УДК 616.12-008.64-036.12-085.22:[612.172.2+612.216]

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МЕТОПРОЛОЛОМ СУКЦИНАТОМ НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ I ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Трегубов Виталий Германович

Кардиологическое отделение МУЗ городской больницы № 2 «КМЛДО», Россия

Самородская Наталья Анатольевна
Кардиологический центр МУЗ городской больницы № 2 «КМЛДО», Россия

Веселенко Марина Игоревна
МУЗ городской больницы № 2 «КМЛДО», Россия

Спирина Ксения Сергеевна
Кардиологическое отделение МУЗ городской больницы № 2 «КМЛДО», Россия

Рутенко Светлана Владимировна
Кардиологическое отделение МУЗ городской больницы № 2 «КМЛДО», Россия

Кумачёва Екатерина Сергеевна
Кардиологическое отделение МУЗ городской больницы № 2 «КМЛДО», Россия

В статье продемонстрировано, что монотерапия метопролола сукцинатом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса на фоне гипертонической болезни I-II стадии в течение 6 месяцев достоверно не повлияла на структурное состояние миокарда и толерантность к физическим нагрузкам, умеренно улучшила диастолическую функцию левого желудочка. При этом изменение регуляторно-адаптивных возможностей носит разнонаправленный характер двух наиболее значимых параметров сердечно-дыхательного синхронизма: уменьшение диапазона синхронизации свидетельствовало об ухудшении регуляторно-адаптивного статуса, уменьшение длительности развития диапазона синхронизации на минимальной и максимальной границах - об его улучшении.

Ключевые слова: ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИННАТ, СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНЫЙ СИНХРОНИЗМ, РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС.

UDC 616.12-008.64-036.12-085.22:[612.172.2+612.216]

THE EFFECT OF METOPROLOL SUCCINATE THERAPY ON STATEDLY ADAPTIVE STATUS IN PATIENTS WITH THE I ST FUNCTIONAL CLASS CHRONIC CARDIAC FAILURE

Tregubov Vitalii Germanovich

Cardiologic branch of City Hospital # 2 (KMMDA),

Samorodskaya Natalia Anatolievna
Cardiologic branch of City Hospital # 2 (KMMDA),

Veselenko Marina Igorevna
City Hospital # 2 (KMMDA

Spirina Ksenia Sergeevna
Cardiologic branch of City Hospital # 2 (KMMDA),

Rutenko Svetlana Vladimirovna

Cardiologic branch of City Hospital # 2 (KMMDA),

Kumacheva Ekaterina Sergeevna
Cardiological branch of city hospital № 2, Kuban State Medical University Hospital Therapy Chair, Russia

Monotherapy with metoprolol succinate in patients with chronic cardiac failures of the 1-st functional class complicated with hypertension of the 1-st and 2-nd stage during 6 months hasn't reliable effect on myocard structure ant toleranty to physical loadings. In the same time the monotherapy has moderately improved the diagnostic function of the left heart ventricle. The change of regulatory – adaptive abilities has different directed character of the 2 main parameters of cardio-respiratory mechanism: the decreasing of synchronism diapazone has shown the aggravate of regulative-adaptive status, the decreasing of duration of synchronization diapazone on minimal and maximal limits – about its improvements.

Key words: CHRONIC CARDIAK FAILURE, METOPROLOL SUCCINATE, CARDIO-RESPIRATORY SYNCHRONISM, STATEDLY ADAPTIVE STATUS.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остаётся наиболее распространенным, тяжёлым и прогностически неблагоприятным следствием различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным эпидемиологических исследований последних 5 лет в России насчитывалось 8,1 млн. человек с симптомами ХСН, из которых 3,4 млн. имели наиболее тяжелые, III и IV функциональные классы (ФК), у 4/5 пациентов ХСН ассоциировалась с гипертонической болезнью, у 2/3 – с ишемической болезнью сердца [1]. В 2003 году декомпенсация ХСН послужила причиной госпитализаций почти каждого второго больного (49%) [2]; более чем у 55% пациентов с клинически выраженной ХСН была нормальной сократимость миокарда - фракция выброса левого желудочка более 50%. Однолетняя смертность людей с выраженной ХСН достигает 26–29%, то есть за один год в России умирает от 880 до 986 тысяч таких пациентов [3, 4].

Предотвращение развития, устранение симптомов, замедление прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни, уменьшение госпитализаций и улучшение прогноза – основные цели медикаментозной терапии ХСН [5]. Для лечения пациентов с ХСН I-II ФК рекомендуются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, но проявления гиперсимпатикотонии часто требуют назначения бета-адреноблокаторов (β-АБ) [6]. Показано, что с равным успехом, в отношении прогноза заболевания, лечение можно начинать с ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или с β-АБ [7].

β-АБ - препараты первой линии в лечении ХСН, угнетающие симпатоадреналовую систему, хроническая гиперактивация которой определяет плохой прогноз (класс рекомендаций I, степень доказанности А) [8]. Известно, что β-АБ уменьшают ремоделирование сердца, оказывают кардиопротективное действие, замедляют прогрессирование ХСН, снижают число госпитализаций [9, 10]. В более 30 многоцентровых исследованиях доказа-

на способность β-АБ снижать смертность больных с декомпенсацией ХСН на 29%, как правило, при добавлении к лечению АПФ [11, 12]. Существуют данные о том, что более 20% пациентов с ХСН не могут даже начать приём β-АБ из-за ухудшения их клинического состояния [13]. В литературе отсутствуют сведения о влиянии монотерапии β-АБ на регуляторно-адаптивный статус пациентов с ХСН.

Очевидно, что медикаментозная терапия ХСН требует достаточно чувствительных и специфичных методов контроля эффективности и безопасности, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования и функциональное состояние организма - его способность к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг – это, в первую очередь, многоуровневая реакция вегетативной нервной системы, при оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи с окружающей средой. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечную и дыхательную. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [14].

Методика исследования

В исследовании участвовали 51 пациент с ХСН I ФК на фоне гипертонической болезни I–II стадии, в том числе - 21 женщина и 30 мужчин, возраст которых составил 52,6±1,4 года. Всем пациентам назначался метопролола сукцинат замедленного высвобождения (беталок ЗОК фирмы «AstraZeneca», Швеция) в дозе 78,1±5,7 мг/сутки. Эффективность этого β-

АБ при лечении ХСН ранее убедительно доказана в исследовании MERIT–HF, в котором общая смертность снизилась на 34% [15]. Исходно и через 6 месяцев монотерапии метопролола сукцинатом выполнялись тредмилометрия - на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузок по 3 минуты каждая для оценки толерантности к физической нагрузке (двойное произведение, максимальная нагрузка), выявления скрытой коронарной недостаточности (динамика сегмента ST в стандартных ЭКГ-позициях); эхокардиография (ЭХОКГ) на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония), датчиком 3,25 МГц в стандартных ЭХОКГ-позициях – для определения структурного и функционального состояния миокарда; тест шестиминутной ходьбы по стандартному протоколу - для оценки ФК ХСН; для оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса проводилась проба СДС – на системе для определения СДС у человека (Покровский В.М. и др., Россия, патент № 86860, 2009 г.), заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений, при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора, когда каждому дыхательному циклу соответствует одно сердечное сокращение. Анализировались исходная частота сердечных сокращений (ЧСС), минимальная и максимальная границы диапазона синхрониезации, диапазон синхронизации, длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета анализа Microsoft Excel 2000 с применением алгоритма непрямых разностей по Монцевичюте-Эрингене, расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия являлись достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне монотерапии метопролола сукцинатом дос-

товерно уменьшались исходная ЧСС (на 13%), минимальная граница диапазона (на 9,9%), максимальная граница диапазона (на 10,9%), диапазон синхронизации (на 18%), длительность развития СДС на минимальной (на 24%) и максимальной (на 27,9%) границах (таблица 1).

Таблица 1 - Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса (M±m)

Параметры СДС	**До начала терапии**	**Через 6 месяцев терапии**
Исходная ЧСС (в 1 минуту)	78,5±2,3	68,3±1,9**
Минимальная граница диапазона (кардиоциклы)	77±2,1	69,4±2**
Максимальная граница диапазона (кардиоциклы)	84,8±2,3	75,6±2,2**
Диапазон синхронизации (кардиоциклы)	8,8±0,4	7,2±0,6*
Длительность развития СДС на минимальной границе (кардиоциклы)	18,8±2,2	14,3±1,2*
Длительность развития СДС на максимальной границе (кардиоциклы)	25,4±2,1	18,3±1,8**

Примечание: *p<0,05; **p<0,01

Согласно результатам проведенной ЭХОКГ в динамике на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно увеличивались скорость трансмитрального диастолического потока E (VE) (на 9,4%), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E/A (на 11,1%), уменьшались скорость трансмитрального диастолического потока A (VA) (на 7,3%), время изоволюметрического расслабления (IVRT) (на 7,9%); достоверно не изменялись конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT) (таблица 2).

Таблица 2 - Параметры эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса (M±m)

Параметры ЭХОКГ	**До начала терапии**	**Через 6 месяцев терапии**
КДР (мм)	48,7±0,6	48,4±0,7
ЗСЛЖ (мм)	10±0,2	9,6±0,2
МЖП (мм)	11,2±0,2	10,7±0,2
ФВЛЖ (мм)	63,4±1,2	63,4±0,8
ЛП (мм)	39,1±0,5	38,7±0,7
VE (см/с)	57,6±1,8	64,1±2,9*
VA (см/с)	70,3±1,8	65,1±1,6*
E/A	0,8±0,04	0,9±0,05**
DT (мс)	166,2±8	171±3,3
IVRT (мс)	93,5±2,6	86,1±2,1*

Примечание: *p<0,05; **p<0,01

В соответствии с данными тредмилометрии на фоне монотерапии метопролола сукцинатом двойное произведение и максимальная нагрузка достоверно не изменялись (таблица 3).

Таблица 3 - Параметры тредмилометрии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса (M±m)

Параметры тредмилометрии	**До начала терапии**	**Через 6 месяцев терапии**
Двойное произведение	292,2±10,7	282,3±9,8
Максимальная нагрузка (METs)	10,0±0,3	10,2±0,5

Известно, что уменьшение ширины диапазона СДС и увеличение длительности его развития свидетельствует о снижении регуляторно-адаптивных возможностей [16]. Результаты нашего исследования показали, что монотерапия метопролола сукцинатом у пациентов с ХСН I ФК на фоне гипертонической болезни I-II стадии в течение 6 месяцев достоверно не повлияла на структурное состояние миокарда и толерантность к физическим нагрузкам, умеренно улучшила диастолическую функцию ЛЖ. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей выявила разнонаправлен-

ный результат двух наиболее значимых параметров СДС: уменьшение диапазона синхронизации свидетельствовало об ухудшении регуляторно-адаптивного статуса, уменьшение длительности развития диапазона синхронизации на минимальной и максимальной границах - об его улучшении.

Выводы. Зная о том, что у больных с гипертонической болезнью без ишемической болезни сердца и перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе улучшение прогноза зависит от снижения артериального давления самого по себе [17], мы считаем возможным согласиться с мнением других авторов [18] - β-АБ могут не являются оптимальным средством начальной терапии ХСН у пациентов с гипертонической болезнью I-II стадии.

Литература

1. *Агеев Ф.Т.* Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН) / *Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю.* и др. // Журнал Сердечная недостаточность.- 2004.- № 1.- С.- 4–7.
2. *Cleland J.G.* The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / *Cleland J.G., Swedberg K., Follath F.* et al. // Eur. Heart J.- 2003.- № 24.- P.- 442–463.
3. *Мареев В.Ю.* Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН / *Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н.* // Журнал Сердечная недостаточность.- 2006.- № 7.- С.-164–171.
4. *Owan T.E.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / *Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M.* et al. // N. Engl. J. Med.- 2006.- № 355.- P.- 251–259.
5. *Мареев В.Ю.* Национальные клинические рекомендации / *Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П.* и др. // Диагностика и лечение сердечной недостаточности. 2008.- С. 162–163.
6. *Мареев В.Ю.* Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) / Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. // Журнал Сердечная недостаточность.- 2007.- № 1.- С.- 4-41.
7. *Willenheimer R.* Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as comparrd with the opposite sequence / Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. // circulation.- 2005.- № 112.- P.- 2426-2435.
8. *Cohn J.N.* Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure / Cohn J.N., Levine T.B., Olivari MT et al. // N. Engl. J. Med.- 1984.- № 311.- P.- 819–823.
9. *Packer M.* Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure / Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. // N. Engl. J. Med.- 1996.- № 334.- P.- 1349–1355.
10. Randomised, placebo–controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia // New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Lancet.- 1997.- № 349.- P.-375–380.
11. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.- 2005.- № 26.- P. 2472.
12. HFSA 2006. Comprehensive Heart Failure Practice Guideline // J. of Cardiac Failure.- 2006.- № 12.- P. 22.
13. *Bristow M.R.* ß-Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // Circulation.– 2000.- № 101.- P.- 558-569.
14. *Покровский В.М.* Формирование ритма сердца в организме человека и животных.- 2007.- С. 61-71.
15. MERIT–HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trialin Congestive Heart Failure (MERIT–HF) // Lancet.- 1999.- № 353. P.- 2001–2007.
16. *Покровский В.М.* Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / *По-*

кровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и др. // Журнал Успехи физиологических наук.- 2003.- № 3.- С.- 68-77.

17. *Law M.R.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / *Law M.R., Morris J.K., Wald N.J.* // B.M.J.- 2009.- № 338.- P. 1665.

18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of hypertension in adults in primary care // NICE clinical guideline 34. London; NICE, Jun 2006.