

УДК 615.22.03:616.127-005.4.036.8

**А.Т. Тепляков, М.Л. Дьякова, А.В. Кузнецова, Р.С. Карпов,
Т.А. Степачева, С.Н. Шилов**

АНТИИШЕМИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРА БЕТАЛОК ЗОК У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ СЕРДЦА

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Томск

Обследован 41 больной (в возрасте 41-75 лет) со стенокардией напряжения II-III ФК, ассоциированной с постинфарктной дисфункцией сердца, с использованием мониторингирования ЭКГ, эхокардиографий, парных велоэргометров и ОЭКТ миокарда с ^{199}Tl . Беталок ЗОК назначали 1 раз в сутки в дозе 12,5-100 мг. Хорошая антиангинальная эффективность отмечена в 62% случаев: обеспечено снижение частоты и тяжести стенокардии на 68,8%, уменьшение суточной потребности в нитроглицерине на 69,2%, повышение физической толерантности на 19%. Установлен явный гипотензивный эффект у больных с наличием в исходном состоянии артериальной гипертензии. Побочные эффекты регистрировались у 1 (2,4%) больного, проявлялись синусовой брадикардией до 40 в минуту. Сделан вывод, что Беталок ЗОК (метопролол сукцинат) является эффективным и безопасным антиангинальным средством, хорошо корригирующим умеренно повышенное АД.

Ключевые слова: стенокардия стабильная, постинфарктная дисфункция сердца, артериальная гипертензия, селективный β -адреноблокатор Беталок ЗОК

Повышение интереса к использованию β -адреноблокаторов в широкой клинической практике обусловлено тем, что они со времени их внедрения в 60-х годах прошлого столетия доказали свою эффективность и безопасность длительного использования с целью предотвращения сердечно-сосудистой смертности [1, 3, 7, 8, 11, 12]. Убедительно доказан хороший терапевтический эффект β -адреноблокаторов в популяции больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), ассоциированный с незначительной или умеренно выраженной сердечной недостаточностью, желудочковыми тахикардиями: уменьшается частота повторных ИМ и риск опасности внезапной сердечной смертности [1, 7, 8, 11, 12].

Блокада β -адренорецепторов замедляет развитие и прогрессирование внутрисердечного ремоделирования. Применение β -адреноблокаторов позволяет добиться уменьшения гипертрофии миокарда [14], улучшения диастолической и систолической функции сердца [15], снижения риска смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности (CIBIS II). Известно, что в ранней фазе своего действия β -адреноблокаторы за счет отрицательного инотропного действия могут незначительно снижать выброс. Однако при этом как за счет уменьшения сократимости, так и за

счет уменьшения ЧСС и токсического влияния катехоламинов β -адреноблокаторы экономят кислород. Это позволяет включиться в активный сократительный процесс кардиомиоцитам, находящимся в зоне гибернированного миокарда. В итоге зона сократительного миокарда увеличивается, и за счет этого сердечный выброс начинает расти.

β -блокаторы нового поколения (в частности, метопролол сукцинат — Беталок ЗОК), обладающие высокой кардиоселективностью к β_1 -адренорецепторам и дополнительными фармакодинамическими свойствами, имеют преимущества перед препаратами первого поколения, в том числе большую продолжительность периода полувыведения, высокую биодоступность, меньшую вероятность развития побочных эффектов в виде бронхообструктивного синдрома у больных хроническими бронхообструктивными заболеваниями легких, обострения вазоспастического синдрома при стенозирующем периферическом атеросклерозе, нарушения гликогенолиза у больных сахарным диабетом 2-го типа, вызванных высокой степенью блокады β_2 -адренорецепторов [4, 6, 9].

Новым шагом на пути оптимизации антиишемической и гипотензивной терапии является использование суперселективных β -адреноблокаторов нового поколения пролонгированного

действия, которые при своей хорошей переносимости способны поддерживать стабильную концентрацию препарата в крови как в условиях физиологического покоя, так и при физической нагрузке в течение 24 ч после однократного приема [3, 9].

К таким препаратам относится Беталок ЗОК (метопролола сукцинат, фирмы «Astra Zeneca», Швеция) пролонгированный кардиоселективный β_1 -адреноблокатор [5, 13]. Показаны хорошая переносимость, антигипертензивная и антиишемическая эффективность метопролола сукцината, а также его способность вызывать регресс клинической симптоматики у больных, перенесших ИМ [2, 4, 5, 10, 13].

Цель исследования — оценить антиишемическую и гемодинамическую эффективность, безопасность 8-недельного курсового применения пролонгированного β_1 -адреноблокатора Беталок ЗОК для коррекции и вторичной профилактики ишемической и постинфарктной дисфункции сердца.

Материал и методы

Проведено открытое клинически контролируемое 8-недельное проспективное исследование влияния Беталок ЗОК (фирма «Astra Zeneca», Швеция) на клиническое течение ИБС и состояние гемодинамики у 41 больного со стабильной стенокардией, ассоциированной с постинфарктной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). В исследование включены лица мужского и женского пола, в возрасте 41-75 лет (в среднем $53,9 \pm 1,2$ года). Стенокардия I ФК диагностирована у 1 пациента, II ФК — у 13 пациентов, III ФК — у 28. Длительность ИБС колебалась от 6 мес. до 10 лет. Все пациенты перенесли ИМ давностью в среднем $72,5 \pm 8,7$ мес. У большинства (83%) больных ИБС сопутствовала мягкая или умеренная артериальная гипертензия (АГ). В 11 случаях ИБС ассоциировалась с инсулиннезависимым сахарным диабетом 2-го типа (Таблица 1).

До начала курсового назначения Беталок ЗОК больные пользовались нитропрепаратами, ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция пролонгированного действия. За 5 дней до назначения Беталок ЗОК все препараты отменялись, за исключением сублингвального или ингаляционного приема нитроглицерина для купирования приступов стенокардии.

Эффективность и безопасность приема таблеток Беталок ЗОК во время острых лекарственных тестов оценивали путем последовательного назначения каждому пациенту трех доз препарата — 12,5, 25, 50 мг, при необходимости дозу увеличивали. В условиях проведения парных велоэргометров учитывали самочувствие пациентов,

уровень физической толерантности, наличие и степень выраженности ишемических изменений сегмента ST по данным мониторингирования ЭКГ, гемодинамические параметры.

По результатам 8-недельной курсовой терапии Беталок ЗОК его антиишемический и антигипертензивные эффекты, а также индивидуальную переносимость оценивали по динамике клинических проявлений коронарной недостаточности: по изменению суточной частоты стенокардии и ее тяжести, суточной потребности в нитроглицерине, физической толерантности, изменению параметров системной и внутрисердечной гемодинамики, показателей перфузии миокарда ЛЖ. Клинические проявления стенокардии пациенты регистрировали ежедневно в дневниках самонаблюдения. Также проводили оценку качества жизни с помощью Миннесотского опросника. Особое внимание уделяли оценке побочных эффектов.

Таблица 1
Клиническая и ангиологическая характеристика обследованных больных

Показатель	Абс. (n=41)	%
Возраст, годы	53,9±1,23	
Длительность ИБС, мес.	70,7±8,7	
Стенокардия напряжения:		
I ФК	1	2,4
II ФК	13	31,7
III ФК	27	65,9
Перенесенный ИМ:		
Q-ИМ	24	58,5
ИМ без зубца Q	10	24,4
Гипертензивная болезнь:		
I ст	17	40,5
II ст	17	42,9
ФК ХСН (по NYHA):		
I ФК	2	4,9
II ФК	31	75,6
III ФК	8	19,5
Сахарный диабет 2-го типа	10	24,4
Курение	23	54,8
Индекс Кеттле, кг/м ²	27±0,5	
Коронаро-ангиологические данные		
Стеноз КА > 70%:		
однососудистое поражение	8	19,5
двухсосудистое поражение	20	48,8
трехсосудистое поражение	13	31,7
Ранее перенесенное вмешательство:		
МКШ	2	4,9
АКШ	19	46,3
БАП и стентирование	8	19,5

Примечание. ФК — функциональный класс; ИМ — инфаркт миокарда; КА — коронарная артерия, МКШ — маммарокоронарное шунтирование; АКШ — аортокоронарное шунтирование; БАП — баллонная ангиопластика.

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) определялась велоэргометрически с анализом динамики прироста работоспособности тестируемых в исходном состоянии и через 8 недель курсовой терапии Беталок ЗОК.

Оценку состояния перфузии миокарда ЛЖ проводили с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (ОЭКТ) с ^{199}Tl . Определяли стабильные дефекты перфузии, обусловленные в основном рубцовыми изменениями после перенесенного ИМ, и ишемические дефекты перфузии, связанные с обратимой ишемией миокарда (прежде всего с наличием зон гибернированного миокарда). Структурно-функциональное состояние сердца оценивалось посредством ультразвукового исследования. Определяли размеры — конечный систолический (КСР) и конечный диастолический (КДР) и состояние насосной функции — по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Эхо-КГ выполняли исходно до начала исследования и после 8-недельной курсовой терапии Беталок ЗОК. Во всех случаях диагноз верифицировался с помощью селективной коронароангиографии и левой рентгеноконтрастной вентрикулографии.

При проведении исследований всегда имелось информированное согласие больных, при этом не были нарушены этические нормы проводившихся клинико-инструментальных и функциональных исследований.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета программ Statistica® for Windows v. 6,0 (Statsoft, Inc., США). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента, парному критерию Вилкоксона. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У большинства пациентов антиангинальный эффект Беталок ЗОК был достигнут при назначении препарата в дозе 25 мг/сут (15 пациентов) или 50 мг/сут (14 пациентов). В 5 случаях эффективная доза препарата составила 12,5 мг/сут. У 6 больных потребовалось увеличение дозы до 100 мг/сут и у одного — до 150 мг/сут.

Антиишемический эффект при внутреннем приеме Беталок ЗОК проявился явным уменьшением тяжести и суточной частоты стенокардии на 68,75%, суточная потребность в нитроглицерине сократилась на 69,2%. Улучшению клинического состояния способствовал прирост физической толерантности на 19% (Таблица 2, рис. 1).

Интегральный показатель функционального состояния сердечно-сосудистой системы — уровень потребления кислорода. Основной фактор жизнеобеспечения — обеспечение адекватного физическому напряжению потребления кислоро-

да. Фактором, ограничивающим рост потребления кислорода при нагрузках, является функциональная неполноценность сердечно-сосудистой системы. Для практической оценки физической работоспособности применяется показатель двойного произведения или индекс Робинсона ($\text{ДП} = \text{АДс} \times \text{ЧСС}$ при нагрузке/100), который тесно коррелирует с потреблением кислорода и величиной максимальной работы сердца. В нашем исследовании на фоне 8-недельной курсовой терапии Беталок ЗОК имелось достоверное снижение величины двойного произведения как в покое (на 14,3%), так и на высоте физической нагрузки

Таблица 2
Динамика показателей коронарной недостаточности и качества жизни в результате 8-недельной курсовой терапии Беталок ЗОК

Показатель	До лечения	После лечения	Δ , %
Частота приступов стенокардии, в сутки	1,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,1	68,75%*
Потребность в нитроглицерине, табл/сут	1,3 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1	69,2%*
ТФН, Вт	64,4 \pm 7,7	76,7 \pm 7	19%*
Результаты ЭХО-КГ:			
ФВ ЛЖ, %	56 \pm 1,9	57,9 \pm 1,7	3,4%
КДР, мм	53,7 \pm 1,2	52,9 \pm 1,3	3,4%
КСР, мм	37,3 \pm 1,4	36,1 \pm 1,6	3,2%
Результаты ОЭКТ миокарда с ^{199}Tl :			
СДП, %	12,8 \pm 2,7	12,7 \pm 1,7	0,7%
ПДП, %	9,4 \pm 1,2	9,6 \pm 2,5	2%
Миннесотский опросник качества жизни, бал.	25,4 \pm 2,5	16,1 \pm 1,8	44,5%*

Примечание. ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда, СДП — стабильный дефект перфузии, ПДП — преходящий дефект перфузии, Δ , % — изменение показателя по отношению к исходному уровню, * — $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$ — «среднее значение \pm стандартная ошибка среднего».

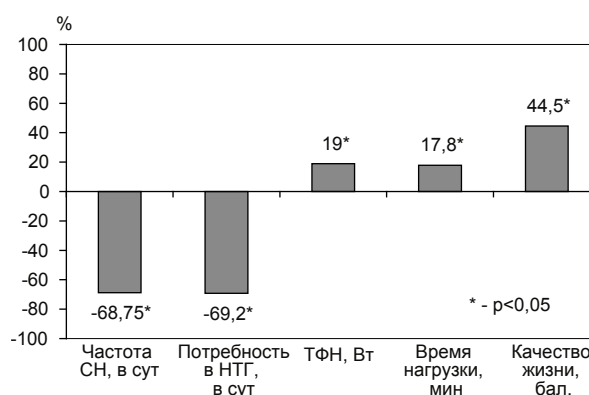


Рис. 1. Изменение показателей на фоне 8-недельной курсовой терапии Беталок ЗОК

(на 5,2%) при проведении велоэргометрической пробы (Рис. 2). Причем величина двойного произведения снижалась параллельно увеличению времени выполнения и уровню пороговой мощности нагрузки (Таблица 3). Уменьшение двойного произведения происходило преимущественно за счет урежения ЧСС как в покое, так и при нагрузке, а уровень систолического АД оставался практически неизменным (Рис. 3). Также не претерпевали существенных изменений ФВ ЛЖ, КДР, КСР (основные показатели насосной функции ЛЖ),

Таблица 3

Изменение гемодинамических показателей при проведении велоэргометрической пробы на фоне 8-недельной курсовой терапии Беталок ЗОК ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	Δ , %
Пороговая мощность нагрузки, Вт	64,4 \pm 7,7	76,7 \pm 7	19%*
Время выполнения нагрузки, мин	12,9 \pm 1,5	15,3 \pm 1,4	17,8%*
Систолическое АД:			
в покое	128,6 \pm 2,5	124,7 \pm 2,3	3%
на высоте нагрузки	168,8 \pm 3,6	170,9 \pm 4,3	1,2%
Диастолическое АД:			
в покое	80,7 \pm 1,5	80,2 \pm 1,3	0,6%
на высоте нагрузки	96,4 \pm 1,9	97 \pm 1,7	0,6%
ЧСС, в 1 мин:			
в покое	78,6 \pm 2,3	69,6 \pm 1,7	11,5%*
на высоте нагрузки	105,7 \pm 3	95,9 \pm 3,5	9,3%*
Двойное произведение, у. ед.:			
в покое	101 \pm 3,4	86,6 \pm 2,5	14,3%*
на высоте нагрузки	173,4 \pm 7,8	164,4 \pm 7,5	5,2%*

Примечание. Значения представлены в виде $M \pm m$ — «среднее значение \pm стандартная ошибка среднего». * — $p < 0,05$. Двойное произведение рассчитывали по формуле [АД систолическое \times ЧСС/100].

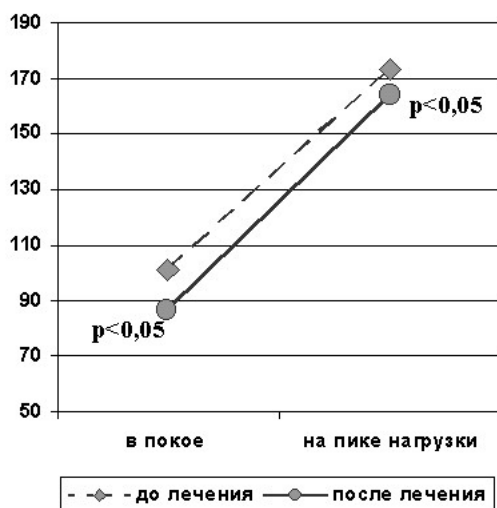


Рис. 2. Динамика двойного произведения при проведении велоэргометрической пробы на фоне курсовой терапии Беталок ЗОК

что свидетельствовало об отсутствии выраженного кардиодепрессивного эффекта Беталок ЗОК в исследуемых дозах. У 4 пациентов с исходно гиперкинетическим типом внутрисердечной гемодинамики произошла нормализация ФВ.

В большинстве случаев (у 75%) антигипертензивный эффект достигался в течение 1-й недели лечения, у 25% — через 8-12 дней проспективного наблюдения. Следовательно, Беталок ЗОК проявлял отсроченное антигипертензивное действие, что соответствует данным литературы о сроках и патогенетических механизмах развития антигипертензивного эффекта β -адреноблокаторов [3, 4, 7, 9].

Улучшение самочувствия на фоне курсового лечения препаратом отмечено у большинства пациентов — у 10 улучшился сон, уменьшилась головная боль, у 5 исчезли эпизоды сердцебиений. Во всех случаях зарегистрирована положительная динамика субъективного самочувствия на фоне снижения или нормализации повышенного АД. В связи с этим качество жизни, в соответствии с Миннесотским опросником, улучшилось на 44,5% (с 25,4 \pm 2,5 баллов исходно до 16,1 \pm 1,7 баллов к концу наблюдения). Самочувствие не изменилось у 9 (22%) пациентов.

Ухудшение самочувствия произошло у 1 (2,4%) пациента, в этом случае исследование было прекращено досрочно из-за отказа больного связи с сильной головной болью. Объективно было зарегистрировано урежение ЧСС до 40 в мин.

Выводы

1. Селективный β_1 -адреноблокатор Беталок ЗОК (метопролол CR/XL с замедленным высвобождением) является эффективным антиишемическим и антигипертензивным средством для профилактики стабильной стенокардии, ассоци-

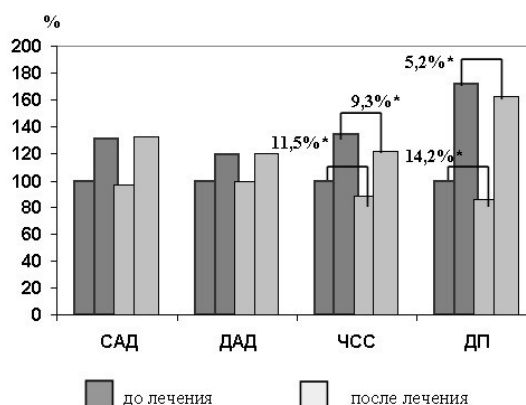


Рис. 3. Влияние 8-недельной курсовой терапии Беталок ЗОК на показатели гемодинамики при проведении велоэргометрической пробы (динамика показателей в покое и на пике нагрузки, за 100% приняты исходные значения показателей).

САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, в мин, ДП — двойное произведение, * — $p < 0,05$

ируемой с постинфарктной дисфункцией сердца, не ухудшает состояния насосной функции ЛЖ у больных, перенесших ИМ.

2. Устойчивый антигипертензивный эффект у больных ИБС, ассоциированной с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, достигается под влиянием Беталок ЗОК в течение 1-1,5 недель курсовой терапии.

3. Однократное назначение Беталок ЗОК в индивидуально подобранной суточной дозе 25-50 мг хорошо переносится больными, эффективно, безопасно. При длительной 8-недельной курсовой терапии антиишемический кардиопротективный эффект достигается в 71% случаев. Качество жизни, в соответствии с Миннесотским опросником, улучшается на 44,5%.

4. Беталок ЗОК на 19% повышает физическую толерантность, увеличивает время выполнения нагрузки на 17,8%, урежает ЧСС, не оказывает кардиодепрессивного влияния, позволяя снизить потребность сердца в кислороде и, таким образом, уменьшить объем гибернированного миокарда.

ANTI-ISCHEMIC, HEMODYNAMIC EFFECTS AND SAFETY OF BETA-BLOCKER BETALOC ZOK IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

A.T. Teplyakov, M.L. Dyakova, A. V. Kusnetsova, R.S. Karpov, T.A. Stepacheva, S.N. Shilov

The aim of the work was to assess anti-ischemic, hemodynamic effects and safety of beta-blocker Betaloc ZOK in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. 41 patients (mean age $53,9 \pm 1,2$ years) with stable class II-III effort angina and history of myocardial infarction have been examined. Such methods as ECG monitoring, echocardiography, paired bicycle exercise testing and OECT with ^{199}Tl were used. Beta-blocker Betaloc ZOK (12,5, 25 or 50 mg/day) was given once daily. Anti-anginal efficacy was good in 62% of cases: frequency and severity of angina pectoris decreased by 68,7%, daily requirements in nitroglycerine pills — by 69,2%, tolerance to physical exercise rose by 19%. In patients with hypertension beta-blocker Betaloc ZOK exerted obvious hypotensive action. Side effects registered in 1 patients (2,4%) were presented as sinus bradycardia (down to 40 bpm). So it may be concluded that beta-blocker Betaloc ZOK is an effective and safe anti-ischemic drug.

Литература

1. Антиишемический и гемодинамические эффекты, безопасность пролонгированного β_1 -адреноблокатора бисопролола у больных со стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда / А.Т.

Тепляков, А.А. Гарганеева, В.В. Калужин и др. // Кардиология. — 2000. — № 2 — С. 17-20.

2. Арутюнов Г.П. Проблемные вопросы исследования COMET / Г.П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. — 2004. — № 1. — Т. 23. — С. 32-34.

3. Белоусов Ю.Б. Клинико-инструментальное исследование метопролола у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в амбулаторных условиях / Ю.Б. Белоусов, А.А. Упницкий, Н.В. Сакунова // Кардиология. — 1997. — № 2. — С. 52-54.

4. Маколкин В.И. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных β -адреноблокаторов небивалола и метопролола у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / В.И. Маколкин, О.О. Ахмедова, В.И. Бувальцев // Кардиология. — 2003. — № 2. — С. 40-43.

5. Марцевич С.Ю. Лечение β -адреноблокаторами сердечно-сосудистых заболеваний: место метопролола и его различных лекарственных форм / С.Ю. Марцевич // Кардиология. — 2003. — № 12. — С. 78-81.

6. Метаболические эффекты небивалола у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом / И.И. Дедов, И.З. Бондаренко, Ю.А. Соляник, А.А. Александров // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 35-37.

7. Подходы к применению β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности / В.С. Гасилин, Г.Г. Карнута, Г.В. Чернышева, Г.Н. Гороховская // Кардиология. — 1998. — № 11. — С. 75-80.

8. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. — М., 1996. — 95 с.

9. Тепляков А.Т. Ишемия и инфаркт миокарда. Ранняя диагностика, патогенез, клиника, рациональное восстановительное лечение / А.Т. Тепляков, А.А. Гарганеева. — Томск, 1994. — 407 с.

10. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 159-168.

11. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) // Circulation. — 1994. — Vol. 90. — P. 1763-1765.

12. Cohn P.F. Pharmacological treatment of ischemic heart disease. Monotherapy vs. Combination therapy // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18. — Suppl. B. — P. 1327-1334.

13. Merit-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 2001-2007.

14. Siracova V. Long-term treatment of hypertension with a selective beta1-blocker with out sympathomimetic activity. I. Antihypertensive and hemodynamic effects / V. Siracova, N. Penkov, Kh. Kaponov // Vutr. Boles. — 1988. — Vol. 6. — P. 21-25.

15. Siracova V. Long-term treatment of hypertension with a selective beta1-blocker with out sympathomimetic activity. II. Changes in the structure and function of the left ventricle / V. Siracova, N. Penkov, Kh. Kaponov // Vutr. Boles. — 1989. — Vol. 28. — № 1. — P. 31-37.