

УДК 616.12-008.46:616.12-008.331.1-073.4

**А.П. Филев, А.В. Говорин, Е.В. Гончарова**

**ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА МЕТОПРОЛОЛА  
НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ  
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

*Читинская государственная медицинская академия (Чита)*

---

*Целью настоящего исследования явилось изучение влияния селективного бета-адреноблокатора метопролола на концентрации АТФ, АДФ и АМФ в эритроцитах крови у больных гипертонической болезнью.*

---

В исследовании приняли участие 27 больных гипертонической болезнью II степени (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 г.) и 12 здоровых испытуемых, сопоставимых по полу и возрасту. Проведение терапии метопрололом в течение 16–20 недель приводило к достоверному увеличению изначально пониженного уровня АТФ на 55,5 %, при одновременном снижении повышенных концентраций АДФ и АМФ на 49,7 % и 59,4 %, соответственно. Следствием этого, уровни адениловых нуклеотидов в эритроцитах у больных, принимающих метопролол, приблизились к таковым у здоровых лиц и достоверно от них не отличались.

Таким образом, применение селективного бета-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью приводило к нормализации сдвига в системе АТФ–АДФ–АМФ, а именно: устранению дефицита АТФ и избытка АДФ, АМФ.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, бета-адреноблокаторы, адениловые нуклеотиды, жирные кислоты

## SELECTIVE BETA-ADRENOBLOCKER METOPROLOLE AND ITS INFLUENCE UPON ENERGETIC METABOLISM OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CARDIAC INSUFFICIENCY

A.P. Filev, A.V. Govorin, E.V. Goncharova

Chita State Medical Academy, Chita

*The purpose of this study was to investigate the influence of selective beta-adrenoblocker metoprolol upon ATP, ADP and AMP concentration in erythrocytes of patients with hypertension.*

*27 patients with hypertension of the 2-nd degree and 12 healthy adults of the same age and sex took part in this study. The monotherapy with metoprolol for 16–20 weeks resulted in 55,5 % increase of the initial low level of ATP and simultaneous decrease of increased concentration of ADP and AMP (49,7 % and 59,4 % accordingly). As the result the content of adenylic nucleotides in patients receiving metoprolol was about the same as in healthy adults.*

*Thus, conclude that therapy with selective beta-adrenoblocker metoprolol resulted in deviation normalization of ATP–ADP–AMP system, namely: elimination of ATP deficiency and ADP, AMP abundance.*

**Key words:** hypertension, beta-adrenoblocker, adenylic nucleotides, fatty acids

В настоящее время большое количество исследований посвящено изучению влияния бета-адреноблокаторов и других групп антигипертензивных препаратов на уровень артериального давления, структурно-функциональное состояние левого желудочка, прогноз развития осложнений у пациентов с гипертонической болезнью [1, 3, 4]. Однако данных о действии бета-адреноблокаторов на показатели энергетического метаболизма миокарда у больных гипертонической болезнью с сердечной недостаточностью в литературе практически нет. В этой связи представляет интерес проведение исследования, которое позволило бы оценить влияние бета-адреноблокаторов на патогенетические механизмы формирования сердечной недостаточности при гипертоническом сердце с точки зрения влияния изменений в системе адениловых нуклеотидов и жирных кислот на диастолическую функцию левого желудочка. Исследование функционального состояния кардиомиоцитов технически в значительной степени затруднено и возможно в основном в эксперименте. Поэтому содержание адениловых нуклеотидов определяли в эритроцитах, так как они являются общепризнанной моделью живой клетки организма и в значительной мере отражают функциональное состояние кардиомиоцитов [5, 9].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния селективного бета-адреноблокатора метопролола на основные показатели энергетического метаболизма миокарда и кардиогемодинамические параметры у пациентов с гипертонической болезнью, имеющих эхокардио-

рафические признаки диастолической дисфункции левого желудочка.

### МЕТОДИКА

В исследовании приняли участие 27 больных гипертонической болезнью II степени (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 г.) и 12 здоровых испытуемых, сопоставимых по полу и возрасту, составивших контрольную группу. Средний возраст больных составил  $44,6 \pm 9,3$  года. Средняя длительность заболевания — более 10 лет. Критериями исключения из исследования являлись: симптоматические артериальные гипертензии, коронарная недостаточность, пороки сердца, тяжелые нарушения ритма и проводимости, сосудистые заболевания головного мозга, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, анемии, почечная и печеночная недостаточность, метаболический синдром.

До начала и после проведения монотерапии метопрололом в исследуемой группе больных проводилось эхокардиографическое исследование и определялись основные показатели энергетического обмена миокарда. После обследования больным назначался метопролол в начальной дозе 50 мг в сутки, затем суточная доза увеличивалась до 100–200 мг в зависимости от клинического эффекта. Средняя доза препарата, на которой был достигнут хороший клинический эффект составила в среднем 100 мг в сутки. В дальнейшем метопролол применялся *per os* в течение 16–20 недель. Осмотр пациентов и контроль артериального давления проводились через 2 недели. Необходимо отметить, что у 2 (7,4 %) пациентов мы

были вынуждены отказаться от применения метопролола из-за развившейся брадикардии менее 50 ударов в минуту на фоне приема 50 мг препарата в сутки.

Для исследования энергетического обмена миокарда у пациентов определяли уровни АТФ, АДФ, АМФ в эритроцитах, общий уровень неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и содержание глицерина в плазме крови.

Концентрацию АТФ в эритроцитах определяли по методу П.М. Явербаума и соавт. (1984) [10]. Концентрации АДФ и АМФ в эритроцитах определяли по методике Н.У. Bergmeyer (1965) [11].

Определение общего уровня неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме крови проводили колориметрическим методом определения медных солей [8]. Содержание глицерина в плазме крови определяли микрометодом в модификации И.В. Неверова (1985) [7].

Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике в положении больного на левом боку из апикального доступа на аппарате «Sequoia»-512 Acuson (США). Определялись следующие показатели: конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ), по формуле L. Teicholz вычисляли конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка, ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ), минутный объем сердца (МО), толщина в диастолу межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ТМЖПд и ТЗСд), относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ), по формуле R. Devereux и N. Reichek рассчитывалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), для чего ММЛЖ относилась к площади поверхности тела (ППТ), систолическое укорочение (%FS), фракция выброса левого желудочка (%EF).

Для оценки диастолической функции левого желудочка проводилось исследование трансмитрального потока методом доплеровской эхокар-

диографии из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного (стрибуруемого) объема между створками митрального клапана. Определяли следующие величины [6]: максимальную скорость потока быстрого наполнения (Е), м/с; максимальную скорость потока атриального наполнения (А), м/с; отношение Е/А, усл. ед.; фазу медленного наполнения (ФМН): интервал от окончания потока быстрого наполнения до начала потока атриального наполнения, мс; время изоволюметрического расслабления (ВИВР): интервал от момента окончания аортального потока до начала трансмитрального потока, мс.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи электронных таблиц EXCEL 2002 для Windows (Microsoft, USA) [2]. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. В случае если распределение признака было асимметричным, значения его подвергались логарифмической трансформации. Это позволило приблизить распределение данных к нормальному, и применить методы параметрической статистики. При сравнении нескольких групп сначала проводился однофакторный дисперсионный анализ, а затем группы попарно сопоставлялись при помощи вычисления критерия Ньюмена — Кейлса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведение лечения пациентов исследуемой группы метопрололом в течение 16 – 20 недель приводило к достоверному увеличению изначально пониженного уровня АТФ на 55,5 % (табл. 1) при одновременном снижении повышенных концентраций АДФ и АМФ на 49,7 % и 59,4 % соответственно, в сравнении с показателями до начала лечения ( $P < 0,001$ ).

Как видно из данных, представленных в таблице, уровни адениловых нуклеотидов у пролеченных метопрололом больных приблизились к таковым у здоровых лиц и достоверно от них не

**Таблица 1**  
**Содержание адениловых нуклеотидов, НЭЖК и глицерина в эритроцитах больных гипертонической болезнью до и после лечения метопрололом ( $M \pm SD$ )**

Показатель	Больные гипертонической болезнью до лечения (n = 27)	Больные гипертонической болезнью после лечения (n = 27)	Контрольная группа (n = 12)
НЭЖК, мкмоль/л	913,03 ± 155,82*	458,11 ± 62,78*	560,59 ± 96,75
Глицерин, мкг %	6,08 ± 1,54	3,85 ± 0,45#	3,37 ± 0,45
НЭЖК/глицерин, усл.ед.	151,69 ± 17,91	119,68 ± 18,51	166,35 ± 12,45
АТФ, ммоль/л	1,19 ± 0,18*	1,85 ± 1,00#	2,14 ± 0,24
АДФ, ммоль/л	1,87 ± 0,23*	0,94 ± 0,14#	0,85 ± 0,08
АМФ, ммоль/л	1,06 ± 0,18*	0,43 ± 0,11#	0,50 ± 0,09
АТФ/АДФ, ед.	0,63 ± 0,23*	2,02 ± 0,37#	2,51 ± 0,21

**Примечание:** \* –  $P < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; # –  $P < 0,001$  по сравнению с группой больных до лечения.

отличались. Коэффициент АТФ/АДФ увеличился после лечения метопрололом приблизительно в 3,2 раза, а коэффициент НЭЖК/АТФ возрос в 3,1 раза по сравнению с этими показателями до начала лечения ( $P < 0,001$ ). Указанные коэффициенты также приблизились к показателям контрольной группы и достоверно от них не отличались.

Что касается содержания НЭЖК и глицерина в плазме крови у больных гипертонической болезнью, то их уровни после лечения метопрололом уменьшились на 49,8 % и 36,7 %, соответственно, и не отличались от соответствующих показателей лиц контрольной группы ( $P < 0,001$ ). Коэффициент НЭЖК/глицерин достоверно снизился на 21,1 % по сравнению с показателем до начала лечения метопрололом.

При анализе изменений кардиогемодинамических параметров у больных гипертонической болезнью на фоне лечения селективным бета-адреноблокатором метопрололом (табл. 2) была выявлена тенденция к снижению таких показателей структуры как размеры левого предсердия, ТЗС ЛЖ, ТМЖП, ОТС ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, а также КДР, КДО, КСР, КСО левого желудочка. Однако уменьшение величин этих параметров не достигло статистической значимости ( $P > 0,05$ ). При изучении показателей, характеризующих систолическую функцию левого желудочка, в динамике было обнаружено достовер-

ное увеличение фракции выброса (на 10 %), систолического укорочения (на 6,4 %) и ударного объема (на 6,2 %).

Анализ показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка, показал, что после приема метопролола произошло достоверное увеличение скорости пика Е (на 35,5 %) при одновременном снижении скорости пика А (на 22,5 %) и, соответственно, увеличение отношения Е/А (на 50,6 %). Кроме того, имелось значительное увеличение показателя фазы медленного наполнения на 65,8 % по сравнению с исходными данными ( $P < 0,05$ ). Время изоволюметрического расслабления левого желудочка имело тенденцию к уменьшению (в динамике оно снизилось на 7 %), однако, различия в сравнении с результатами до начала лечения бета-адреноблокаторами, не достигли статистической значимости.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с хорошим гипотензивным эффектом, применение селективного бета-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью с диастолической сердечной недостаточностью привело к нормализации сдвигов в системе АТФ – АДФ – АМФ в сторону устранения дефицита АТФ и избытка АДФ, АМФ. На фоне лечения наблюдалось существенное снижение повышенных уровней НЭЖК и глицерина в плазме крови, а также, уменьшение коэф-

**Таблица 2**  
**Кардиогемодинамические показатели у больных гипертонической болезнью до и после лечения метопрололом ( $M \pm SD$ )**

Показатель	Больные гипертонической болезнью до лечения (n = 27)	Больные гипертонической болезнью после лечения (n = 27)
ЛП	3,95 ± 0,49	3,82 ± 0,48
КДР ЛЖ	4,85 ± 0,36	4,42 ± 0,32
КДО ЛЖ	110,98 ± 19,92	105,10 ± 17,29
КСР ЛЖ	3,23 ± 0,89	2,83 ± 0,26
КСО ЛЖ	36,38 ± 10,86	35,71 ± 10,13
УО ЛЖ	80,17 ± 20,06	85,17 ± 18,38*
ТМЖП	1,17 ± 0,08	1,13 ± 0,13
ТЗС ЛЖ	1,13 ± 0,08	1,12 ± 0,10
ОТС ЛЖ	0,47 ± 0,04	0,45 ± 0,04
ММЛЖ	251,00 ± 57,26	239,38 ± 56,08
ИММЛЖ	138,72 ± 24,79	118,14 ± 24,37
ФВ	68,00 ± 4,38	74,83 ± 3,48*
СУ	38,83 ± 4,17	41,33 ± 4,13*
ВИВР	102,17 ± 21,31	95,00 ± 17,71
Е	62,00 ± 10,33	84,00 ± 16,10*
А	87,33 ± 11,72	67,67 ± 18,65*
Е/А	0,77 ± 0,09	1,16 ± 0,35*
ФМН	98,83 ± 90,92	163,83 ± 102,07*

Примечание: \* –  $P < 0,05$  по сравнению с группой больных до лечения.

фициента НЭЖК/АТФ, характеризующего степень тяжести сердечной недостаточности. Указанные изменения свидетельствуют об усилении процессов утилизации жирных кислот миокардом у исследованных больных на фоне лечения метопрололом и, тем самым, улучшении энергообеспечения миокарда. Использование селективного бета-адреноблокатора метопролола у данной категории пациентов благоприятно повлияло на показатели диастолического наполнения левого желудочка, что указывает на наличие патогенетической связи выявленных метаболических нарушений в формировании диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Бета-адреноблокаторы: современные аспекты применения в кардиологии / Ю.Б. Белоусов // Кардиология. — 1998. — № 2. — С. 84–96.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
3. Допплер-эхокардиография в оценке влияния селективного бета-адреноблокатора ацебутолола на диастолическое наполнение левого желудочка у больных гипертонической болезнью / М.Н. Алехин, В.П. Седов, А.М. Божьев и др. // Тер. арх. — 1997. — № 4. — С. 15–18.
4. Закроева А.Г. Спорные вопросы эффективности медикаментозной коррекции диастолической дисфункции сердца / А.Г. Закроева, С.С. Барца // Тер. арх. — 2000. — № 1. — С. 74–76.
5. Механизм восстановления пула адениловых нуклеотидов и кислородтранспортной функции эритроцитов при реваскуляризации миокарда под воздействием энергостима / Л.А. Бокерия, В.Е. Маликов, А.С. Юсифов И.И. Беришвили // Клиническая физиология кровообращения и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 55–59.
6. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. — М.: ВИДАР, 1998. — Т. 5. — С. 119–128.
7. Неверов И.В. Содержание жирных кислот и адениннуклеотидов в крови при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / И.В. Неверов, В.Т. Новиков, Р.П. Спинова // Клиническая медицина. — 1985. — № 5. — С. 86–89.
8. Прохоров М.Ю. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот / М.Ю. Прохоров, М.П. Тиунов, Д.А. Шакалис // Лаб. дело. — 1977. — № 9. — С. 535–536.
9. Функциональное состояние эритроцитов у больных гипертонической болезнью с различной степенью гипертрофии левого желудочка / Р.И. Стрюк, И.Г. Длусская, Ю.К. Токмачев, О.Д. Ефремушкина // Кардиология. — 1996. — № 7. — С. 42–45.
10. Явербаум П.М. Методика определения АТФ в эритроцитах / П.М. Явербаум, Л.И. Издебская // Лаб. дело. — 1986. — № 1. — С. 32–34.
11. Bergmeyer H.U. Methods of enzymatic analysis / H.U. Bergmeyer. — Weinheim Verlag, Chemie, 1965. — 1963 p.