

Комбинированная терапия больных со стабильной стенокардией S-метопрололом и S-амлодипином

Лечение стенокардии остается сложной задачей, несмотря на широкий выбор лекарственных препаратов и современные возможности хирургической реваскуляризации миокарда.

Прием антиангинальных средств позволяет полностью устранить симптомы заболевания примерно у 17% больных стенокардией. Реваскуляризация миокарда устраняет стенокардию у 80% пациентов, около 20% продолжают испытывать ангинозную боль; 30-40% пациентов продолжают антиангинальную терапию после хирургической/эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Для лечения стенокардии, рефрактерной к монотерапии, используют комбинацию 2 антиангинальных препаратов. По данным европейских реестров последних лет, включая ATR Survey и EHS, комбинированную терапию принимают более 50% больных стабильной стенокардией; в России ее назначают в 76% случаев.

Первым препаратом, который при отсутствии противопоказаний должен быть назначен больному стабильной стенокардией, особенно в случае перенесенного ранее инфаркта миокарда (ИМ), является β -блокатор (ББ). Дозу выбранного ББ необходимо титровать до оптимальной, учитывая целевую частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое 55-60 уд/мин для больных стенокардией без дисфункции левого желудочка (ЛЖ), и переносимость терапии. У пациентов, перенесших ИМ, также доказано благоприятное влияние ББ на прогноз.

Недостаточная эффективность монотерапии с использованием ББ является показанием для присоединения других антиангинальных препаратов. В некоторых случаях назначение комбинированной терапии позволяет получить выраженный антиангинальный эффект при использовании лекарственных средств в меньших дозах. Необходимость такого подхода может возникнуть при плохой переносимости стандартных дозировок препаратов либо при сопутствующей патологии, ограничивающей их назначение (склонности к брадикардии, ХОБЛ, заболеваниях периферических артерий и т. д.).

В соответствии с современными международными и отечественными рекомендациями комбинация ББ и дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК) рассматривается как наиболее оптимальный вариант. Использование названной двухкомпонентной терапии имеет патофизиологическое обоснование. Возникновение приступа стенокардии обусловлено несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. ББ оказывают влияние на основные детерминанты потребления миокардом кислорода (ЧСС, сократимость, артериальное давление – АД) и эффективны в большинстве случаев при стенокардии, обусловленной фиксированным стенозом коронарных артерий. Антиангинальное действие дигидропиридиновых АК связано со снижением постнагрузки на ЛЖ, а также улучшением перфузии миокарда за счет коронарной вазодилатации и предупреждения коронарораспазма. Таким образом, сочетанное использование ББ и АК предупреждает развитие стенокардии, воздействуя на весь спектр гемодинамических механизмов ее развития.

Комбинация ББ и дигидропиридиновых АК до настоящего времени остается одной из наиболее изученных и эффективных, что подтверждается результатами рандомизированных клинических исследований, таких как TIBET с участием 682 пациентов со стенокардией напряжения, период наблюдения за которыми составил 2 года. Результаты лечения нифедипином в лекарственной форме с замедленным высвобождением (SR) 20-40 мг 2 р/сут и ателололом 50 мг 2 р/сут не отличались. Преимущества имела комбинированная терапия с применением обоих препаратов, в частности наблюдалось уменьшение частоты внезапной смерти, нефатального ИМ и нестабильной стенокардии.

Подобные результаты были получены и в исследовании IMAGE, в котором сравнивали эффективность метопролола 200 мг/сут и нифедипина 40 мг/сут у 280 больных стабильной стенокардией. Все пациенты имели ЭКГ-положительные пробы с дозированной физической нагрузкой. Оба препарата повышали толерантность к физической нагрузке и продолжительность ее выполнения, хотя метопролол – в большей степени. Комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем лечение каждым препаратом в отдельности.

В исследовании CASIS, также небольшим по объему (в нем участвовали 315 больных стабильной стенокардией), сравнивали антиишемическую эффективность амлодипина в дозе 10 мг/сут и ателолола в дозе 100 мг/сут. Амлодипин оказывал большее влияние на толерантность к физической нагрузке (ТФН). Ателолол имел преимущества в отношении уменьшения количества эпизодов ишемии миокарда во время холтеровского мониторирования. Антиангинальная эффективность комбинации амлодипина с ателололом значительно превышала таковую каждого препарата в отдельности. Метаанализ Klein и соавт. (2002) результатов 22 исследований подтвердил повышение ТФН (увеличение времени нагрузки до появления ишемии) при назначении комбинации ББ + АК по сравнению с любым вариантом монотерапии.

Оценка антиангинальной эффективности комбинации ББ и дигидропиридинового АК проводилась на базе отделения хронической ИБС ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Использовались инновационные препараты компании «Actavis» S-метопролол (Азопрол ретард) и S-амлодипин (Азомекс), состоящие из левовращающих стереоизомеров классических молекул.

В последнее время появились данные о преимуществах хирально чистых лекарственных веществ, представленных молекулами с идентичной пространственной структурой, в отношении как терапевтической эффективности при использовании меньших доз, так и безопасности и переносимости за счет снижения риска побочных реакций. Следует отметить, что большинство лекарственных средств представляют собой рацемические смеси

(рацемической называют оптически нейтральную смесь из равных количеств право- и левовращающих энантиомеров). Существуют данные о значительных различиях S- и R-энантиомеров молекул лекарственных средств. Как правило, основная фармакологическая активность рацемических препаратов связана с действием одного из энантиомеров, второй обычно менее активен либо проявляет другие фармакологические свойства, которые могут влиять как на эффективность, так и на безопасность лекарства, учитывая возможность развития побочных реакций. Для метопролола установлено, что блокада β_1 -рецепторов обеспечивается S-изомером, причем степень его взаимодействия с β_1 -адренорецепторами (аффинность) в 500 раз выше, чем таковая правовращающего (R-) изомера. Более высокой, 33:1, является кардиоселективность S-изомера. R-энантиомер, хотя и имеет более низкую фармакологическую активность, не является инертным. Он оказывает преимущественное влияние на β_2 -адренорецепторы и, соответственно, связан с риском развития побочных реакций, обусловленных блокадой β_2 -адренорецепторов (бронхообструкцией, периферической вазоконстрикцией, инсулинорезистентностью), особенно при использовании высоких доз препарата. Еще одним проблемным свойством R-энантиомера метопролола считается его более низкая скорость метаболизма, что имеет существенное значение у пациентов с генетически детерминированными особенностями функционирования печеночной ферментной системы CYP2D6. В популяции насчитывается до 5% таких пациентов. В связи с замедлением метаболизма и элиминации лекарственного вещества у них значительно возрастает риск побочных реакций, связанных с R-энантиомером и блокадой β_2 -адренорецепторов, даже при назначении небольших доз рацемического препарата. Подобные проблемы могут возникнуть



М.И. Лутай

при одновременном назначении некоторых лекарственных средств, угнетающих функцию печеночных ферментов (циметидина, ранитидина, ципрофлоксацина, верапамила).

Использование препарата, состоящего из чистого левовращающего изомера метопролола, предполагает достаточную терапевтическую эффективность лекарственного средства при использовании его в более низких дозах и снижении риска побочного действия, что подтверждается пилотными клиническими исследованиями. Например, в сравнительном исследовании SMART (260 больных с артериальной гипертензией (АГ); срок наблюдения 6 нед) S-метопролол в дозе 50 мг/сут оказался столь же эффективен, как и рацемический метопролол сукцинат в дозе 100 мг/сут. Показательные результаты были получены в небольшом клиническом исследовании, проведенном Mandoga в 2006 г. с участием пациентов с АГ и ХОБЛ. 49 больных в течение 60 дней получали S-метопролол в суточной дозе 50 мг. Препарат оказывал выраженный антигипертензивный эффект, не вызывая при этом бронхообструкцию.

До последнего времени лекарственный препарат амлодипин использовался в виде рацемической смеси право- и левовращающих изомеров. Вместе с тем было установлено, что способность блокировать

Таблица 1. Динамика показателей ЧСС и АД на фоне терапии с использованием S-метопролола и S-амлодипина

Показатели	Исходно	После 4-недельной терапии S-метопрололом	После 8-недельной терапии комбинацией S-метопролол + S-амлодипин
ЧСС в покое (уд/мин)	78,3±2,8	64,4±1,6	69,2±1,3
САД в покое (мм рт. ст.)	129,0±4,1	120,5±3,1	112,0±2,6
ДАД в покое (мм рт. ст.)	88,3±3,9	82,4±4,2	79,1±4,1

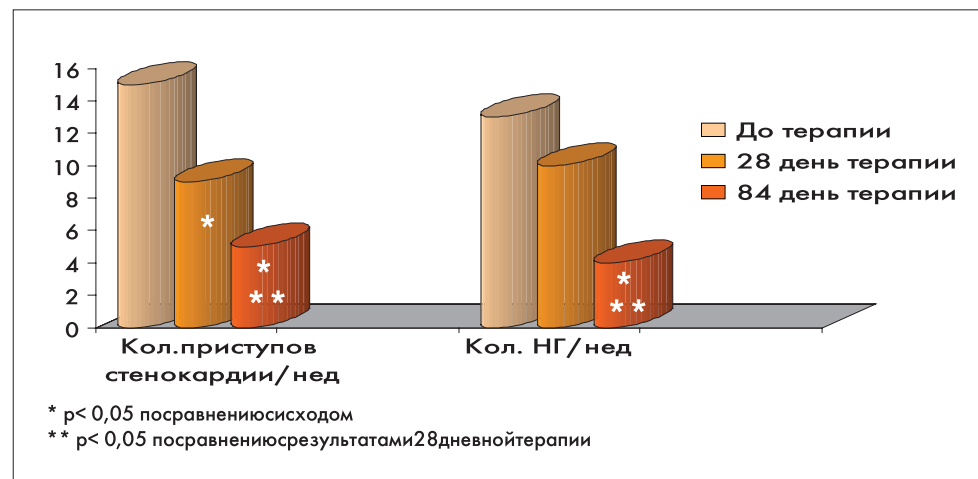


Рис. 1. Результаты комбинированной терапии с использованием S-метопролола и S-амлодипина: динамика клинических показателей

кальцевые каналы L-типа принадлежат преимущественно левовращающему S-энантиомеру препарата. Его активность по отношению к кальцевым каналам в 1000 раз выше, чем таковая R-энантиомера. Это означает, что фармакологическое (антигипертензивное и антиангинальное) действие амлодипина связано с активностью S-энантиомера. В то же время присутствие R-энантиомера связывают с развитием одной из наиболее частых и характерных для амлодипина побочных реакций – отеками нижних конечностей. Механизм такого воздействия опосредован кининовой системой за счет избыточного синтеза оксида азота эндотелиальными клетками и избыточной дилатации прекапиллярных сфинктеров. Проведенные до настоящего времени пилотные клинические исследования с использованием S-амлодипина подтверждают антигипертензивную эффективность препарата в меньших дозах и более редкие случаи появления периферических отеков (исследование SESA).

Материал и методы

Целью настоящего исследования была оценка эффективности и переносимости комбинированной терапии с использованием препаратов Азопрол ретард (S-метопролол) и Азомекс (S-амлодипин) у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией III ФК. Было обследовано 30 человек (9 женщин и 21 мужчина) в возрасте 42-70 лет. Сопутствующая АГ зарегистрирована у 40% (12 из 30) больных. Исходные показатели: ЧСС – 78,3±2,8, систолическое АД (САД) – 129,0±4,1 мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – 88,3±3,9 мм рт. ст. Базовая терапия включала статины, нитроглицерин для купирования приступов стенокардии, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в случае необходимости коррекции АД. Исследуемые препараты Азопрол ретард (таблетки ретард по 50 мг) и Азомекс (таблетки по 5 мг) назначали по следующей схеме: Азопрол ретард (S-метопролол) – 50 мг 1 р/сут в течение 28 дней (4 нед) в качестве монотерапии; затем Азомекс (S-амлодипин) 5 мг 1 р/сут в дополнение к Азопролу ретард в течение 8 нед.

Рекомендованные антиангинальные дозы метопролола и амлодипина составляют 100-200 мг/сут и 10 мг/сут. Пациенты получали более низкие дозы исследуемых препаратов с учетом химических особенностей последних (хиральной чистоты). В ходе исследования проводились

клинический осмотр, измерение ЧСС и АД, регистрация ЭКГ в 12 отведениях и 3 велоэргометрических (ВЭМ) теста (в начале исследования, через 4 и 8 нед терапии).

Терапию считали эффективной при повышении ТФН по данным велоэргометрии – увеличение мощности не менее чем на 25 Вт и/или прирост продолжительности нагрузки не менее чем на 180 с. В качестве дополнительных критериев эффективности рассматривали уменьшение суточного количества приступов стенокардии и суточной потребности в нитроглицерине.

Результаты

Полученные результаты свидетельствуют об антиангинальной эффективности исследуемых препаратов у больных с достаточно тяжелыми и выраженными клиническими проявлениями ИБС (стенокардия напряжения III ФК, количество приступов стенокардии в среднем до 15 в нед, соответствующая потребность в нитроглицерине – 13 таблеток). Назначение S-метопролола в суточной дозе 50 мг в течение 28 дней сопровождалось отчетливым клиническим улучшением: количество приступов стенокардии и недельная потребность в нитроглицерине уменьшались в среднем на 40 и 23% соответственно (p<0,05 для обоих показателей). Исходная ЧСС в покое у обследованных больных составляла 78,3±2,8 уд/мин. Прием S-метопролола способствовал снижению ЧСС в среднем на 13,9 уд/мин. Динамика основных гемодинамических показателей представлена в таблице 1.

Назначение S-метопролола сопровождалось достоверным повышением ТФН: мощность нагрузки увеличивалась с 70,0 до 87,5 Вт (+17,5 Вт; p<0,01), продолжительность – с 443,0 до 557,1 с (+114,1 с; p<0,01). Несмотря на то что на фоне терапии динамика клинических и ВЭМ-показателей была положительной, результаты терапии, учитывая выбранные критерии эффективности, нельзя считать достаточными. Присоединение S-амлодипина к проводимому лечению сопровождалось повышением его эффективности (рис. 1). Количество приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине уменьшились по сравнению с исходными на 66,7 и 69,2% соответственно (p<0,05); у 26,7% (8 из 30) больных ангинозные приступы полностью прекратились.

У всех участников терапия была эффективной, учитывая объективные критерии

ТФН по результатам ВЭМ-пробы. По сравнению с исходными показателями ТФН у всех пациентов возросла как минимум на 25 Вт по мощности и на 180 с по продолжительности. В среднем после проведения комбинированного лечения мощность выполняемой нагрузки увеличилась на 45 Вт, а продолжительность – на 315,6 с (p<0,01 для обоих показателей). Динамика основных показателей ВЭМ-пробы на фоне терапии представлена в таблице 2.

Следует отметить, что дополнительное достоверное повышение ТФН было отмечено после присоединения S-амлодипина к S-метопрололу; при этом мощность нагрузки увеличилась на 27,5 Вт (+31%; p<0,01), продолжительность – на 201,5 с (+36%; p<0,01).

В настоящем исследовании АГ отмечена у 40% участников, причем только 4 из 12 пациентов исходно имели АД >150/90 мм рт. ст. Прием S-метопролола и S-амлодипина позволил нормализовать АД у 11 больных с исходной гипертензией. Одному пациенту для поддержания АД <130/80 мм рт. ст. потребовалось дополнительно принимать ингибитор АПФ.

Комбинированная терапия, включающая S-метопролол и S-амлодипин, характеризовалась хорошей переносимостью. Только у 4 из 30 пациентов были отмечены побочные реакции (рис. 2). В 2 случаях нежелательные явления развились на фоне приема S-метопролола: в 1-м случае имело место усиление одышки после 2-недельного приема препарата на фоне сопутствующий ХОБЛ, вследствие чего больной был исключен из исследования. Во 2-м у пациента развилась брадикардия (48-50 уд/мин), сопровождающаяся слабостью и ортостатическими реакциями; доза S-метопролола была уменьшена до 25 мг/сут, ЧСС увеличилась до 60 уд/мин, после чего больной продолжил терапию. На фоне комбинированного лечения в 2 случаях отмечено снижение САД до 100 мм рт. ст. Уменьшение дозы S-амлодипина до 2,5 мг/сут также позволило продолжить терапию.

В исследовании участвовали 7 пациентов, которые не могли принимать рацемический амлодипин из-за развития отеков нижних конечностей. Замена рацемического препарата на левовращающий изомер S-амлодипин позволила 5 из них получать эффективную антиангинальную терапию без побочных реакций.

Выводы

В заключение следует отметить перспективность нового научного направления – использования хиральных лекарственных веществ. Левовращающие изомеры S-метопролол и S-амлодипин при комбинированном назначении у пациентов со стабильной стенокардией оказывали выраженный антиангинальный эффект, уменьшая клинические проявления заболевания (количество приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине). Назначение 50 мг/сут S-метопролола и 5 мг/сут S-амлодипина способствовало повышению ТФН (мощности и продолжительности ВЭМ-нагрузки) у больных с высоким функциональным классом стенокардии (III ФК). Клиническая эффективность классической комбинации ББ + дигидропиридиновый АК наблюдалась при использовании относительно меньших дозировок S-метопролола и S-амлодипина. Комбинированная терапия S-метопрололом и S-амлодипином хорошо переносилась пациентами, в том числе и лицами, у которых при приеме рацемического амлодипина развивались отеки нижних конечностей.

Оперативно Хроника ключевых событий ГОЛОВНЕ

Новости FDA

Одобен инъекционный препарат для лечения наркотической зависимости

12 октября FDA одобрило препарат Vivitrol/Вивитрол для лечения и предотвращения рецидивов у пациентов с опиоидной зависимостью, которые прошли детоксикационную терапию.

Действующим веществом Вивитрола является налтрексон. Препарат замедленного высвобождения предназначен для внутримышечного введения 1 раз/мес. Налтрексон блокирует опиоидные рецепторы в головном мозге и угнетает действие таких препаратов, как морфин, героин и др. В 2006 г. препарат был одобрен для лечения алкогольной зависимости.

Безопасность и эффективность Вивитрола изучались в 6-месячном исследовании, в котором сравнивали терапию данным препаратом с таковой плацебо у пациентов, которые завершили курс детоксикационной терапии и больше не имели физической опиоидной зависимости. Согласно результатам исследования, 36% пациентов, получавшим Вивитрол, удалось в рамках лечения в течение полных 6 мес не употреблять наркотики; в группе плацебо количество таких пациентов составило 23%.

Наиболее частыми побочными эффектами при использовании Вивитрола являются тошнота, усталость, головная боль, головокружение, рвота, снижение аппетита, боль в суставах и мышечные спазмы. Другие значимые побочные эффекты включают реакции в месте инъекции, которые могут быть очень серьезными и потребовать хирургического вмешательства, повреждение печени, аллергические реакции, пневмонию, подавленное настроение и суицидальные мысли. Препарат должен назначаться только врачом, для введения необходимо использовать специальные иглы.

Вивитрол производит компания Al-kermes Inc.

<http://www.ema.europa.eu/>

FDA одобрены дополнительные показания к применению Sprycel™

28 октября FDA была одобрена заявка на расширение показаний к применению перорального препарата Sprycel™/Спрайсел (дазатиниб) в качестве терапии первой линии для лечения пациентов с хроническим миелобластным лейкозом при наличии Филадельфийской хромосомы в хронической фазе заболевания. Заявка рассматривалась FDA по ускоренной процедуре.

Одобрение было основано на результатах клинического исследования, в котором использовали тестирование на основе генных индикаторов, позволяющих определить, насколько хорошо удается воздействовать терапией пероральным ингибитором киназы на злокачественные клетки.

Препарат ранее был одобрен FDA в качестве терапии второй линии у пациентов с хроническим миелобластным лейкозом, не поддающихся терапии другими препаратами, включая Gleevec™/Glivec™/Гливек™, а также для лечения взрослых пациентов с хроническим миелобластным лейкозом при наличии Филадельфийской хромосомы, проявляющих резистентность или непереносимость предшествующей терапии.

По материалам [www.fda.gov.](http://www.fda.gov/); finance.yahoo.com

Подготовила Ольга Татаренко

Таблица 2. Динамика показателей ВЭМ-пробы на фоне терапии с использованием S-метопролола и S-амлодипина

Показатели	Исходно	После 4-недельной терапии S-метопрололом	После 8-недельной терапии S-метопролол + S-амлодипин
Мощность ВЭМ (Вт)	70,0±5,2	87,5±2,6*	115,0±2,6**
Продолжительность ВЭМ (с)	443,0±19,6	557,1±22,3*	758,6±31,4**
Пороговая ЧСС (уд/мин)	115,8±3,4	110,2±3,4	130,1±2,0
Пороговое САД (мм рт. ст.)	155,0±4,6	164,0±4,1	170,5±3,6

* – p<0,01 по сравнению с исходным показателем.
** – p<0,01 между монотерапией и комбинированным лечением.

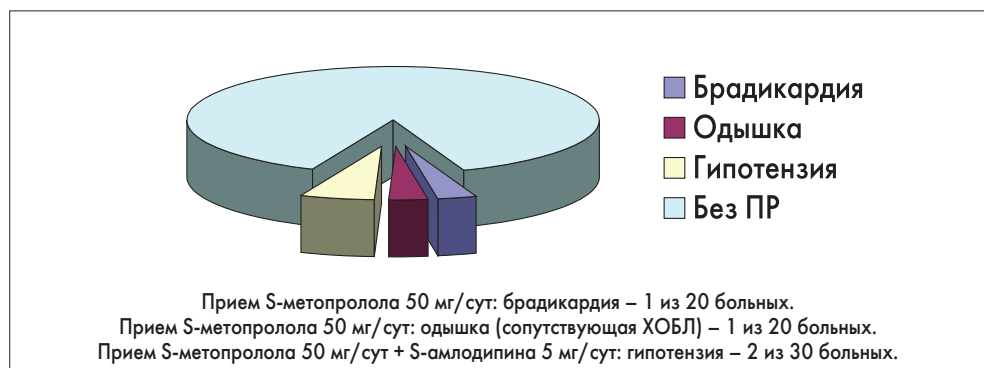


Рис. 2. Монотерапия S-метопрололом и комбинированное лечение с использованием S-метопролола и S-амлодипина: побочные реакции