

Л.Г. Воронков, д.м.н., профессор, М.Г. Ильях, д.м.н., профессор, О.Е. Базыка, к.м.н., Л.П. Паращенко, к.м.н., Е.Н. Бесага, к.м.н., А.В. Ляшенко, к.м.н.,
 ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Эффективность и безопасность комбинации валсартана и ретардной формы S-метопролола сукцината у больных АГ в сочетании с ИБС

Лечение пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией продолжает оставаться актуальной клинической проблемой. Это связано не только с высоким риском кардиоваскулярных осложнений у данной категории лиц, но и с необходимостью обеспечения безопасности фармакотерапии, степень которой снижается при использовании комбинаций лекарственных средств, как правило, назначаемых таким пациентам.

С позиций безопасности привлекает внимание использование в кардиологии так называемых хиральных лекарственных форм, в частности левовращающих изомеров (S-энантиомеров) β-адреноблокаторов. Известно, что S-энантиомер метопролола обладает главным образом β₁-блокирующими свойствами, в то время как его R-энантиомер — преимущественно β₂-блокирующим эффектом. Аффинность (сродство) S-изомера метопролола к β₁-рецепторам примерно в 500 раз выше, а способность блокировать ответ частоты сердечных сокращений (ЧСС) на симпатическую стимуляцию сердца — примерно в 250 раз выше, чем у R-изомера. Кардиоселективность S-изомера метопролола в 33 раза превышает таковую его R-энантиомера. Липофильность (а следовательно, печеночный путь метаболизма) метопролола определяет и некоторые дополнительные клинические проблемы, сопутствующие лечению традиционной, то есть в виде рацемической смеси двух изомеров, формой данного препарата. При одном из вариантов генетического полиморфизма цитохрома CYP2D6, ответственного за метаболизм метопролола, наблюдается существенное замедление элиминации последнего (примерно у 5% лиц — так называемых медленных метаболизаторов). Поскольку замедление клиренса метопролола у вышеуказанной категории лиц осуществляется преимущественно за счет R-энантиомера, риск возникновения побочных эффектов, связанных с блокадой β₂-рецепторов, при применении даже среднетерапевтических доз обычного рацемического препарата у этих пациентов существенно возрастает.

В выполненных на сегодняшний день клинических испытаниях S-метопролола сукцината использовался его левовращающий изомер с технологией замедленного высвобождения (в Украине — Азопрол ретард), обеспечивающей возможность реализации основных параметров фармакодинамики препарата при его приеме 1 раз в сутки. В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании SMART с участием 260 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которых наблюдали в течение 6 нед, вышеупомянутая форма метопролола в дозе 50 мг в сутки оказалась столь же эффективной в снижении систолического и диастолического артериального давления (АД), как и аналогичная ретардная форма рацемического метопролола сукцината в дозе 100 мг в сутки, при более раннем достижении адекватного антигипертензивного эффекта. В специально спланированном исследовании, в которое вошли 49 больных АГ с сопутствующим хроническим бронхообструктивным синдромом, 60-дневный прием левовращающего метопролола сукцината в суточной дозе 50 мг сопровождался выраженным

антигипертензивным эффектом (в 92% случаев — нормализация АД через 30 дней и в 100% случаев — через 45 дней от начала терапии), одновременно не оказывая влияния на показатели функции внешнего дыхания. Примечательно, что в данном исследовании за период наблюдения ни у одного из пациентов не было зарегистрировано случаев клинического усугубления бронхообструктивного синдрома.

Пациенты с ИБС, в том числе в сочетании с АГ, как правило, требуют комбинированного лечения, предусматривающего, в частности, стандартное использование β-адреноблокаторов. С другой стороны, известно, что среди основных классов лекарственных средств, рекомендуемых к применению при АГ — тиазидных диуретиков, антагонистов кальция, β-блокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) — последние характеризуются лучшей переносимостью при сопоставимых с другими классами препаратов антигипертензивной эффективности и превентивном влиянии на развитие кардиоваскулярных осложнений.

С учетом вышеизложенного целью настоящей работы была оценка эффективности и клинической переносимости комбинации валсартана (Вазара) и левовращающего S-метопролола сукцината (Азопрола ретард) (оба препарата производства компании Actavis, Исландия) у пациентов с АГ и ИБС с клиническими проявлениями стабильной стенокардии.

Материал и методы

Обследованы 32 пациента с мягкой и умеренной АГ и сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов (по критериям Канадской ассоциации сердца). Последняя у всех пациентов объективизирована наличием эпизодов депрессии сегмента ST по ишемическому типу при холтеровском мониторировании ЭКГ. В исследование не включали пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности и/или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) ≤45%), клапанными поражениями сердца, исходной ЧСС <60 уд/мин, дисфункцией синусового узла, синоатриальными блокадами, атриовентрикулярной блокадой II и III ст., уровнем K⁺ плазмы >5,0 ммоль/л, почечной недостаточностью, бронхиальной астмой, клинико-аускультативными признаками синдрома бронхообструкции, декомпенсированным сахарным диабетом (СД), заболеваниями щитовидной железы, онкологическими и инфекционными заболеваниями.

Возраст обследованных варьировал от 45 до 72 лет (в среднем 57,7±1,8 года); соотношение лиц мужского и женского пола составило 14/18; у 30 человек был

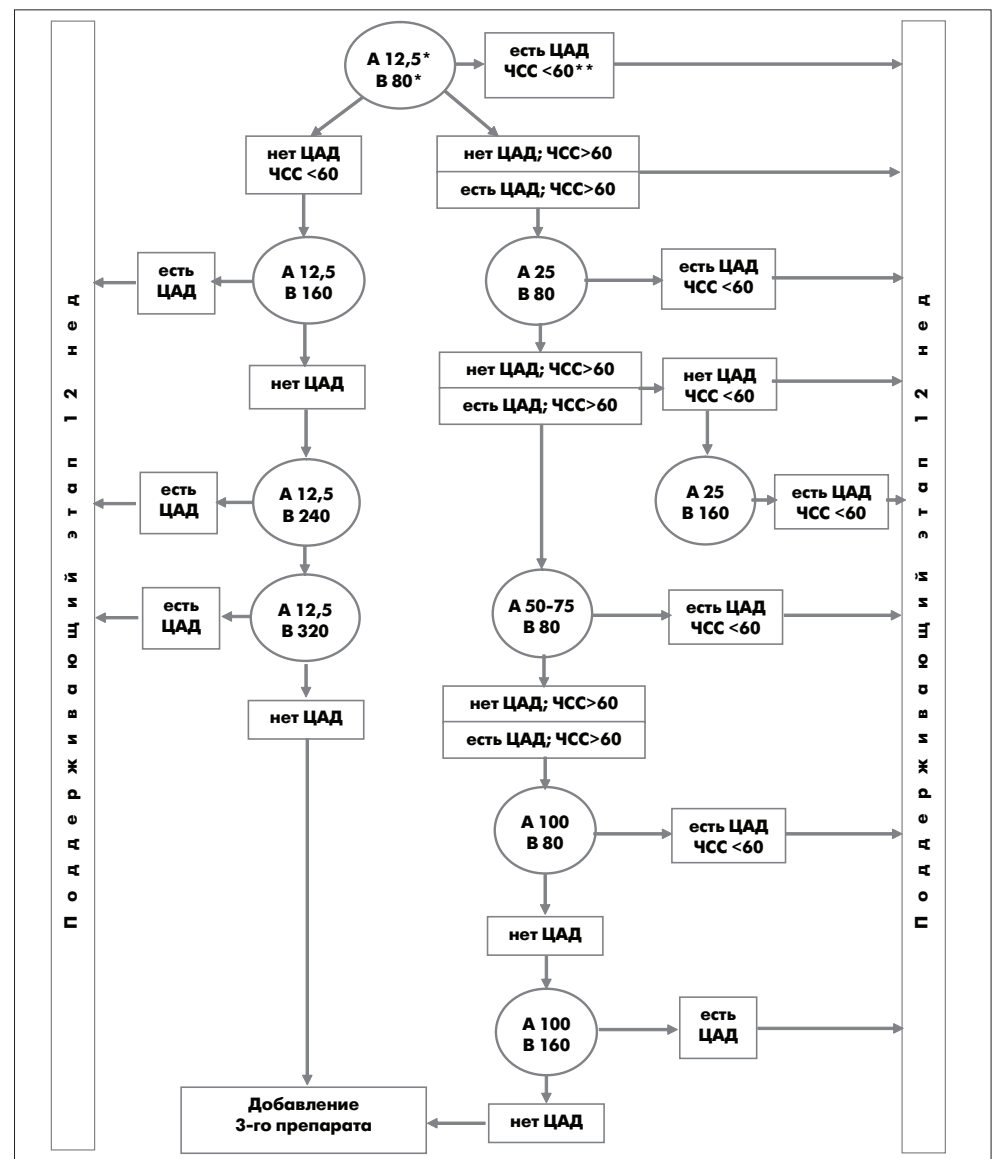


Рис. 1. Схема подбора терапии пациентам с АГ и ИБС

Примечания: длительность каждой ступени — 1 нед; ЦАД — целевой уровень АД; А — Азопрол ретард; В — Вазар; * — суточная доза в мг; ** — за 1 мин.

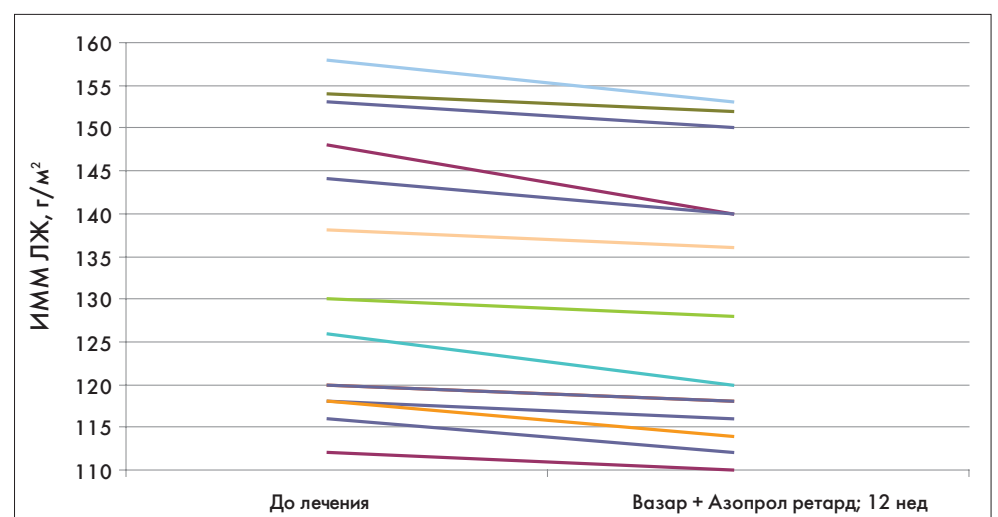


Рис. 2. Динамика ИММ ЛЖ у пациентов с АГ, ИБС и гипертрофией ЛЖ по данным эхокардиографии (n=13)

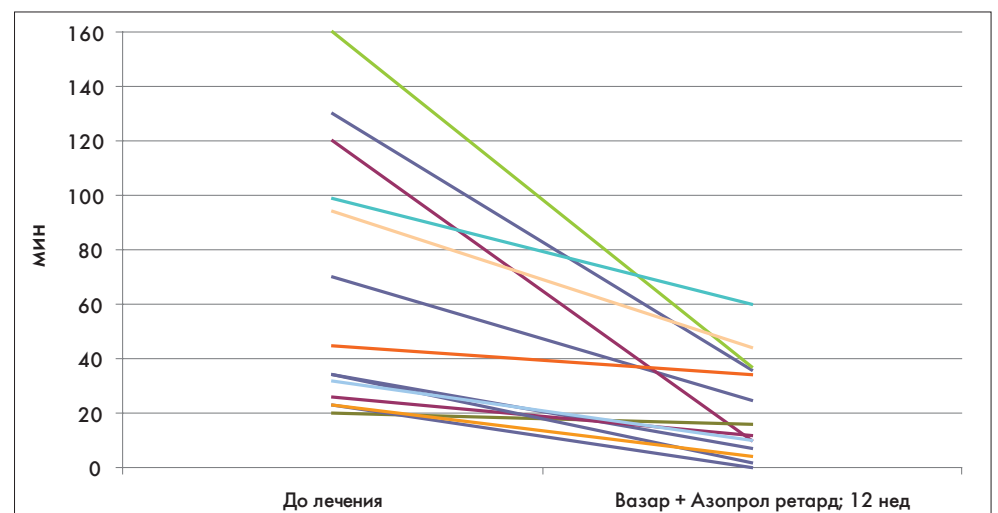


Рис. 3. Динамика суммарной длительности депрессии сегмента ST в течение суток у пациентов с АГ и ИБС (n=14)

Таблиця 1. Схема обстеження пацієнта

Исследования	Этапы наблюдения							поддерживающая терапия, 6-17 нед (Вазар+Азопрол ретард)	контрольные исследования
	исходно	к концу 1-й нед	к концу 2-й нед	к концу 3-й нед	к концу 4-й нед	к концу 5-й нед			
Общеклиническое исследование, ЭКГ	+	+	+	+	+	+		+	
Лабораторные анализы	+			креатинин, К+		креатинин, К+		+	
Офисное АД	+	+	+	+	+	+		+	
Суточное мониторирование АД	+							+	
Холтеровское мониторирование ЭКГ	+							+	
УЗИ сердца	+							+	
Оценка переносимости лечения	+	+	+	+	+	+	(как минимум – еженедельный телефонный контакт)	+	

Примечание. Минимальная возможная продолжительность протокола для пациента – 13 нед, максимальная – 17 нед в зависимости от степени подбора лечения, на которой были достигнуты целевые уровни АД и ЧСС.

Таблиця 2. Показатели суточного мониторирования АД у пациентов с АГ и ИБС до и в конце 12-недельного приема Вазара и Азопрола ретард (n=30)

Показатели	Величина показателя (M±m)			p
	до лечения	после лечения		
САД среднее за сутки, мм рт. ст.	130,4±1,2	116,6±1,5		<0,01
САД максимальное за сутки, мм рт. ст.	163,7±2,2	149,4±2,9		<0,001
САД минимальное за сутки, мм рт. ст.	93,3±2,9	86,1±3,6		<0,05
ДАД среднее за сутки, мм рт. ст.	78,9±1,3	72,2±1,2		<0,02
ДАД максимальное за сутки, мм рт. ст.	101,5±1,6	98,6±1,2		>0,1
ДАД минимальное за сутки, мм рт. ст.	51,8±2,5	48,9±1,6		>0,1

Примечания: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Таблиця 3. Показатели 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с АГ и ИБС до и в конце 12-недельной терапии препаратами Вазар и Азопрол ретард (n=30)

Показатели	Величина показателя (M±m)			p
	до лечения	после лечения		
ЧСС средняя за сутки в 1 мин	76,6±1,8	65,0±1,2		<0,01
ЧСС максимальная за сутки 1 мин	124,8±3,3	114,6±2,6		<0,05
ЧСС минимальная за сутки в 1 мин	53,2±1,8	49,1±1,1		<0,05
Суммарная длительность депрессии сегмента ST по ишемическому типу (мин)	37,1±6,6	20,1±3,6		<0,05
Количество желудочковых эктопических сокращений	269,4±87,2	68,3±17,6		>0,1

Таблиця 4. Показатели эхокардиографии у пациентов с АГ и ИБС до и в конце 12-недельной терапии препаратами Вазар и Азопрол ретард (n=30)

Показатели	Величина показателя (M±m)			p
	до лечения	после лечения		
КДО ЛЖ, мл	114,5±3,6	112,0±3,5		>0,05
КСО ЛЖ, мл	47,0±2,2	41,7±2,0		<0,02
Индекс КДО, мл/м ²	53,2±1,8	49,1±1,1		<0,05
Индекс КСО, мл/м ²	35,8±6,6	21,3±4,6		<0,001
ФВ ЛЖ, %	59,1±1,3 (45-69)	63,0±1,3 (48-70)		<0,05
ИММ, г/м ²	117,2±3,9 (85-158)	112,4±4,0 (110-158)		>0,05
Е/А*	0,87±0,03 (0,55-1,33)	0,91±0,03 (0,7-1,13)		>0,05

Примечания: КДО – конечнодиастолический объем; КСО – конечносистолический объем; * – n=28.

нормальный синусовый ритм; у 2 пациентов наблюдалась постоянная форма фибрилляции предсердий; 2 пациента страдали СД 2 типа (на момент включения в исследование – в фазе компенсации). Статины постоянно принимали все 32 обследованных, аспирин – 30 пациентов, нитраты – 22 человека.

Методы исследования включали общеклиническое обследование, рутинные лабораторные анализы, стандартную

ЭКГ в 12 отведениях, а также 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, ультразвуковое исследование сердца в соответствии со стандартными протоколами.

Клинический протокол

После выполнения исходных исследований начинали подбор комбинированной терапии по специально разработанной ступенчатой схеме, которая, помимо

достижения общепринятых целевых значений офисного АД (<140 мм рт. ст. – систолическое, <90 мм рт. ст. – диастолическое), предусматривала также достижение целевого для пациента со стенокардией напряжения уровня ЧСС – <60 уд/мин (рис. 1). Максимальная продолжительность подбора лечения соответствовала 5 нед, минимальная – 1 нед. После достижения на соответствующей ступени целевых значений АД и ЧСС осуществляли этап поддерживающего контролируемого лечения комбинацией Вазара и Азопрола ретард длительностью 12 нед с использованием тех фиксированных дозировок каждого из препаратов, с помощью которых были достигнуты вышеупомянутые целевые уровни ЧСС и АД. В конце периода наблюдения, минимальная продолжительность которого с учетом этапа подбора терапии составляла 13 нед, максимальная – 17 нед, выполняли контрольные исследования (табл. 1).

Результаты и обсуждение

Придерживаясь регламентированной протоколом схемы клинического титрования препаратов, целевых цифр систолического и диастолического АД удалось достичь у 30 (93%) из 32 обследованных.

Поддерживающая, то есть эффективная в составе комбинации, доза валсартана варьировала от 80 до 160 мг/сут (в среднем 101,3±6,4 мг/сут), период ее титрования составил от 1 до 3 нед (в среднем 1,4±1 нед). Поддерживающая доза ретардного S-метопролола сульфата колебалась от 12,5 до 100 мг/сут (в среднем 42,1±5,6 мг/сут), средний период ее достижения составил 2,5±0,2 нед, варьируя от 1 до 5 нед. По данным суточного мониторирования АД, прием испытываемой комбинации сопровождался выраженным статистически достоверным снижением средних, максимальных и минимальных значений систолического АД, а также средних значений диастолического АД (табл. 2). Анализ результатов суточного холтеровского мониторирования ЭКГ продемонстрировал отчетливое редуцирующее влияние комбинации ретардного S-метопролола с валсартаном на средние и максимальные значения ЧСС, чему сопутствовало достоверное, на 46%, уменьшение суммарной длительности депрессии сегмента ST по ишемическому типу в течение суток (табл. 3). Наиболее демонстративный характер антиишемического эффекта исследуемой комбинации препаратов выявлен в подгруппе больных с более высокими значениями (>20 мин) суммарной длительности ишемии (рис. 3). Кроме того, как видно из таблицы 3, прием исследуемой комбинации препаратов сопровождался 4-кратным, хотя и не достигшим уровня статистической достоверности, снижением зарегистрированных за сутки желудочковых эктопических сокращений.

По данным эхокардиографического исследования, в конце 12-недельного приема комбинации валсартана и S-метопролола отмечены умеренное, однако статистически достоверное уменьшение индекса конечнодиастолического объема, достоверное уменьшение индекса конечносистолического объема ЛЖ, что нашло свое отражение в умеренном достоверном возрастании ФВ ЛЖ (табл. 4). Как видно из таблицы 4, величина индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ и показатель Е/А не претерпели достоверных изменений. В то же время при анализе индивидуальной динамики ИММ в подгруппе лиц с гипертрофией ЛЖ (мужчины >125 г/м², женщины >110 г/м²) во всех случаях отмечено уменьшение данного показателя различной выраженности (рис. 2).

Побочными явлениями, зарегистрированными в течение периода наблюдения, были преходящие головокружения и/или головная боль у 3 пациентов, атриовентрикулярная блокада I ст. у 2 участников, диспептические явления у 1 испытуемого.

Ни в одном из вышеуказанных случаев не потребовалось прекращения регламентированной протоколом терапии. В течение периода исследования не наблюдали случаев повышения креатинина выше нормальных значений, как и случаев развития гиперкалиемии.

Результаты выполненного исследования свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности и достоверном антиишемическом действии комбинации валсартана и ретардного S-метопролола сульфата у пациентов с легкой и умеренной АГ, сочетающейся со стабильной стенокардией. Важным условием титрования S-метопролола у означенного контингента больных, способствовавшим реализации вышеуказанного антиишемического эффекта, явилось достижение целевого уровня ЧСС <60 уд/мин, отражающее современный подход к лечению пациентов со стенокардией напряжения. Представляются также заслуживающими внимания данные индивидуального анализа динамики массы миокарда ЛЖ у обследованных нами пациентов, отразившие способность испытываемой комбинации препаратов инициировать регресс гипертрофии миокарда уже к концу 12-й недели применения. Нельзя исключить, что этому способствовало в том числе и достижение у наших пациентов оптимального уровня АД к началу 12-недельного контролируемого лечения.

Высокую переносимость терапии представляется возможным связать, в первую очередь, с подбором препаратов в испытываемой лекарственной комбинации (валсартан – представитель класса БРА с ее наилучшей переносимостью, хиральная молекула метопролола сульфата – S-энантиомер, лишенный соответствующих потенциальных недостатков традиционного рацемического метопролола). Как дополнительное преимущество терапии левовращающей формой метопролола расценивается возможность использования вдвое меньших по сравнению с рацемической формой метопролола доз, необходимых для достижения сопоставимого гемодинамического эффекта.

Выводы

1. Применение оригинальной схемы ступенчатого подбора комбинации пролонгированной формы левовращающего метопролола сульфата (Азопрола ретард) и валсартана (Вазара) у пациентов с АГ и ИБС, стабильной стенокардией напряжения сопровождалось достижением целевых уровней АД и ЧСС (<60 уд/мин) у 94% больных.

2. На фоне 12-недельного лечения пациентов индивидуально подобранными поддерживающими дозировками вышеуказанных препаратов в составе комбинации наблюдалось достоверное снижение среднесуточного, максимального и минимального уровней систолического АД и среднесуточного уровня диастолического АД.

3. Поддерживающее 12-недельное лечение комбинацией ретардного S-метопролола сульфата и валсартана у пациентов с АГ и стабильной стенокардией сопровождалось, по данным 24-часового холтеровского мониторирования, выраженным снижением среднесуточных и максимальных значений ЧСС, а также достоверным (на 46%) снижением суммарной длительности ишемической депрессии сегмента ST.

4. 12-недельный прием комбинации Азопрола ретард и Вазара у пациентов с сочетанием АГ и ИБС сопровождался улучшением внутрисердечной гемодинамики в виде уменьшения индексов функциональных объемов ЛЖ, а также уменьшением ИММ ЛЖ у лиц с его исходной гипертрофией.