

УДК 616.12 - 008.46+616.61+541.133

МЕТОПРОЛОЛ КАК СРЕДСТВО, СПОСОБСТВУЮЩЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Бобрышев К. А., Коломиец В. В., Березов В. М., Радько З. Г., Шевцова Е. В.

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького,
Дорожная клиническая больница № 1, г. Донецк

Ключевые слова: метопролол, хроническая сердечная недостаточность, натрий, калий.

Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и выраженными нарушениями кровообращения невозможно без использования диуретических средств, способных не только улучшать качество их жизни, но и предотвращать фатальные последствия тяжелой декомпенсации. Однако при длительном применении мочегонных средств, составляющих основу базисной терапии ХСН, возможно возникновение тяжелых расстройств метаболизма, вследствие чего терапия оказывается не только малоэффективной, но и опасной. Именно вследствие недоучета побочных реакций диуретиков их назначение влияет на продолжительность жизни больных с ХСН.

Одним из наиболее частых и тяжелых ятрогенных нарушений обмена электролитов является гипокалигемия, высокий риск которой обусловлен как влиянием диуретиков, так и исходным снижением содержания внутриклеточного калия при ХСН. Следовательно, важно учитывать тот медикаментозный фон, на котором действуют мочегонные препараты. К числу лекарственных средств, показанных больным ХСН, относят блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II), сердечные гликозиды и β -адреноблокаторы. Если влияние первых двух групп препаратов на обмен калия и тесно связанный с ним метаболизм натрия хорошо изучены, то эффекты β -адреноблокаторов (в том числе при сочетанном применении с диуретиками) известны гораздо хуже. Особенно это касается метопролола, фармакокинетические особенности которого способствует появлению дополнительных эффектов, улучшающих водно-электролитный баланс на фоне применения мочегонных препаратов.

Цель исследования — изучение возможности оптимизации диуретической терапии ХСН с помощью β -адреноблокатора метопролола.

Материалы и методы исследования

Обследованы 20 пациентов с ишемической болезнью сердца, ХСН III и IV функционального класса (ФК). В качестве базисной терапии пациентам назначали эналаприл, фуросемид и дигоксин. После предварительной рандомизации больные распределены на 2 однородные группы по 10 человек: по 5 пациентов с ХСН III и IV ФК в каждой группе. Пациентам 1-й группы проводили только базисную терапию, суточная доза фуросемида составляла $(58,4 \pm 1,6)$ мг. Пациентам 2-й группы, кроме базисной терапии, в которой суточная доза фуросемида составляла $(61,3 \pm 1,7)$ мг, назначали метопролол (Эгилок, Эгис, Венгрия) внутрь по 12,5 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения в обеих группах составляла 14 сут.

Уровень натрия в моче и плазме крови исследовали методом плазменной фотометрии с помощью аппарата "Цейсс-III", концентрацию креатинина — с использованием спектрофотометра СФ-4А. Определяли вкусовую чувствительность к поваренной соли по методике Фэллеса (последовательная дегустация растворов натрия хлорида концентрации 0,01%, 0,02%, 0,04%, 0,08%, 0,16%, 0,32%, 0,64%) [5]. Качество жизни больных оценивали с помощью модифицированного Миннесотского опросника [3]. Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью теста ходьбы в течение 6 мин [10]. Обследование проведено перед началом лечения и через 14 сут.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы "Биостатистика 4.03" (США). Результаты представлены в виде $(M \pm m)$.

Результаты и их обсуждение

Полученные нами данные (см. таблицу) свидетельствуют, что у больных с ХСН под влиянием мочегонной терапии происходят выраженные изменения водно-электролитного обмена. Применение фуросемида способствовало увеличению диуреза на 68,7% ($P < 0,01$), что обусловлено увеличением экскреции натрия (E_{Na}) на 40,1% ($P < 0,05$).

Таблиця. Динаміка клініко-лабораторних показателів у больних с ХСН под впливом базисної терапії и ее сочетания с метопрололом

Показатель	Величина показателя в группах (M ± m)			
	1-я группа		2-я группа	
	исходно	на фоне терапии	исходно	на фоне терапии
Диурез, л/сут	1,34 ± 0,12	2,26 ± 0,27*	1,34 ± 0,14	1,75 ± 0,16
СКФ, мл/мин	79,2 ± 3,9	83,1 ± 4,5	78,8 ± 4,2	85,4 ± 4,3
ENa, ммоль/мин	0,172 ± 0,019	0,241 ± 0,021*	0,165 ± 0,020	0,192 ± 0,022
RNa, %	98,55 ± 0,18	98,03 ± 0,17*	98,59 ± 0,20	98,42 ± 0,21
EK, ммоль/мин	0,029 ± 0,002	0,049 ± 0,002*	0,031 ± 0,002	0,038 ± 0,002*
Натрий эритроцитов, ммоль/л	23,65 ± 1,63	17,86 ± 1,60*	21,03 ± 1,70	12,49 ± 1,30*
Калий эритроцитов, ммоль/л	83,76 ± 1,66	77,92 ± 1,94*	82,99 ± 1,87	80,55 ± 1,94
Калий/натрий эритроцитов	5,20 ± 0,76	7,02 ± 1,24	5,63 ± 0,70	9,67 ± 1,39*
Порог вкусовой чувствительности к NaCl, %	0,149 ± 0,039	0,292 ± 0,050*	0,149 ± 0,033	0,130 ± 0,035
Качество жизни, баллов	35,4 ± 3,3	34,9 ± 2,9	34,4 ± 3,4	24,7 ± 3,0*
Ходьба, м	164,0 ± 11,0	208,5 ± 20,0	174,0 ± 15,0	280,0 ± 19,8*

Примечание: * – различия показателей достоверны по сравнению с исходными ($P < 0,05$).

В то же время скорость клубочковой фильтрации (СКФ) статистически значимых изменений не претерпела ($P > 0,1$).

При добавлении метопролола экскреторная функция почек повышалась. Более того, по сравнению с больными, которым метопролол не назначали, диурез и натрийурез уменьшился соответственно на 34% ($P < 0,005$) и 32,1% ($P < 0,05$). Под влиянием β -адреноблокаторов уменьшается реабсорбция натрия и воды в проксимальных канальцах, обусловленная действием катехоламинов [2, 7]. Это сопровождается снижением активности Na^+ , K^+ -АТФазы эпителия канальцев и уменьшением внутриклеточной концентрации 3',5'-цАМФ. Кроме того, β -адреноблокаторы снижают активность ренина плазмы, что в еще большей степени блокирует канальцевый транспорт натрия [8]. В результате увеличивается салурез и диурез.

Отсутствие этого эффекта при назначении метопролола свидетельствует об уменьшении поступления в организм больных с ХСН поваренной соли. Недостаточности кровообращения сопутствует активация не только периферической, но и внутримозговой симпатoadренальной системы [11], которая стимулирует образование церебрального ангиотензина II, определяя величину солевого аппетита [9], у больных с ХСН он зако-

номерно повышен, а при применении мочегонных средств – еще больше увеличивается [9]. Например, в нашем исследовании у лиц, получавших только индапамид, порог вкусовой чувствительности к хлориду натрия стал по сравнению с исходным на 96,0% выше ($P < 0,05$).

Метопролол – вещество с липофильными свойствами – способен проникать через гематоэнцефалический барьер [6]. Нельзя исключить возможность уменьшения под влиянием данного препарата тонуса симпатической части вегетативной нервной системы и подавления синтеза ангиотензина II с сопутствующим снижением потребности в поваренной соли, что определяет ее меньшее потребление. При дополнительном назначении метопролола базальная величина натриевого аппетита не увеличивалась. В результате порог солевой чувствительности у больных, которые не принимали метопролол, был на 124,6% выше, чем у пациентов, которым его назначали ($P < 0,05$). Расчеты, основанные на изучении экскреции натрия, показывают, что метопролол уменьшает потребление поваренной соли в среднем на $(4,60 \pm 0,59)$ г/сут.

Как свидетельствуют данные опроса, выраженность негативных субъективных реакций, возникающих в ответ на вынужденное ограничение соли и воды при назначении одной только базисной терапии, увеличилась с $(2,5 \pm 0,3)$ до $(4,0 \pm 0,3)$

балла ($P < 0,005$). Применение метопролола предупреждало отрицательную динамику эмоционального статуса пациентов – ($2,3 \pm 0,3$) балла до терапии и ($2,3 \pm 0,4$) балла после нее ($P > 0,1$). Меньшее потребление соли больными, которым назначали метопролол, обусловило более выраженное, чем при применении базисной терапии, снижение содержания натрия в эритроцитах (на 16,1%, $P < 0,05$). Следовательно, благодаря использованию в комплексной терапии метопролола, избыток внутриклеточного натрия выводится более эффективно.

Кроме того, способность метопролола уменьшать потребление поваренной соли оптимизировала обмен калия. Так, если при назначении базисной терапии внутриклеточное содержание калия снижалось на ($5,84 \pm 0,81$) ммоль/л ($P < 0,05$), то дополнительное применение метопролола предупреждало усугубление гипокалигемии ($P > 0,3$). У больных этой группы внутриклеточная концентрация калия была в среднем на ($2,44 \pm 0,44$) ммоль/л выше ($P = 0,002$), а его потери с мочой – на 46,4% ниже ($P < 0,001$), чем аналогичные показатели у больных, которым метопролол не назначали. Менее интенсивный калийурез может быть обусловлен более выраженной реабсорбцией натрия в канальцах (R_{Na}): при проведении базисной терапии R_{Na} была снижена на ($0,52 \pm 0,09$)%, при дополнительном введении метопролола – всего на ($0,17 \pm 0,03$)% ($P = 0,002$). Такая динамика отражает способность метопролола уменьшать солевой аппетит, поскольку снижение потребления поваренной соли интенсифицирует механизмы канальцевого транспорта натрия, ограничивая салурез, индуцированный препаратами базисной терапии. Большая реабсорбция натрия приводит к закономерному уменьшению скорости тока жидкости в области калийсекретирующих вставочных клеток, локализованных в собирательных трубках коркового вещества почек. Это снижает градиент концентрации калия между цитоплазмой клеток и просветом канальца. В результате снижаются секреция и результирующая экскреция калия [1]. Однако низкий калийурез, возникающий при применении метопролола, является не единственной причиной стабилизации клеточного фонда калия.

Вследствие характерной для ХСН ретенции натрия он депонируется внутриклеточно, вытесняя калий в количестве, требуемом для поддержания электронейтральности мембраны [4]. Снижая поступление в организм натрия, метопролол способствует лучшей утилизации тканями калия. Действительно, при проведении только базисной терапии не наблюдали достоверного увеличения соотношения внутриклеточного ка-

лия и натрия ($P > 0,2$), поскольку параллельно снижению концентрации натрия уменьшалось и содержание калия. С другой стороны, дополнительное назначение метопролола вызывало выраженное (на 71,8%) увеличение этого показателя ($P < 0,02$), что обусловлено как значительным снижением содержания внутриклеточного натрия, так и отсутствием существенных потерь интерцеллюлярного калия.

Гипокалигемия, возникающая под влиянием базисной терапии, неблагоприятно отразилась на функциональном статусе больных, что проявлялось отсутствием улучшения переносимости физической нагрузки ($P > 0,1$). Уменьшение одышки – соответственно ($2,7 \pm 0,3$) и ($1,5 \pm 1,7$) балла ($P = 0,003$), которую больные до начала терапии считали основным фактором, лимитирующим их работоспособность, сопровождалось значительным прогрессированием общей слабости – соответственно ($2,7 \pm 0,3$) и ($4,0 \pm 0,2$) балла ($P = 0,007$). В результате качество жизни этих больных не улучшалось. Соответственно не снизился и ФК ХСН ($P > 0,4$), а увеличение расстояния, пройденного за 6 мин, было недостоверным ($P = 0,067$). Отсутствие улучшения функционального состояния можно объяснить потерей внутриклеточного калия, что обуславливает замедление процессов деполяризации в миокарде и скелетных мышцах [4]. Клинически это проявлялось выраженной мышечной слабостью, ограничивающей переносимость физической нагрузки.

В то же время благоприятное влияние метопролола на обмен калия способствовало и улучшению качества жизни больных, и их функционального статуса. Уменьшая выраженность одышки с ($2,9 \pm 0,2$) до ($1,8 \pm 0,2$) балла ($P = 0,001$) так же, как это наблюдали при назначении только базисной терапии, метопролол способствовал уменьшению общей слабости с ($3,1 \pm 0,2$) до ($2,5 \pm 0,2$) балла ($P < 0,05$). Таким образом, сохраняя внутриклеточный калий, метопролол стабилизировал процессы деполяризации, что предупреждало усугубление общей слабости. Отражением этого стала лучшая переносимость бытовой и профессиональных нагрузок ($P < 0,05$). В целом субъективная выраженность признаков болезни уменьшилась на 28,2% ($P < 0,05$). Этому соответствовала и объективная динамика: ФК ХСН уменьшился на ($0,40 \pm 0,17$) усл. ед. ($P < 0,05$), а расстояние, проходимое больными за 6 мин, увеличилось на ($106,0 \pm 14,4$) м ($P < 0,001$).

Выводы

1. Назначение больным с ХСН базисной терапии, включающей эналаприл, дигоксин и фуросемид, способствовало уменьшению содержания

внутриклеточного натрия и калия. При этом повышался солевой аппетит, а также увеличивалась общая слабость, что не позволяло достичь оптимального функционального и субъективного статуса.

2. Добавление к базисной терапии метопролола, благодаря его способности подавлять повы-

шенный солевой аппетит, обуславливает более выраженное снижение внутриклеточного содержания натрия при одновременном сохранении тканевых запасов калия. Это способствует повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению субъективного статуса пациентов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Вандер А.* Физиология почек. — СПб: Питер, 2000. — 256 с.

2. *Лебедев А. А.* Диуретики и кровообращение. — М.: Медицина, 1984. — 208 с.

3. *Либис Р. А., Коц Я. И., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю.* Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью // Рус. мед. журн. — 1999. — № 4. — С. 15–22.

4. *Малая Л. Т., Горб Ю. Г., Рачинский И. Д.* Хроническая сердечная недостаточность. — К.: Здоров'я, 1994. — 624 с.

5. *Мерзон К. А., Логовеева Т. Н., Щетинин Л. Н., Приклонский И. В.* Избыточное потребление поваренной соли при артериальной гипертонии: привычка или потребность? // Кардиология. — 1981. — № 3. — С. 96–97.

6. *DiBona G. F.* Central sympathoexcitatory actions of angiotensin II: Role of type 1 angiotensin II receptors // J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. — V. 10. — P. 90–94.

7. *Di Bona G. F., Sawin L. L.* Effect of metoprolol administration on renal sodium handling in experimental congestive heart failure // Circulation. — 1999. — V. 100. — P. 82–86.

8. *Eichhorn E. J., Bristow M. R.* Medical therapy can improve the biologic properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure // Circulation. — 1996. — V. 94. — P. 2285–2296.

9. *Ferguson A. V., Washburn D. L. S.* Angiotensin II: A peptidergic neurotransmitter in central autonomic pathways // Prog. Neurobiol. — 1998. — V. 54. — P. 169–192.

10. *Hendrican M. C., McKelvie R. S., McCartney N. et al.* Factor relating to 6 minute walk performance in heart failure patients // Mechanisms of heart failure (Ed. P. K. Singal, I. M. C. Dixon, R. E. Beamish, N. S. Dhalla). — Kluwer Acad. Publ., 1995. — P. 315–321.

11. *Pepper G. S., Lee R. W.* Sympathetic activation in heart failure and its treatment with β -blockade // Arch. Int. Med. — 1999. — V. 159, № 3. — P. 225–234.

МЕТОПРОЛОЛ ЯК ЗАСІБ, ЩО СПРИЯЄ ОПТИМІЗАЦІЇ ДІУРЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Бобрішев К. А., Коломієць В. В., Березов В. М., Радько З. Г., Шевцова О. В.

Обстежено 20 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Всім хворим проведена базисна терапія, що включала еналаприл, дигоксин і фуросемід, частині хворих призначали додатково метопролол. Призначення базисної терапії зумовило збільшення сольового апетиту, зменшення внутрішньоклітинного вмісту калію, збільшення загальної слабкості. При додатковому призначенні метопрололу спостерігали зниження сольового апетиту, збільшення внутрішньоклітинної концентрації калію, зменшення загальної слабкості, поліпшення функціонального статусу пацієнтів.

METOPROLOL AS A PREPARATION IMPROVING DIURETIC THERAPY OF CONGESTIVE HEART FAILURE

Bobrishev K. A., Kolomiets V. V., Beresov V. M., Radko Z. G., Shevtsova E. V.

It has been examined 20 patients with congestive heart failure. All the patients have received the basic therapy including enalapril, digoxin and furosemide, and some of them — metoprolol, also. The first group the basic therapy has resulted in increased salt appetite, decreased intracellular level of kalium, increased common weakness. The addition to basic therapy of metoprolol has resulted decreased salt appetite, increased intracellular level of kalium, decreased common weakness and improvement the patient's functional status.