

Влияние терапии метопрололом на некоторые показатели центральной нервной системы, диастолической функции миокарда и толерантность к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией II-III ф.к. в сочетании с артериальной гипертензией I-II ст.

Е.В. Пармон, Э.Р.Бернгардт, Т.В.Трешкур, М.А.Овечкина, Е.В. Шляхто.
ФГУ НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург.

Резюме

В статье приводятся данные оригинального исследования по оценке влияния терапии метопрололом (Метокард, Польша) у 32 пациентов со стабильной стенокардией II-III ф.к. в сочетании с артериальной гипертензией I-II ст. Было выполнено 24-часовое мониторирование ЭКГ, тредмилтест, биохимические анализы, ЭХО-КГ, ММРП и Мидлсек тесты до и после 6-месячной терапии. При средней максимально переносимой эффективной дозе Метокарда $93,0 \pm 5,62$ мг в сутки было выявлено его эффективное антиишемическое, гипотензивное и антиаритмическое действие. Обнаружено положительное влияние на когнитивные функции и психоэмоциональное состояние пациентов, не было обнаружено негативного влияния на углеводный и липидный обмен и диастолическую функцию левого желудочка.

Ключевые слова: метопролол, метокард, когнитивная функция, психоэмоциональное состояние, диастолическая функция.

Influence of therapy of metoprolol on some indices of central nervous system, diastolic function of myocardium and exercise training test in patient with stable angina pectoris II-III and arterial hypertension I-II

E.V.Parmon, E.R.Berngardt, T.V.Treshkur, M.A.Ovetchkina, E.V. Shlyakhto.

Federal State Institution "Research Institute of Cardiology named after Almazov" of the Federal Agency of Health Care and Social Development of Russian Federation, Saint-Petersburg.

Resume

The article reveals the results of original study about effects of therapy of metoprolol ("Metocard", Polfarma) in 32 patients with stable angina pectoris II-III and arterial hypertension I-II. Average maximal effective and well-tolerated dose of Metocard was $93,0 \pm 5,62$ mg per day. The 24-hour monitoring of blood pressure and ECG, as well as treadmill test, biochemical analyses, Echo-CG, MMPI, and the Midlsec tests were performed before and six weeks after the treatment onset. It's effective antiischemic, hypotensive and antiarrhythmic actions were revealed. Metocard demonstrated positive influence on cognitive functions and psychoemotional status of patients; there were no any negative influences on lipid metabolism and diastolic function of left ventricle.

Key words: Metoprolol, metocard, cognitive function, psychoemotional status, diastolic function.

АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

Блокаторы β -адренорецепторов используются практически во всех областях современной кардиологии: при лечении ИБС, АГ, наджелудочковых и желудочковых тахикардий, сердечной недостаточности и функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы. В настоящее время бета – адреноблокаторам (БАБ) приписывают многочисленные физиологические эффекты: блокаду адренорецепторов на уровне нейронов и действие на ЦНС; устранение влияния катехоламинов на мембран-

ную аденилатциклазу, посредством чего блокируется транспорт ионов кальция и снижается сократимость миокарда; антирениновый эффект; опосредованное влияние на барорецепторы, воздействие на постсинаптические периферические β -адренорецепторы, конкурентный антагонизм с катехоламинами за рецепторное связывание, повышение уровня простагландинов в крови. Кардиоселективные БАБ, вследствие преимущественной блокады β_1 -рецепторов сердца вызывают меньше побочных эффектов со стороны сосудов, бронхов, почек и поджелудочной

железы, и, поэтому селективные БАБ назначают преимущественно при облитерирующих заболеваниях артерий, хронической обструктивной болезни легких, высокой физической активности пациентов, СД II типа, портальной гипертензии и беременности.

Возможные ограничения использования БАБ

Влияние на липидный спектр. Известно, что терапия АГ бета-адреноблокаторами снижает сердечно-сосудистую смертность. Тем не менее, данные метаанализов показали, что уменьшение риска развития ИБС в группах пациентов с АГ, принимавших в качестве гипотензивных препаратов БАБ и/или диуретики, оказалось значительно меньше, чем ожидалось. Это, возможно, объясняется негативным влиянием БАБ на метаболические процессы, таким как: уменьшение чувствительности к инсулину (увеличение инсулинорезистентности), повышением уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина ЛПВП, повышение массы тела, увеличение риска развития СД [1]. Но до сих пор остается неизвестной роль метаболических эффектов БАБ, по поводу которых существуют противоречивые мнения. Так в одном из исследований в течение 6 лет при лечении пропранололом было отмечено небольшое снижение уровня холестерина, а в другом был получен результат, свидетельствующий о положительном влиянии метопролола на ранних стадиях развития атеросклероза [2]. Это, в свою очередь, позволило предположить сдерживающее влияние β -адренергической блокады на развитие атеросклероза у больных с гиперхолестеринемией. И, во всяком случае, неоспоримых доказательств, что повышение уровня холестерина из-за приема антигипертензивных препаратов увеличивает риск развития ИБС, пока что нет. Более того, при наблюдении в течение 3 лет для одной из форм метопролола в исследовании ELVA было отмечено антиатеросклеротическое действие по данным ультразвукового исследования сонных артерий и наблюдалось снижение уровня холестерина (с 9 ммоль/л до 6,4). Данный эффект можно связать со снижением центральной симпатической импульсации, гемодинамических эффектов, увеличением продукции простагличина, уменьшением адгезии тромбоцитов в области бифуркации сонной артерии, уменьшением связывания ЛПНП с протеогликанами сосудистой стенки [3]. Показанный в ходе исследования антиатеросклеротический эффект метопролола CR/XL, проявляющийся в сочетании со статинами, позволяет по-новому взглянуть на эти проблемы и при наличии показаний чаще использовать данную комбинацию медикаментов. Однако, кардиологи нередко задумываются о возможности назначения БАБ, как гипотензивных или антиангинальных средств у больных с сопутствующими дислипидемиями.

Влияние на углеводный обмен. БАБ не рекомендуются применять в случае инсулинзависимого СД, потому что они маскируют большинство симптомов гипогликемии и могут быть токсичными для клеток островков поджелудочной железы. В исследовании VAGSG было показано, что у 1% больных, получавших пропранолол, к концу первого года уровень глюкозы натощак был выше 140 мг/дл. А в другом большом (4 тыс. пациентов с СД) исследовании по изучению эффективности и по-

бочных эффектов CR/XL метопролола в сравнении с плацебо в течение года не было получено достоверных данных, свидетельствующих об ухудшении гликемического контроля в группе метопролола [4]. Стимуляция β_2 -адренорецепторов вызывает вазодилатацию, следовательно, неселективная β -адреноблокада способна уменьшать кровоток за счет β_2 -адреноблокады. Действительно, исследования показывают, что более выраженное снижение чувствительности к инсулину наблюдается при применении неселективных БАБ [1]. С другой стороны, использование БАБ, обладающими вазодилатирующими эффектами, сопровождается, как снижением общего сосудистого сопротивления, так и увеличением чувствительности к инсулину. Все эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Влияние на ЦНС. Пока существует точка зрения, что из препаратов, используемых в лечении кардиологических заболеваний лишь ИАПФ, блокаторы кальциевых каналов и альфа-адреноблокаторы не обладают выраженным действием на когнитивную и эмоциональную сферы. Обращается внимание, что липофильные БАБ вызывают больше побочных эффектов со стороны ЦНС (пропранолол, ацебутолол, тимолол, метопролол, пиндолол), чем гидрофильные (атенолол, надолол), предполагается даже их негативное действие на когнитивную сферу. В то же время обнаружено улучшение когнитивных функций у ИАПФ, проникающих через гематоэнцефалический барьер (каптоприл и периндоприл) в сравнении с непроникающими эналаприлом и имдаприлом [5].

Таким образом, несмотря на возможные ограничения, все же в настоящее время БАБ представляются одними из наиболее изученных препаратов с позиций доказательной медицины. В многочисленных исследованиях показано положительное влияние этих препаратов на «конечные точки» у самых разнообразных категорий сердечно-сосудистых больных. Современная доказательная медицина, ориентирующаяся в первую очередь на результаты рандомизированных исследований, располагает многочисленными данными об эффективности БАБ в отношении лечения больных ИБС. Для лечения ИБС наиболее предпочтительным является назначение β_1 -селективных липофильных адреноблокаторов с отсутствием внутренней симпатомиметической активности, так как, с одной стороны, эти препараты характеризуются лучшей переносимостью, меньшей частотой развития побочных явлений, а с другой стороны – достоверно улучшают прогноз у больных после ИМ. Одним из таких препаратов является Метопролол – наиболее изученный генерический представитель БАБ. На основании многолетнего опыта применения БАБ в кардиологии, данных многочисленных фармакологических исследований можно сформулировать основные показания к его назначению: ИБС (стенокардия и ИМ), ГБ и некоторые симптоматические АГ, тахикардии, сердечная недостаточность. Препарат особенно показан пациентам с АГ, имеющим физические и психоэмоциональные перегрузки, тахикардию, повышенную нервную психическую возбудимость. В связи с высокой кардиоселективностью он хорошо переносится, не вызывает мышечной слабости, используется при сахарном диа-

бете. Особенно эффективным назначение метопролола считается после перенесенного ИМ с целью вторичной профилактики. Использование атенолола в этих целях считается неоправданным из-за отсутствия убедительных доказательств его эффективности [6, 7].

«Метокард» (метопролол) является кардиоселективным липофильным β_1 -адреноблокатором без внутривенной симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего эффекта; он хорошо всасывается через ЖКТ, биодоступность составляет 50%, а период полувыведения – 3-4 часа. Более 95% принятой дозы выделяется почками в виде метаболитов, 5% в неизменном виде. Мт рекомендуется применять в дозе 200 мг/сутки в 2, 3 приема. Была отдельно доказана антиишемическая и антигипертензивная активность Мт. Однако остаются до конца не уточненными вопросы, оказывает ли Мт негативным влиянием на липидный спектр, углеводный обмен, показатели диастолической функции миокарда, и каким образом его прием оказывает влияние на психоэмоциональную сферу и когнитивные процессы, что и послужило поводом к проведению данного исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клиническую эффективность и безопасность терапии Метокардом («POLPHARMA», Польша) на некоторые показатели ЦНС (тревожность, депрессию, когнитивную функцию), толерантность к физической нагрузке и показатели диастолической функции миокарда у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к. в сочетании с артериальной гипертензией I-II ст.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования:

Открытое, неконтролируемое исследование, в котором принимали участие 32 пациента со стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к. в сочетании с ГБ I-II ст.

Доза Мт увеличивалась в зависимости от переносимости препарата, показателей ЧСС и АД исходно от 50 мг два раза в сутки, а по истечению двух недель – до 100 мг два раза в сутки. Длительность исследования составила 90 дней.

Критерии включения

- Подписанное пациентом информированное согласие.
- Мужчины и женщины старше 30 лет.
- Наличие подтвержденной ИБС, стабильной СтН 2-3 ф.к.
- ГБ I-II ст. (ДАД 90-99 мм рт.ст. САД 140-159 мм рт.ст.)

Критерии исключения

- Тяжелая сопутствующая патология
- Постоянный прием БАБ в течение 2 недель до начала исследования.
- Противопоказания к приему БАБ
- Наличие наркотической и алкогольной зависимости
- Аллергические реакции на метопролол и компоненты таблеток в анамнезе.
- Другие состояния или факторы, затрудняющие участие в исследовании.

· Пациенты, принимавшие БАБ, антагонисты кальция, нитраты длительного действия, в течение 2 недель до момента включения в исследование не включались. Другая сопутствующая терапия была допущена в течение исследования.

Оценка эффективности Мт проводилась путем исследования его антиишемической и антигипертензивной активности, динамики диастолической функции ЛЖ, когнитивной функции и тревожно-депрессивных расстройств на фоне терапии.

Антиишемическая активность Мт анализировалась по данным анамнеза, ХМ (оценка количества и продолжительности ишемических эпизодов), нагрузочных проб (наличие ишемических изменений, анализ времени и мощности нагрузки, при которой они появляются, толерантность к ФН). Нами использовался протокол тредмилэргометрии по Bruce, как наиболее популярный экстрем-протокол диагностики коронарной недостаточности. По данным тредмил-теста также оценивался характер пробы (положительная или отрицательная), функциональный класс стенокардии, проявление коронарной недостаточности, толерантность в МЕТ, тип реакции АД на нагрузку и среднее время нагрузки.

Антигипертензивная активность Мт оценивалась путем 24-часовой регистрации АД, которая проводилась автоматическим методом с использованием аппарата Кардиотехника-4000 (ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург), запись начиналась в 9:00 утра. Кратность измерений была каждые 20 минут днем и каждые 30 минут ночью. Оценивалось среднее давление за сутки (САД, ДАД и среднее пульсовое). Кроме того, оценивалось офисное АД утром с помощью ртутного манометра по методу Рива-Рочи.

По современным представлениям диастолическая дисфункция играет ключевую роль в определении переносимости ФН и тяжести проявлений СН [8]. Проводилась двух-, однокамерная в М-режиме и доплеркардиография (ЭХОКГ) трансторакальным доступом с использованием ультразвукового аппарата «Acuson-128 XP/10» (США). Определяли следующие показатели: индексы конечного систолического и диастолического объемов, массу миокарда ЛЖ, его фракцию выброса, скорость открытия, раннего диастолического прикрытия и закрытия передней створки митрального клапана, максимальные скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего (V_a) наполнения [9]. Признаком глобальной ДД ЛЖ считали значения показателя $V_c/V_a < 1$ (соотношение максимальной скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего и позднего наполнения). Мт отменялся за 24 часа до исследования.

Влияние терапии Мт на когнитивную функцию проводилась с помощью скрининговой методики «Краткая шкала оценки психического статуса» («Mini-Mental State Examination»), которая сегодня является наиболее популярной для оценки когнитивной функции и обладает высокой специфичностью [10, 11]. Результат теста получается путем суммиции результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты тес-

та могут иметь следующее значение: 28-30 баллов – нет нарушений когнитивных функций, 24-27 баллов – преддементные когнитивные нарушения, 20-23 балла – деменция легкой степени выраженности, 11-19 баллов – умеренной степени выраженности, 0-10 баллов – тяжелая деменция. При наличии легких нарушений памяти и других когнитивных функций, которые не оказывают существенного влияния на повседневную жизнь, необходимо динамическое наблюдение за пациентом. Приоритетным принципом ведения пациентов с легкими когнитивными расстройствами является профилактика прогрессирования нарушений. С этой целью должны использоваться препараты с нейропротекторным эффектом. Важным является контроль АГ и гиперлипидемии. С другой стороны, жалобы на повышенную забывчивость при отсутствии отклонений от нормы по данным нейропсихологических методов исследования характерны для расстройств тревожно-депрессивного круга. В таких случаях целесообразно внимательное исследование психического статуса и ситуационных проблем, с которыми сталкивается пациент. Опросник Лондонской больницы «Мидлсек» позволяет оценить показатели общеневротической симптоматики и определить актуальное психическое состояние пациентов кардиологического профиля [12]. Нормативная шкала по этой методике следующая: норма свободно-плавающей тревоги составляет 5-8 баллов, фобии 3-5, навязчивости 5-8, соматизации тревоги 3-5, депрессии 3-6 и истерии 5-8 баллов.

Оценка безопасности Мт проводилась с помощью анализа клинических данных, врачебного осмотра, лабораторных исследований (биохимический анализ крови: К, Na, креатинин, АСТ, АЛТ, холестерин общий, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, глюкоза плазмы натощак) и всех вышеизложенных (по оценке эффективности) методик.

Учитывая неконтролируемый характер исследования и количество пациентов, обработка результатов проводилась с помощью парного критерия Вилкоксона. При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группа пациентов состояла из 32 человек (18 мужчин и 14 женщин) в среднем возрасте $59,7 \pm 8,0$ лет (от 43 до 73 лет). ИБС, стабильная СтН III ф.к. была у 8 больных (25,0%), стабильная СтН II ф.к. у 24 больных (75,0%). ИМ в анамнезе был у 8 больных (25,0%). У всех больных была диагностирована, на основании многолетнего наблюдения, умеренная (I-II) эссенциальная гипертензия. Во время замеров АД в сидячем положении колебалось между 140-160/98-109 мм рт. ст. Кроме того, у 4 больных (12,5%) был диагностирован хронический обструктивный бронхит вне обострения. У всех обследуемых отсутствовали проявления застойной хронической сердечной недостаточности. В качестве сопутствующей терапии в индивидуально подобранных дозах принимали: 12 пациентов (37,5%) – гиполипидемическую терапию, 12 пациентов (37,5%) – периодически использовали нитраты короткого действия, 15 (46,9%) – ингибиторы АПФ, 28 (87,5%) – дезагреганты, 5 (15,6%) – гипотиазид, 4 (12,5%) – метаболическую терапию (предуктал, мексикор), 1 (3,125%) – кавинтон и 1 пациент (3,125%) – ранитидин.

К концу лечения средняя доза Мт* составила $93,0 \pm 5,62$ мг в сутки. С одной стороны, в ходе исследования основной причиной снижения дозы явилась брадикардия менее 50 в минуту ($n=12$). С другой стороны, в то же время основной причиной повышения дозы был недостаточный гипотензивный эффект ($n=10$). На фоне терапии Мт не наблюдались нежелательные явления, исключавшие пациентов из исследования.

У 4 больных было отмечено ускользание эффекта подобранной дозы Мт, двум – снова были назначены ИАПФ и пролонгированные нитраты, отмененные на первом визите. У 1 пациентки нивелировалась гипотензия, а одному больному был добавлен амлодипин. В настоящее время доказано, что существует значительная индивидуальная вариабельность величины эффективных доз многих антиангинальных препаратов, в частности БАБ, что связано с особенностями метаболизма у каждого пациента [5].

Субъективное улучшение состояния в результате лечения Мт отметили 25 пациентов (78,2%). Это улучшение заключалось в уменьшении эпизодов повышения АД, повышении толерантности к ФН и уменьшении потребности в приеме нитратов, что соответствует основным эффектам Мт: гипотензивному и антиишемическому.

Анализ влияния Метокарда на ЦНС:

При анализе теста ММР1 до лечения общий показатель по группе составил $28,2 \pm 1,3$ балла, что отражает неизмененный когнитивный фон у пациентов в целом. После терапии показатель составил $29,1 \pm 1,2$ ($P=0,05$), что свидетельствует не только об отсутствии отрицательных влияний, но даже об улучшении когнитивных процессов при приеме М. Эти данные подтверждают результаты еще одного исследования, где было отмечено церебропротективное действие метопролола [13]. Результаты опросника Лондонской больницы «Мидлсек» представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы и рисунка, исходно в целом по группе по сравнению с нормой были увеличены практически все исследуемые показатели: тревога, фобия, соматизация, навязчивости и истерии. После терапии Мт наблюдалось достоверное улучшение показателей свободно-плавающей и фобической тревоги, а также истерии. Безусловно, отчасти это связано с наличием определенного внимания к каждому пациенту, его подробному обследованию, назначению индивидуальной терапии, доверию к доктору. Но нельзя сбрасывать со счетов возможное церебропротективное и вегетостабилизирующее действие Мт. Ведь в экспериментах показано, что именно липофильные БАБ, проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают опосредованное активирующее влияние на вагус [14].

Анализ антиишемического эффекта Метокарда:

По результатам ХМ наблюдалось значимое снижение количества приступов СтН ($c 2,3 \pm 0,6$ в сутки до $1,1 \pm 0,4$, $p < 0,05$) и общей продолжительности эпизодов ишемии ($c 13,0 \pm 3,3$ до $7,4 \pm 6,7$ мин, $p < 0,001$) (Табл.2). По сравнению с исходной ЧСС наблюдалось снижение

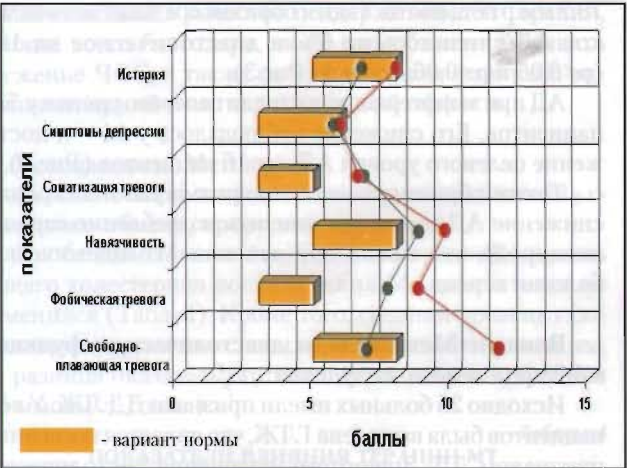
*Сокращения: Мт – Метокард.

Таблица 1

ДИНАМИКА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МЕТОКАРДОМ.

Показатели	Норма	До терапии	После терапии	Достоверность
Свободно-плавающая тревога	5-8	11,4±6,0	6,5±3,9	p=0.05
Фобическая тревога	3-5	8,3±2,9	7,3±2,1	p=0.05
Навязчивость	5-8	9,4±2,2	8,4±1,9	p<0.05
Соматизация тревоги	3-5	6,1±4,2	6,4±2,6	p<0.05
Симптомы депрессии	3-6	5,6±3,3	5,4±2,7	p<0.05
Истерия	5-8	7,9±2,9	6,3±2,3	p=0.05

Рисунок 1. Показатели тревожно-депрессивных расстройств до и на фоне терапии Мт.



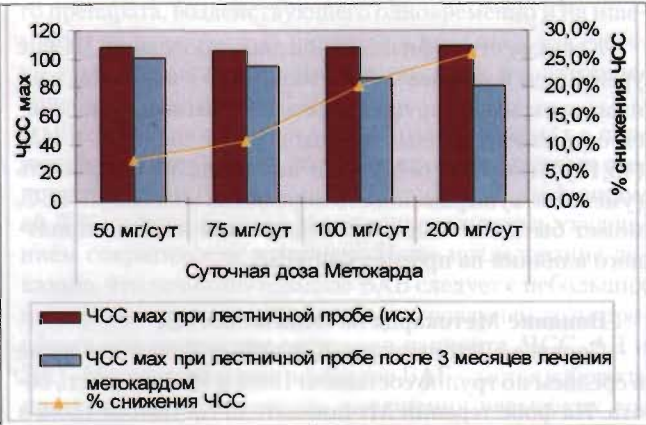
Левая кривая (красный цвет) – значение показателей до терапии (p<0,05)
Правая кривая (зеленый цвет) – значение показателей на фоне терапии (p<0,05)

Обращает на себя внимание наблюдаемый антиаритмический эффект Мт, оценка которого, однако, не входила в задачи исследования. Исходно аритмии (как предсердные, так и желудочковые) в патологическом количестве наблюдались у 17 пациентов (53,1%), после 3-месячной терапии Мт нарушения ритма сохранялись лишь у 6 пациентов (18,8%), что свидетельствует о выраженном антиаритмическом влиянии Мт. Так, например, у 1 пациентки до терапии по ХМ было зарегистрировано 10.066 тыс. (443 в час) желудочковых эктопических комплексов, а после терапии Мт 75 мг/сутки – всего 649 (29 в час).

Влияние Метокарда на ЧСС

Мт показал четкий дозозависимый эффект (Рис.2) и при увеличении суточной дозы ЧСС уменьшалась. Вызываемое БАБ замедление ЧСС значительно уменьшает потребность миокарда в кислороде и является важнейшими механизмами их противоишемического действия. При лечении стабильной СтН обычно стремятся к снижению ЧСС в покое до 55-60 уд/мин. У больных с тяжелой СтН допустимо снижение до уровня ниже 50

Рисунок 2. Динамика максимальной ЧСС при лестничной пробе по данным ХМ.



ЧСС в начале эпизода ишемии на 13±1,4 удара в мин. Пациенты, использующие нитраты короткого действия отметили более редкое их использование (количество принимаемого нитроглицерина или нитросорбида уменьшилось с 3,6 до 2,5 таблеток в неделю).

После проведенного лечения Мт, отмечено снижение функционального класса СтН и увеличение толерантности к ФН (от 6,1±2,1 до 7,26±2,4 МЕТ). Так же увеличилось время проведения пробы (от 6,9±2,3 до 7,5±2,1 минут). По результатам тредмил-теста мощность пороговой ФН увеличилась у 20 из 32 исследуемых (62,5%), у 12 больных (37,5%) она осталась неизменной. Отмечалось увеличение времени до появления депрессии сегмента ST с 6,4±0,4 до 7,7±0,5 мин (на 16,9%) (p<0,001). Пороговая ЧСС снизилась с 129,3±7,3 до 107,3±5,4 (p<0.001). У 14 пациентов (43,8%) тип реакции на нагрузку изменился от гипертонического до нормотонического. (Табл. 2)

ПОКАЗАТЕЛИ АНТИИШЕМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ МЕТОКАРДОМ ПО ДАННЫМ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ И ТРЕДМИЛ-ТЕСТА.

Таблица 2

Показатель	До терапии	После терапии	Достоверность
Количество приступов СтН в сутки	2,3±0,6	1,1±0,4	p<0.05
Общая продолжительность эпизодов ишемии (мин в сутки)	13,0±3,3	7,4±6,7	p<0.001
Толерантность к ФН (МЕТ)	6,1±2,1	7,26±2,4	p<0.05
Продолжительность нагрузки (мин)	6,9±2,3	7,5±2,1	p<0.05
Время до появления депрессии сегмента ST (в мин, по результатам пробы с ФН)	6,4±0,4	7,7±0,5	p<0.05

уд. в мин, но при этом следует избегать появления симптомов, связанных с брадикардией или развития АВ блокады (величина интервала PQ не должна превышать 240 мсек). В случае излишнего замедления ЧСС необходимо уменьшить дозы принимаемого больным метопролола. В нашем исследовании у 12 пациентов пришлось снизить дозу вследствие чрезмерного урежения пульса.

Не менее важна оценка влияния БАБ на ЧСС при повседневной ФН. Она не должна превышать 75% от ЧСС, при которой развивается ишемия миокарда. В нашем исследовании в ходе ХМ на фоне лечения Мт было выявлено, что ЧСС при лестничной пробе снижается в среднем на 7,4 % при суточной дозе в 50 мг, на 10,7 % при суточной дозе 75 мг, на 20,4 % при 100 мг и на 26% при 200 мг.

На фоне терапии Мт показатели циркадного изменения ЧСС снижались, наблюдались более сглаженные физиологические колебания ЧСС. Более выраженный эффект снижения циркадных колебаний ЧСС наблюдался при дозе выше 50 мг/сутки (Табл.3).

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ДОЗЗАВИСИМОГО ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ МЕТОКАРДОМ НА ЦИРКАДНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЧСС.

	Суточная доза Метокарда					
	50 мг		100 мг		200 мг	
	1	2	1	2	1	2
ср. ЧСС дневное исходное	84,5	82,8	84	70	78,5	69
ср. ЧСС ночное исходное	65,3	66	64,2	59,2	61,5	60,5
% снижения исходное	23	20	24	15	22	12

Сокращения: 1 – до терапии Мт, 2 – на фоне терапии Мт.

Как известно, физиологические колебания ЧСС с урежением в ночные часы и значимым учащением ранним утром ассоциируют с параллельным возникновением острых коронарных эпизодов, в том числе ВС и ИМ (15,16). Способность БАБ и, в частности, Мт сглаживать (уменьшать) выраженность циркадных колебаний ЧСС, может быть еще одним из механизмов их благоприятного влияния на прогноз при ИБС.

Влияние Метокарда на показатели АД

Среднее систолическое и диастолическое давление в среднем по группе составило 138,6 и 96,3 мм.рт.ст., соотв. На фоне терапии Мт показатели составили 130,4 и

Рисунок 3. Динамика АД на фоне терапии Метокардом.

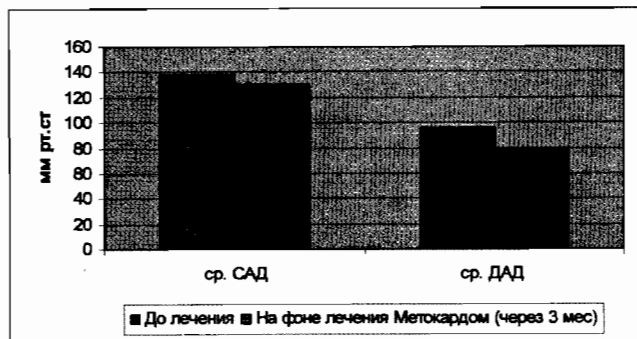
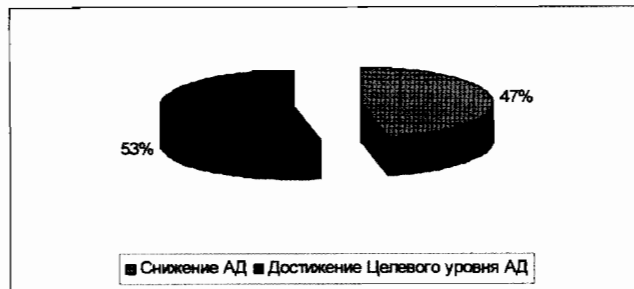


Рисунок 4. Динамика достижения целевого уровня АД на фоне терапии Метокардом.



79,2 мм.рт.ст., соотв. Таким образом среднее систолическое АД снизилось на 6%, а диастолическое на 18% ($p < 0,05$ и $p < 0,06$, соотв.) (Рис.3).

АД при монотерапии достигло целевого уровня у 53% пациентов. Его снижение наблюдалось у 14 – и достижение целевого уровня АД – у 16 пациентов (Рис.4).

Таким образом, замедление ритма работы сердца и снижение АД позволяет снизить потребление сердцем кислорода, что важно при лечении Мт ишемической болезни сердца.

Влияние Метокарда на диастолическую функцию миокарда левого желудочка

Исходно 25 больных имели признаки ДД ЛЖ. У всех пациентов была выявлена ГЛЖ, что является косвенным признаком ДД. Значимого ухудшения систолической функции ЛЖ [17] ни у кого выявлено не было, однако наблюдалась умеренная гипертрофия и дилатация ЛЖ, выраженные примерно в одинаковой степени. Наблюдалось уменьшение скорости раннего диастолического прикрытия передней створки митрального клапана.

Под влиянием 3-х месячной терапии Мт размеры камер и сократимость миокарда достоверно не изменились. Однако, наблюдалось некоторое улучшение структуры диастолического наполнения ЛЖ. У ряда пациентов отмечена тенденция к трансформации гипертрофического и рестриктивного спектра диастолического наполнения ЛЖ в нормальный. Наблюдалось одновременное снижение жесткости ЛЖ и увеличение V_E (максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения) и разгрузка ЛП со снижением V_a (максимальной скорости трансмитрального кровотока в фазу позднего наполнения), увеличение индекса конечного диастолического объема и тенденция к снижению индекса конечного систолического объема. При этом улучшение ДД ЛЖ коррелировало со степенью снижения ЧСС и увеличения толерантности к ФН. Несмотря на то, что полученные данные статистически недостоверны, можно говорить о том, что Мт за счет снижения ЧСС увеличивает время перфузии в период диастолы, что может улучшать диастолическое заполнение, кровоснабжение, а, следовательно, и функцию ЛЖ. Удлинение диастолы создает условия для полного завершения процессов активной релаксации (исходно замедленных) к моменту систолы ЛП. Все это способствует гемодинамической разгрузке ЛП, восстановлению «диастолического резерва» (предсердной подкачки) и повышению толерантности к ФН. Однако нельзя не учитывать тот факт, что значительное замедление ЧСС может увели-

чить напряжение стенки ЛЖ в диастолу с соответствующим повышением потребности миокарда в кислороде [6]. Также не следует забывать, что доплеровские индексы транзитного диастолического потока весьма неспецифичны, косвенны, поскольку параметры, характеризующие наполнение ЛЖ находятся под контролем целого множества детерминант, иногда даже отмечается эффект псевдонормализации [17]. Поэтому некоторое улучшение показателей ДД в нашем исследовании мы должны интерпретировать прежде всего как следствие проявления антиишемических свойств Мт.

Таким образом, БАБ не потеряли своей актуальности в лечении ДД, однако, должны рассматриваться уже исключительно в качестве поддерживающей терапии, прежде всего благодаря своей способности вызывать урежение ЧСС, а также оказывать гипотензивный, антиишемический и антиаритмический эффекты.

Безопасность Метокарда

(влияние Мт на липидный спектр, на показатели углеводного обмена, проводимость и т.д.):

Необходимо также отметить, что средний уровень общего холестерина после лечения Мт практически не изменился (Табл. 4). Кроме того, средний уровень глюкозы крови несколько снизился в сравнении с исходным, но разница оказалась статистически незначимой (5,8 и 5,5 ммоль/л, соотв.).

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ МТ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН.

Показатель (ммоль/л) плазмы крови	До терапии	На фоне терапии ($p > 0.05$)
Общий холестерин	$6,70 \pm 1,85$	$7,32 \pm 2,42$
ЛПНП	$4,27 \pm 0,35$	$4,38 \pm 0,35$
ЛПВП	$2,09 \pm 0,83$	$1,87 \pm 0,91$
триглицериды	$2,89 \pm 0,17$	$2,89 \pm 0,23$

ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПВП – липопротеины высокой плотности

Полученные нами данные свидетельствуют, по-видимому, о том, что Мт, являющийся БАБ с достаточно высоким уровнем селективности, не обладает отрицательным воздействием на углеводный и липидный обмен. О том, что селективные БАБ не оказывают существенного отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен сообщают и другие авторы [18, 19]. Следует также отметить, что по полученным нами данным, длительный приём Мт не нарушал синоатриальную, атриовентрикулярную проводимости и не оказывал значимого влияния на процессы деполяризации и реполяризации миокарда. Об этом свидетельствует отсутствие достоверного увеличения ЭКГ интервалов: PQ, QRS, QT.

Резюме:

При отсутствии противопоказаний, БАБ считаются препаратами первого выбора для лечения стабильной СтН [6]. Применительно к АГ широкое использование БАБ началось позднее, чем при ИБС. Тем не менее, сегодня БАБ – один из основных классов антигипертензивных средств и, более того, с точки зрения влияния на жесткие конечные точки, наряду с диуретиками, он яв-

ляется наиболее изученным классом препаратов с доказанными протективными свойствами и рассматривается как препарат первого ряда в терапии этого заболевания [20]. Предпочтение как при лечении ИБС, так и при лечении АГ должно отдаваться липофильным БАБ без внутренней симпатомиметической активности, а также соединениям с большой продолжительностью действия, за счет которой обеспечивается более надежная антиишемическая защита в течение суток. Одним из таких препаратов является Мт, эффективность которого была отдельно доказана для пациентов с АГ и для пациентов с ИБС. Так, было отмечено, что как обычная форма препарата Мт, так и таблетки пролонгированного действия Мт ретард, оказывают выраженное гипотензивное и противоишемическое действие. По данным многочисленных исследований Мт и Мт ретард нормализует АД более чем у 50% пациентов. Так в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев у 40 пациентов со СтН, Мт уже в течение первой недели терапии снизил число приступов СтН с 14 до 6,3, а количество принимаемых при необходимости таблеток нитроглицерина уменьшилось с 9,6 до 4,5 [21, 22].

В нашей работе мы ставили перед собой задачу доказать эффективность Мт при сочетании АГ и ИБС. И, действительно, на фоне терапии Мт наблюдалось уменьшение частоты приступов СтН, количества применяемых таблеток нитроглицерина, повышение толерантности к ФН, увеличение объема ФН, уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда, а также субъективное улучшение общего состояния. Все это позволяет оценить препарат Мт как эффективное антиангинальное средство. У этих же пациентов отмечалось снижение АД, что существенно коррелировало имеющуюся АГ. Ведь не секрет, что у большинства пациентов с ИБС одновременно имеет место АГ, и назначение одного препарата, воздействующего одновременно и на ишемию и на гипертензию, является идеальным, как с точки зрения комплаентности больного, так и с патогенетической точки зрения [23].

Достижение оптимальной В-адреноблокады (т.е. снижение ЧСС в покое до 50-60 в минуту) у больных стенокардией с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ на фоне лечения Мт не сопровождалось ухудшением сократимости миокарда. Наше исследование доказало, что начинать терапию БАБ следует с небольших или средних доз с последующим титрованием дозы препарата под контролем состояния пациента, ЧСС, АД и ЭКГ. Многих побочных эффектов БАБ удается избежать при условии «стартового» назначения невысоких доз препаратов, постоянной титрации дозы препарата, регулярном контроле за состоянием пациента.

Основные ограничения в использовании БАБ при лечении АГ связаны с опасениями развития негативных метаболических эффектов, однако риск развития побочных эффектов при назначении селективных БАБ минимален. За 3 месяца терапии Мт ни у кого из пациентов не развились негативные метаболические эффекты: не увеличились инсулинрезистентность и выросли или появились проатерогенные сдвиги липидного спектра.

Однако, обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании через 1-3 месяца терапии более 30% пациентов отметили снижение гипотензивного и анти-

ишемического эффекта препарата. Возможно, это связано с адаптацией организма, β -адренорецепторов, а возможно, с определенной фармакокинетикой препарата. В любом случае в задачи нашего исследования не входило сопоставление ранней и долгосрочной эффективности препарата. Вероятно, потребуются другие исследования по изучению длительной эффективности подобранной дозы Мт.

Положительное влияние БАБ на течение заболевания и прогноз у больных ИБС не вызывает сомнений, поэтому задача врачей состоит в более широком их применении. Индивидуально подобранные дозы препаратов обеспечат выраженный антиангинальный, антиишемический, гипотензивный и антиаритмические эффекты, как было показано в нашем исследовании.

ВЫВОДЫ

1. Метокард – эффективный антиишемический, гипотензивный и антиаритмический препарат.
2. Средняя максимально переносимая эффективная доза Метокарда составляет $93,0 \pm 5,62$ мг в сутки.
3. Терапия Метокардом обладает положительным влиянием на когнитивные функции и психоэмоциональное состояние пациентов.
4. Терапия Метокардом в большинстве случаев позволяет добиться целевого уровня АД и снижает суточные циркадные колебания ЧСС.
5. Применение Метокарда относительно безопасно. Он не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен, не обладает отрицательным влиянием на диастолическую функцию левого желудочка.

Литература

1. Э.Р.Бернгардт. Функция эндотелия у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом при лечении блокаторами бетаадренергических рецепторов. Канд. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. СПб, 2002.
2. Либов И. А., Иткин Д. А. Могут ли бета-блокаторы способствовать замедлению атеросклеротического процесса при совместном применении со статинами?. Лечащий врач. – 2002. № 9.
3. Ю.А.Карнов. Бета-блокаторы в лечении и профилактике ишемической болезни сердца. Сердце. – 2005. – №1 (19). – С. 32.
4. Prakash C et al. Metoprolol CR/XL Safe, Effective for Heart Failure in Diabetics. Am Heart J 2005;149:159-167.
5. Takashi Ohnui. Love those ACE's. Neurology 2004; 63: 1145, 1324-1325.
6. С.Р.Гиляревский. Современные алгоритмы лечения стабильной стенокардии. Сердце. – 2005. – №1 (19). – С.12.
7. Garlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364:1684-9.
8. Yuasa F., Sumimoto T., Takeuchi M. et al. Effects of left ventricular diastolic dysfunction on exercise capacity three to six weeks after acute myocardial infarction in men. Am.L.Cardiol 1995; 75: 14-17.
9. Feigenbaum H. Echocardiography. 5-th Ed. Philadelphia 1994; 695.
10. Folstein MF, Folstein, SE and McHugh PR (1975) Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician.//Journal of Psychiatric Research, 12: 189-198.
11. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS and Folstein MF (1993) Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. JAMA, 18: 2386-2391.
12. Е.А.Никитина. Динамика физического, психического состояния и клинических показателей больных ожирением в процессе реабилитационных программ. Автореферат канд. Дисс. СПб, 2005.
13. Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Ефимова Н.Ю., Семке Г.В., Ефимова И.Ю. Гипотензивная эффективность и церебротропное влияние бета-блокатора метопролола.//Российский кардиологический журнал. – 2005. – №1.
14. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные бетаадреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений.//Сердце. – 2004. – №3 (3). – С.130-133.
15. Э.В.Кулешова. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца.//Вестник аритмологии. – №13, – С.12-15.
16. ISIS-2 collaborative group. (Second International Study of Infarct Survival). Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial.//Eur Heart J 1992;13:594-8
17. Ю.Н. Беленков, А.Г.Овчинников. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую.//Сердечная недостаточность. – 2004. – №4 (5). – С.116-121.
18. Мартынов А.П., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. с соавт. Влияние антигипертензивных препаратов на метаболизм липидов. //Клиническая медицина. – №8. – 2001. с. 8-11.
19. Maitland – van der Zee A.H., Klingel O.H., Kloosterman J.M. The association between antihypertensive drug therapies and plasma lipid levels in the general population. //J Hum Hypertens 2001; 5(10): 701-705.
20. А.О. Конради, Э.Р. Бернгардт, Е.Н. Смирнова. Бета-адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия. //Артериальная гипертензия. – 2005. – №1 (11). – С.13.
21. Обрезан А.Г. Применение блокаторов β -адренорецепторов при сердечно-сосудистых заболеваниях // Terra Medica. – 2001. – № 4 (24). – С. 3-6.
22. Бета-адреноблокаторы: рациональный выбор для эффективного лечения // Фарм-индекс; приложение для практикующего врача // выпуск 3. СПб. – «Фарос». – 2000. – 24 с. The Merck Manual of diagnosis and therapy (seventeenth edition) // Ed. by M.H. Beers and R. Berkow. – USA, Philadelphia, Pennsylvania: National Publishing Company. – 1999. – 2833 p.
23. Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / Ed. E.Braunwald. – 4th ed. - Philadelphia.: Saunders. – 1992. – 1874, XI.IV p.