаратами [6,7]. Выявленное нами в ходе программы настоящего исследования постепенное снижение потребности в нитратах мы расценили как, с одной стороны, проявление антиишемического эффекта препарата Беталок ЗОК и, с другой стороны, отметили, что по крайней мере у трети пациентов с ХСН назначение нитратов для постоянного приема было необоснованным!

Важное место в исследовании отводилось изучению влияния терапии препаратом Беталок ЗОК на показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХСН. Данные эхокардиографии свидетельствуют о положительном влиянии терапии препаратом Беталок ЗОК на выраженность ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН. Через 6 месяцев лечения регистрировалось высокодостоверное ($p < 0,001$) повышение ФВ левого желудочка с $31 \pm 2,4$ до $38,8 \pm 3,4$ процента.

При проведении суточного мониторирования ЭКГ по Holter ставились две задачи: оценить антиишемический и антиаритмический эффекты исследуемого препарата Беталок ЗОК у пациентов с ХСН. Выявленные эпизоды депрессии сегмента ST оценивались количественно, кроме того, учитывалась максимальная глубина снижения сегмента ST и суммарное время ишемии. Наиболее до-

стоверным ($p = 0,065$) является более чем двукратное уменьшение количества эпизодов ишемии. Суммарное время ишемии снизилось также почти в 2 раза, но степень достоверности полученных данных была более низкой ($p = 0,14$). Показатель максимальной глубины депрессии ST-сегмента изменился недостоверно, однако продемонстрировал явную тенденцию к понижению.

Выявленное в ходе исследования значительное уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ХСН на фоне терапии с использованием препарата Беталок ЗОК представляется нам крайне важным, поскольку в настоящее время доказано, что уменьшение эпизодов ишемии в течение суток ассоциируется у пациентов с ХСН со снижением риска нежелательных исходов заболевания.

Нарушения сердечного ритма, к сожалению, являются неотъемлемым элементом клинической картины сердечной недостаточности, особенно у больных с III и IV функциональными классами. Клиническое значение нарушений ритма при СН, главным образом, рассматривается как фактор провокации внезапной смерти у этих больных. Кроме того, аритмии расцениваются в качестве непосредственных причин развития или прогрессии СН [8].

Антиаритмический эффект проводимой терапии с использованием препарата Беталок ЗОК у пациентов с СН оце-

нивался по данным суточного мониторирования ЭКГ по Holter. На фоне лечения пациентов с СН с использованием препарата Беталок ЗОК отмечено достоверное ($p = 0,04$) уменьшение общего количества НЖЭ более чем в 3 раза, что коррелировало с аналогичным изменением показателя НЖТ. Этот факт представляется важным, поскольку доказано, что предотвращение НЖТ достоверно снижает риск смерти, инсультов и госпитализаций у пациентов с ХСН.

Активность исследуемого препарата в отношении желудочковых нарушений ритма была не менее выраженной, хотя и менее достоверной, из-за значительного разброса исходных значений показателей. В частности, количество ЖТ у пациентов исходно варьировало от 0 до 112. Тем не менее снижение у больных ХСН среднего числового значения эпизодов ЖТ более чем в 3 раза представляется весьма впечатляющим, поскольку доказано, что примерно половина смертей у этих больных происходит внезапно и вызвана в основном ЖТ, генерирующей фибрилляцию желудочков (ФЖ), или непосредственно ФЖ [9]. Таким образом, анализ результатов исследования свидетельствует о высокой эффективности препарата Беталок ЗОК как в подавлении желудочковой эктопической активности, так и в предупреждении приступов наджелудочковых тахикардий у пациентов с СН.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА

Как известно, самым частым из неблагоприятных эффектов терапии β -адреноблокаторами у пациентов с ХСН является развитие гипотонии. Поэтому одним из критериев безопасности проводимого лечения была оценка уровня АД по данным суточного мониторирования. Одним из основных исследуемых параметров был показатель индекса гипотонии — процент времени за весь период мониторирования, когда значения САД и ДАД были ниже заданных нами пределов.

Однако стоит учитывать, что 2/3 пациентов в программе настоящего исследования имели артериальную гипертензию. Для них некоторое понижение

уровня АД являлось благоприятным фактом, но тоже в известных пределах. Поэтому индекс гипертонии — процент времени за весь период мониторингирования, когда значения САД и ДАД были выше заданных, — также исследовался (табл. 2).

Анализ данных суточного мониторингирования АД продемонстрировал, что лечение пациентов с ХСН препаратом Беталок ЗОК в тщательно подобранной дозе не приводило к увеличению индекса гипотонии. В то же время отмечалось отчетливое уменьшение индекса гипертонии в 1,5 раза для САД и почти в 2 раза для ДАД, что было расценено как прекрасный результат, поскольку наличие артериальной гипертонии достоверно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Не менее важно было оценить изменение качества жизни пациентов с ХСН на фоне проводимого лечения. Оценка качества жизни больных проводилась с помощью специализированного опросника для пациентов с СН (MLHFQ). Опросник содержит 21 вопрос, и в каждом из них пациенту предлагается оценить

свое самочувствие по 5-балльной шкале. Чем больше суммарный показатель набранных баллов, тем хуже представление пациента о своем самочувствии.

В нашем случае исходный средний суммарный показатель качества жизни пациентов был $36,2 \pm 4,9$, а спустя 6 месяцев терапии препаратом Беталок ЗОК — $32,6 \pm 8$, показатель достоверности ($p=0,4$).

Таким образом, лечение пациентов с ХСН с использованием в качестве β-адреноблокатора препарата Беталок ЗОК не приводило к ухудшению качества жизни пациентов, напротив, на фоне проводимой терапии была отмечена тенденция к улучшению их самочувствия.

ВЫВОДЫ

Длительный прием селективного β-адреноблокатора метопролола с контролируемым высвобождением (Беталок ЗОК) повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает количество эпизодов ишемии и суммарную продолжительность ишемии миокарда у пациентов с ХСН, также он положительно

влияет на выраженность ремоделирования миокарда у больных с ХСН. Метопролол с контролируемым высвобождением обладает антиаритмическим действием и уменьшает количество НЖЭ и НЭТ у пациентов с ХСН более чем в 3 раза. Антиаритмическая активность препарата Беталок ЗОК в отношении желудочковых нарушений ритма оказалась не менее выраженной. Использование в комплексной терапии ХСН метопролола с контролируемым высвобождением (Беталок ЗОК) в тщательно подобранной дозе не приводит к увеличению времени гипотонии по данным суточного мониторингирования АД. В то же время отмечается отчетливое уменьшение времени гипертонии (индекса времени) для САД и ДАД у пациентов с ХСН. Длительный прием селективного β-адреноблокатора метопролола с контролируемым высвобождением (Беталок ЗОК) не ухудшает качество жизни пациентов с ХСН.



Список литературы

Вы можете запросить в редакции.

кроме того...

ПРОДУКЦИЯ МИКРОЛАЙФ для здоровья будущих мам

Первый в мире тонометр Микролайф для беременных женщин празднует свою первую годовщину на российском рынке. Почему так важно будущей матери иметь специальный тонометр? Причина в гормональной и физиологической перестройке организма, которая происходит во время беременности, особенно во втором и третьем триместрах. В частности, даже совершенно здоровые женщины страдают гипертонией. Это может повлечь за собой серьезные осложнения не только для матери, но и для будущего малыша — вплоть до гибели обоих.

Для справки: Повышенное артериальное давление во второй половине беременности является одним из проявлений позднего токсикоза. Давление может не снижаться даже после приема лекарст-

венных препаратов. Диагноз позднего токсикоза ставится при показателях выше 140/90 мм рт.ст. **Главный риск:** Недостаточное кровоснабжение плаценты. Нехватка кислорода и питания плода. Нарушение водно-солевого обмена. Скрытые отеки. Высокая проницаемость стенок сосудов. Технологические особенности уникального тонометра BP 3BTO-A Microlife позволяют предвещать скачки давления, а также отличать их от первых признаков преэклампсии — самого страшного последствия

гипертонии во время беременности. Этот тонометр рекомендован к применению ведущими российскими экспертами, в т.ч. специалистами Всероссийского центра акушерства и гинекологии РАМН, а также известнейшей в Европе кардиологической клиники Св. Томаса. Пользоваться тонометром BP 3BTO-A могут и другие члены семьи — точность показаний при стандартном измерении не изменится.

