

Фармакотерапия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Бочаров А.В.¹, Попов Л.В.⁴, Груздева А.А.^{1,2,3}, Сидоров Д.В.¹, Хохлов А.Л.³, Ильин М.В.³

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА И МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА У БОЛЬНЫХ С ВАЗОСПАСТИЧЕСКОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

¹ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева», 156013, Кострома, Россия

²ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа №1», 156002, Кострома, Россия

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Ярославль, Россия

⁴ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 105203, Москва, Россия

Обоснование. Поиск более эффективной терапии вазоспастической стенокардии с учетом клинико-экономических показателей.

Цель. Сравнить клинико-экономическую эффективность терапии тартратной и сукцинатной солей метопролола у больных с вазоспастической стенокардией.

Материалы и методы. Проведено исследование с участием 77 пациентов со сроком наблюдения 12 месяцев. Выполнено сравнение результатов по параметрам антиангинальной эффективности между первой группой пациентов ($n = 41$) с вазоспастической стенокардией, получивших дополнительно к стандартной терапии антагонистом кальция (Норваск) метопролол тартрат (Эгилор в дозе 25 мг 2 раза в день), со второй группой ($n = 36$), получивших дополнительно к стандартной терапии антагонистом кальция (Норваск) метопролол сукцинат (Беталок ЗОК 50 мг). Значимых различий по клинико-демографическим показателям между группами не было. Комбинированной первичной конечной точкой были: сердечно-сосудистая смерть, развитие острого инфаркта миокарда, ОНМК. За вторичную конечную точку взяты клинически значимые приступы стенокардии: продолжительностью свыше 15 минут, случаи, требующие госпитализации или вызова бригады скорой медицинской помощи.

Результаты. За время наблюдения получена достоверная разница по частоте возникновения клинически значимых приступов стенокардии с преимуществом в группе пациентов, получающих метопролол сукцинат (6 и 4 случаев в основной и контрольной группах соответственно; $p = 0,043$). По комбинированной первичной конечной точке достоверных различий в группах метопролола тартрата и метопролола сукцината не получено, в частности: сердечно-сосудистая смертность (2,44 и 2,78% в основной и контрольной группах соответственно; $p = 0,94$), острый инфаркт миокарда (4,88 и 2,78% в основной и контрольной группах соответственно; $p = 0,89$), острое нарушение мозгового кровообращения (2,44 и 2,78% в основной и контрольной группах соответственно; $p = 0,53$).

Заключение. Отсутствуют достоверные различия по частоте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с вазоспастической стенокардией, принимающих метопролол тартрат или сукцинат, за исключением частоты возникновения клинически значимых ангинозных приступов, которая достоверно меньше в группе пациентов, получивших метопролол сукцинат. Большие фармакоэкономические преимущества имеет метопролол тартрат.

Ключевые слова: вазоспастическая стенокардия; метопролол тартрат; метопролол сукцинат; клинико-экономическая эффективность терапии.

Для цитирования: Бочаров А.В., Попов Л.В., Груздева А.А., Сидоров Д.В., Хохлов А.Л., Ильин М.В. Сравнительная оценка эффективности метопролола сукцината и метопролола тартрата у больных с вазоспастической стенокардией. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):43–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-43-48>

Для корреспонденции: Бочаров Александр Владимирович — д-р мед. наук; e-mail: bocharovav@mail.ru

Bocharov A.V.¹, Popov L.V.⁴, Gruzdeva A.A.^{1,2,3}, Sidorov D.V.¹, Khokhlov A.L.³, Ilyin M.V.³

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF METOPROLOL SUCCINATE AND METOPROLOL TARTRATE IN PATIENTS WITH VASOSPASTIC ANGINA

¹Kostroma Regional Clinical Hospital named after E.I. Korolev, Kostroma, 156013, Russia

²Kostroma District Hospital №1, Kostroma, 156002, Russia

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, 150000, Russia

⁴Pirogov National Medical & Surgical Center of the Ministry of Health of the Russia, 105203, Moscow, Russia

Rationale. The search for a more effective therapy for vasospastic angina pectoris, taking into account clinical and economic indicators.

Objective. To compare the clinical and economic efficiency of therapy with metoprolol tartrate and metoprolol succinate in patients with vasospastic angina.

Materials and methods. A randomized study involving 77 patients with a follow-up period of 12 months was conducted. The results were compared in terms of antianginal efficacy parameters between a group of patients ($n = 41$) with vasospastic angina pectoris who received metoprolol tartrate (Egilok at a dose of 25 mg 2 times a day) for standard therapy with a calcium antagonist (Norvasc), with a similar group of patients ($n = 36$) who received metoprolol succinate (Betaloc ZOK 50 mg). The primary endpoints were cardiovascular death, development of AMI, stroke, secondary endpoints — the number of clinically significant angina attacks, patients were followed up for 12 months (over 15 minutes, cases requiring hospitalization or calling an ambulance team).

Results. During the observation period, a significant difference was obtained in the incidence of clinically significant angina attacks ($p = 0.043$) with an advantage in the group of patients receiving metoprolol succinate. According to the primary endpoints, there was no significant difference in the groups of metoprolol tartrate and succinate: in the number of cardiovascular mortality ($p = 0.94$), development of AMI ($p = 0.89$), stroke ($p = 0.53$).

Conclusion. There are no significant differences in the incidence of adverse cardiovascular events, such as AMI, stroke, including those leading to death in the groups of patients with vasospastic angina taking metoprolol tartrate or succinate. However, there is a significant difference in the incidence of clinically significant anginal attacks with the advantage of succinate salt. Metoprolol tartrate has great pharmacoeconomic advantages.

Key words: vasospastic angina; metoprolol tartrate; metoprolol succinate; clinical and economic efficiency of therapy.

For citation: Bocharov A.V., Popov L.V., Gruzdeva A.A., Sidorov D.V., Khokhlov A.L., Ilyin M.V. Comparative evaluation of the effectiveness of metoprolol succinate and metoprolol tartrate in patients with vasospastic angina. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):43–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-43-48>

For correspondence: Bocharov A.V.; e-mail: bocharovav@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Bocharov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6027-2898>

Popov L.V., <https://orcid.org/0000-0002-0530-3268>

Gruzdeva A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0779-7003>

Khokhlov A.L., <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Ilyin M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>

Received 18.11.2020

Вазоспастическая стенокардия (ВС) среди всех вариантов стенокардии без гемодинамически значимого поражения коронарного русла часто имеет самое неблагоприятное течение, поскольку она может приводить к инфаркту миокарда. На долю ВС приходится около 2,0% госпитализаций пациентов с острым коронарным синдромом. В некоторых случаях данный тип стенокардии связан с системными вазомоторными расстройствами, такими как мигрень и синдром Рейно, что указывает на наличие общего сосудистого расстройства.

Диагноз ВС рекомендуется устанавливать на основании выявления транзиторных ишемических изменений сегмента ST во время приступа стенокардии [1].

Провокация коронарного спазма считается положительной в случае возникновения одного или нескольких следующих событий: ангинозный приступ, ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), выраженная вазоконстрикция эпикардиальных артерий. В случае отсутствия всех трех событий тест следует считать сомнительным. Развитие приступа стенокардии в ответ на проведение провокационных проб в отсутствие ангиографически документированного вазоспазма вне зависимости от сопутствующих изменений ЭКГ указывает на наличие микрососудистой стенокардии [1, 2].

Согласно национальным клиническим рекомендациям, для пациентов с вазомоторными нарушениями регуляции артерий коронарного русла блокаторы кальциевых каналов (БКК) рекомендуются как препараты выбора для профилактики приступов стенокардии в дополнение к модификации факторов риска атеросклероза и образа жизни [1].

Поскольку приступы стенокардии возникают вследствие повышения потребности миокарда в кислороде, развития ишемии миокарда, лечение, направленное на снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), является патогенетически

обоснованным. Препараты группы β -адреноблокаторов (БАБ) не только устраняют симптомы заболевания, но и оказывают противоишемическое действие [3–5].

БКК «медленного» типа по антиангинальной эффективности сопоставимы с БАБ. Дигидропиридиновые БКК преимущественно действуют на тонус артериол, снижают постнагрузку, улучшают кровоток и доставку кислорода к ишемизированной зоне миокарда, однако они одновременно могут повышать ЧСС и снижать системное АД. Поэтому изучение сочетания антиишемической эффективности БАБ и БКК при ВС является актуальной проблемой. В свою очередь представляет несомненный интерес сравнение эффективности влияния различных солей метопролола на терапевтический эффект у данной категории пациентов [2, 6, 7].

Цель: сравнить клинико-экономическую эффективность терапии тартратной и сукцинатной солей метопролола у пациентов с вазоспастической стенокардией.

Материал и методы

Дизайн исследования

В исследовании принимали участие 77 пациентов. В 1-ю группу сравнительного клинического исследования вошел 41 пациент, которым к стандартной терапии антагонистом кальция (Норваск 10 мг/сут) добавлен метопролол тартрат (Эгилок 50 мг 2 раза в сутки), 36 пациентов во 2-й группе дополнительно к терапии антагонистом кальция (Норваск 10 мг/сут) получали метопролол сукцинат (Беталок ЗОК 50 мг в сутки). Ввиду фармакокинетических особенностей разных солей метопролола и микрокапсулированной формы Беталок ЗОК, нельзя проводить сравнение эквивалентности доз.

Критерии включения (наличие всех критериев): вазоспастическая стенокардия, женский пол, возраст от 40 до 60 лет включительно, отсутствие поражения коронарного русла по данным селективной коронароангиографии, подтвержденный вазоспазм по данным

коронароангиографии, вызвавший острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Критерии исключения: ранее перенесенные острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, онкологические заболевания, заболевания крови, ХОБЛ, бронхиальная астма, заболевания, лимитирующие выживаемость, психические расстройства, сахарный диабет, наличие противопоказаний или отсутствие приверженности к назначаемым лекарственным препаратам, хроническая почечная недостаточность.

Исследование проводилось на базе ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева», ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа № 1», г. Кострома.

Работа выполнялась в 2018–2020 гг. Период наблюдения за пациентами — 12 месяцев.

Сопоставимость групп по основным клинико-демографическим показателям отражена в табл. 1.

Все пациенты наблюдались кардиологом ежеквартально в кардиологической поликлинике.

Исходы исследования

Эффективность проводимой терапии определялась по конечным точкам: первичная — комбинированная (сердечно-сосудистая смерть, возникновение ОИМ или ОНМК), вторичные — количество клинически значимых приступов стенокардии за период наблюдения (длительностью свыше 15 мин, случаи, требующие госпитализации или вызова бригады скорой медицинской помощи). Рассчитывались затраты на лечение, оценивалась фармакоэкономическая эффективность.

Этическая экспертиза

Все пациенты дали согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных и медицинские вмешательства. Исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации, одобрено на заседании этического комитета ЯГМУ 08.02.2018 г.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica версии 13.3 (TIBCO Software Inc., 2017). Результаты представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го перцентилей при асимметричном распределении.

Тип распределения количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных применяли критерий *U* Манна–Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Данные по комбинированной первичной конечной точке представлены в виде отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За период наблюдения в обеих группах отмечено снижение артериального давления (систолического и диастолического), ЧСС снизилась только в группе метопролола сукцината, однако достоверной разницы между группами по этим показателям не получено (табл. 2).

За 12 мес наблюдения неблагоприятные события по конечным точкам отмечены в 10 случаях в 1-й группе и в 6 случаях во 2-й группе, однако достоверных различий не наблюдалось. Достоверное преимущество во 2-й группе отмечено по вторичной конечной точке (клинически значимые приступы стенокардии) (6 и 4 случая соответственно, $p = 0,043$).

На амбулаторном этапе в течение 12 мес. лечения затраты 41 пациента 1-й группы на приобретение медикаментов по основному заболеванию составили 219 186 рублей, во 2-й у 36 пациентов — 245 232 руб. Через 12 мес. лечения у 29 (70,7%) человек 1-й группы и 27 (75,0%) человек 2-й группы показатель оценки самочувствия по 100-мм шкале достиг уровня до развития заболевания. Был определен коэффициент фармакоэкономической эффективности, который составил 7070,5 руб./единицу эффекта в 1-й и 8174,4 руб./единицу эффекта в 2-й группе и 75,6 рублей на 1% эффекта в 1-й и 90,8 рублей на 1% эффекта во 2-й группе (табл. 3).

Эффективность терапии, бесспорно, зависит от комплаентности пациентов. Первое место среди причин снижения предрасположенности к лечению в нашем исследовании занял «недостаток средств» — 44,1%, далее шла «забывчивость» — 20,8%, третье место разделили «отсутствие субъективных жалоб» и «не видно быстрого эффекта от лечения» — 11,7%, далее «нежелание “быть зависимыми”» — 6,5%, «недооценка состояния» — 3,9%, «недоверие к врачу» — 1,3%.

Для оценки нежелательных реакций (НР) от метопролола в группах использовалась шкала UKU, включаю-

Таблица 1

Основные клинико-демографические характеристики групп

№	Показатель	1-я группа <i>n</i> = 41	2-я группа <i>n</i> = 36	<i>p</i>
1	Возраст, лет	51 [45;54]	48 [45;55]	0,61
2	Индекс массы тела	29 [26;32]	28 [26;30]	0,64
3	Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	41 (100)	36 (100)	1,0
4	Гиперхолестеринемия, <i>n</i> (%)	41 (100)	36 (100)	1,0
5	Курение, <i>n</i> (%)	9 (21,95)	6 (16,67)	0,84

Таблица 2

Результаты клинической эффективности терапии тартратной и сукцинатной солей метопролола у пациентов с вазоспастической стенокардией

№	Показатель	1-я группа <i>n</i> = 41	2-я группа <i>n</i> = 36	<i>p</i>
1	АД систолическое исходное, мм рт. ст.	150 [140;150]	145 [140;150]	0,99
2	АД систолическое через 12 мес после лечения, мм рт. ст.	140 [135;145]	135 [130;140]	0,67
3	Δ АД систолическое, мм рт. ст.	10 [5;11,25]	10 [7,5;15]	0,21
4	АД диастолическое исходное, мм рт. ст.	80 [80;80]	80 [75;80]	0,90
5	АД диастолическое через 12 мес. после лечения, мм рт. ст.	80 [75;80]	80 [75;80]	0,92
6	Δ АД диастолическое, мм рт. ст.	5 [5;5]	5 [5;7,5]	0,77
7	ЧСС исходное, уд./мин	70 [70;85]	70 [65;80]	0,67
8	ЧСС через 12 мес. после лечения, уд/мин	70 [60;80]	70 [60;75]	0,46
9	Δ ЧСС, уд./мин	10 [5;10]	5 [5;10]	0,64
	Первичная конечная точка, <i>n</i> (%)	4 (9,75)	2 (5,55)	0,77
10	Сердечно-сосудистая смерть, <i>n</i> (%)	1 (2,44)	0(0)	0,94
11	Острый инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	2 (4,88)	1 (2,78)	0,89
12	Острое нарушение мозгового кровообращения, <i>n</i> (%)	1 (2,44)	1 (2,78)	0,53
13	Вторичные (количество клинически значимых приступов стенокардии за период наблюдения)	6 [4;7]	4 [3;5,25]	0,043

Таблица 3

Фармакоэкономическая эффективность терапии

Фармакоэкономические показатели	1-я группа	2-я группа
Затраты всех пациентов в течение курса	219 186 руб./12 мес./41 чел.	245 232 руб./12 мес./36 чел.
Пациенты, достигшие целевого уровня состояния через 6 мес. (абс.)	31 человек	30 человек
Коэффициент фармакоэкономической эффективности (стоимость/эффективность)	219 186/31 = 7070,5 руб. на единицу эффекта	245 232/30 = 8174,4 руб. на единицу эффекта
Средние затраты на лекарственные препараты за 12 мес., руб./чел.	219 186/41 = 5346 руб.	245 232/36 = 6812 руб.
Изменение состояния пациентов через 12 мес.	У 70,7% наступило улучшение (положительная динамика качества жизни)	У 75,0% наступило улучшение (положительная динамика качества жизни)
Коэффициент стоимость/эффективность	5346/70,7 = 75,6 руб. на 1% эффекта	6812/75,0 = 90,8 руб. на 1% эффекта

щая анализ частоты возникающих побочных эффектов на прием лекарственных препаратов. Выделенные 48 НР распределены по влиянию на системы организма: гастроинтестинальные, неврологические, вегетативные и так далее. Оценка проводилась в баллах с дельтой от исходных значений. Среди побочных эффектов респонденты чаще всего отмечали аллергические реакции в виде крапивницы, кашель, головокружение, диспепсию без значимой разницы между группами.

Обсуждение

В настоящее время известно, что развитие спазма коронарных артерий обусловлено взаимодействием двух причин: локальной гиперреактивностью к вазоконстрикторным стимулам в коронарном сегменте и продолжающимся воздействием вазоконстрикторных раздражителей, вызывающих спазм в гиперреактивном сегменте. Гиперреактивность гладкой мускулатуры сосудов в большей степени связана с пострецепторной

клеточной аномалией в регуляции сокращения миофибрилл. По данным исследований, повышенная активность внутриклеточного фермента Rho-киназы (RhoK) и нарушение функционирования K⁺-АТФ-зависимых каналов могут входить в состав клеточных путей, опосредованно вовлеченных в коронарный спазм. Кроме этого, повышение активности мембранного Na⁺-H⁺-канала обмена, основного регулятора pH в клетке, предположительно является возможным стимулятором аномальной вазореактивности. Повышение активности RhoK может быть связано с несколькими механизмами при развитии миогенной реакции. Во-первых, с повышением внутриклеточной концентрации кальция, что происходит на начальном этапе развития миогенного ответа. Механизм функционирования RhoK, необходимый для регуляции нормальной работы клеток, показывает возможность запуска сосудистых расстройств. Увеличение активности RhoK в клетках среднего и внутреннего слоев сосудистой стенки вызывает повышение тонуса сосудов, что

создает риск нарушения кровоснабжения жизненно важных органов и артериального давления с последующим развитием серьезных сосудистых осложнений: ОНМК, ОКС, отек легких и т.п.

В последнее время RhoK выделяется в качестве одной из наиболее значимых точек приложения для фармакологической коррекции гиперсократимости гладких мышц и эндотелиальной дисфункции. БАБ и БКК имеют разные механизмы влияния на вазоконстрикцию гладкой мускулатуры сосудов, тем самым оказывают синергическое действие, противоположное эффектам RhoK [8, 9].

Помимо артериальной гипертензии, имеющей первоочередное значение в структуре смертности при ИБС, не меньшее значение уделяется частоте сердечных сокращений, на которую можно воздействовать, применяя β -адреноблокаторы и антагонисты кальция (за исключением препаратов дигидропиридинового ряда).

За счет доказанного в крупных клинических исследованиях влияния на симпатическую активность у пациентов с сочетанием АГ, тахикардии и хронической сердечной недостаточности, а также нежелательности применения недигидропиридиновых антагонистов кальция при декомпенсации хронической сердечной недостаточности, β -адреноблокаторы приобретают еще более важное значение. Высокая ЧСС коррелирует с сердечно-сосудистой смертностью и другими нежелательными исходами, что нашло подтверждение в ряде многоцентровых исследований [3, 4, 6].

Метопролол на 95% абсорбируется в ЖКТ, обладает умеренной растворимостью в жирах, слабой растворимостью в воде. В связи с этим в клинике применяется в виде солей. При длительном применении биодоступность увеличивается до 70%. После всасывания в ЖКТ, соль метопролола расщепляется, и действующее вещество активируется. Эффективность терапии напрямую определяется концентрацией препарата в крови, что в свою очередь зависит от фармакокинетики соли и скорости поступления в кровь. Преимущества ретардных форм обусловлены особенностями фармакокинетики, способностью поддерживать стабильную концентрацию лекарственного субстрата, что позволяет осуществлять прием препарата однократно в сутки, тем самым повышая комплаентность к терапии. Таким образом, представляет интерес сравнительный анализ различных солей и форм доставки данного лекарственного вещества [5, 6, 9–11].

Существует много исследований, посвященных оценке частоты контроля и прогнозу осложнений у больных со стенокардией. Так, A. Cordeiro с соавторами проведено наблюдательное многоцентровое исследование с участием около 300 000 больных с ИБС. Оно доказало, что у пациентов, принимавших β -адреноблокаторы, наблюдалась значительно меньшая ЧСС (67,2 против 73,0 уд./мин, $p < 0,01$) по сравнению с теми, кто получал антагонисты кальция недигидропиридинового ряда. Также было показано, что метопролол независимо от других факторов (ОР: 1,29, 95% ДИ: 1,04–1,618; $p = 0,04$) напрямую контролирует ЧСС [7, 11].

Таким образом, в современных рекомендациях, основанных на доказательной медицине, и β -адреноблокаторы, и антагонисты кальция занимают лидирующие позиции как противоишемические препараты для профилактики и лечения приступов стенокардии и тахикардии [3, 4, 6]. Сведения о том, что применение метопролола более эффективно в старших возрастных группах больных острым коронарным синдромом (ОКС), подтверждаются и при анализе данных исследования Göteborg Metoprolol Trial [12].

С 1986 г., когда были представлены данные HINT (Голландское межуниверситетское исследование применения нифедипина и метопролола у больных нестабильной стенокардией) [13], β -адреноблокаторы надежно занимают ведущие позиции в лечении больных с ОКС. В этом исследовании была продемонстрирована бесспорная эффективность раннего назначения метопролола при нестабильной стенокардии, что обеспечивало уменьшение частоты развития инфаркта миокарда и рецидивирующих приступов стенокардии в ближайшие 48 часов по сравнению с монотерапией нифедипином.

Метаанализ результатов 28 клинических исследований, проведенных до 1985 г., показал уменьшением риска инфаркта миокарда примерно на 13% при раннем назначении β -адреноблокаторов пациентам с ОКС (общее число больных около 28 тысяч), что было связано со снижением летальности в раннем периоде на 3,7% против 4,3% в группе без назначения β -адреноблокаторов.

Необходимо отметить, что первые исследования, в которых была продемонстрирована эффективность применения β -адреноблокаторов при ОКС, являлись небольшими, низкоконтролируемыми. Важно также, что эти исследования были проведены в то время, когда еще не вошли в рутинную практику современные способы реваскуляризации, реперфузии, антитромбоцитарные и антикоагулянтные средства [4, 11].

Убедительных данных о наличии каких-либо преимуществ у конкретного β -адреноблокатора в настоящее время нет. Но по анализу массива данных, полученных в ходе клинических исследований, на первое место выходит метопролол, что и определило наш выбор [11].

В исследовании MIAMI показано, что метопролол в терапевтической дозе 200 мг/сутки на 29% снижает смертность у больных с ОИМ и высоким риском осложнений. Проведенный G. Olsson и соавт. метаанализ 5 рандомизированных исследований показал при лечении метопрололом в сравнении с плацебо значимое снижение смертности (78,3 и 97,0 случаев на 1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,036$). Наиболее значимым в группе пациентов, принимающих метопролол, было снижение частоты внезапной смерти ($p = 0,002$) [4, 7].

По литературным данным, более 70% пациентов склонны нарушать назначения врача. В большей мере это касается возрастных коморбидных пациентов, получающих помимо препаратов симптоматического действия органопротективную терапию, эффективность которой клинически пациенту малозаметна. В нашем исследовании имел место высокий комплаенс, что обусловлено

приемом ретардных форм препаратов и, соответственно, небольшой кратностью приемов, а также средним возрастом — 49 [45; 55] лет.

Метопролол имеет большую доказательную базу, полученную в рандомизированных многоцентровых исследованиях по эффективности и безопасности в лечении больных с АГ, ХСН, стенокардией напряжения, аритмией, у больных, перенесших инфаркт миокарда, замедлению прогрессирования атеросклероза [2, 4, 5, 10]. Но мало где сравнивалась антиишемическая эффективность различных его солей. В нашей работе впервые проведено сравнение клинико-экономической эффективности дженерического препарата метопролол тартрат (Эгилок) и оригинального лекарства метопролол сукцинат (Беталок ЗОК) у пациентов с вазоспастической стенокардией с учетом комплаентности терапии [9].

Заключение

На основании проведенного анализа определены сопоставимые клиническая эффективность и безопасность применения тартратной и сукцинатной солей метопролола в препаратах Эгилок и Беталок ЗОК у больных вазоспастической стенокардией по комбинированной первичной конечной точке. Большую фармакоэкономическую эффективность показал метопролол тартрат за 12 месяцев терапии. В результате 12-месячной терапии комбинацией антагониста кальция (Норваск) с препаратами Эгилок и Беталок ЗОК у всех пациентов наблюдалась положительная клиническая динамика: снижение уровня АД и ЧСС, не было зарегистрировано гипертонических кризов, уменьшилось количество приступов стенокардии. Полученные клинические результаты были сопоставимы в обеих группах по первичной комбинированной точке. По вторичной точке — количеству ангинозных приступов — получил преимущество метопролол сукцинат (Беталок ЗОК), при этом он уступил Эгилоку по данным фармакоэкономического анализа. Среди факторов приверженности лидируют: «недостаток средств» — 44,1%, «забывчивость» — 20,8%, «отсутствие субъективных жалоб» и «отсутствие быстрого эффекта от лечения» — по 11,7%. Полученные данные можно учитывать в терапии вазоспастической стенокардии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41:407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Булгаков А.Г., Бельская М.И., Ковш Е.В. и др. Оценка эффективности и безопасности лекарственного средства Эгилок СР в сравнении с лекарственным средством Беталок ЗОК у пациентов с артериальной гипертензией. *Медицинские новости*. 2016;9:55–58 [Bulgakov A.G., Bel'skaya M.I., Kovsh E.V. i dr. Otsenka ehffektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo sredstva Ehgilok SR v sravnenii s lekarstvennym sredstvom Betalok ZOK u pacientov s arterial'noj gipertenziej. *Medicinskie novosti*. 2016;9:55–58. (in Russian)].
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?TradeNmR=Беталок>. [State Register of Medicines. [Electronic resource] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?TradeNmR=Беталок>. (in Russian)].
4. Затеишчикова А.А., Затеишчиков Д.А. Метопролол в лечении острого коронарного синдрома. *РМЖ*. 2008;16:1054. [Zateyshchikova A.A., Zateyshchikov D. A. Metoprolol in the treatment of acute coronary syndrome. *RMJ*. 2008;16:1054. (in Russian)].
5. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Министерство здравоохранения РФ. 2020. [Электронный ресурс] URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf. [Clinical recommendations. Stable ischemic heart disease. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. [Electronic resource] URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf. (in Russian)].
6. Лямина Н.П., Лямина С.В. Метопролол — обоснованный выбор в терапии кардиологического больного. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(4):385–390. [Lyamina N.P., Lyamina S.V. Metoprolol — a reasonable choice in the therapy of a cardiological patient. *Arterial hypertension*. 2008;14(4):385–390. (in Russian)].
7. Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):383–394. [Tarasova O.S., Gainullina D.K. Rho-kinase as a key participant in the regulation of vascular tone in normal and vascular disorders. *Arterial hypertension*. 2017;23(5):383–394. (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-383-394.
8. Федеральное руководство по использованию и безопасности различных лекарственных форм метопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2016;19:1271–1275. [Federal guidelines for the use and safety of various dosage forms of metoprolol in the treatment of cardiovascular diseases. *RMJ*. 2016;19:1271–1275. (in Russian)].
9. Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Щикота А.М., Задонченко В.С., Терпигорев С.А., Кабанова Т.Г. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных лекарственных форм метопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2016;19:1271–1275. [Shekhyan G.G., Yalymov A.A., Shchikota A.M., Zadionchenko V.S., Terpigorev S.A., Kabanova T.G. Comparative analysis of the effectiveness and safety of various dosage forms of metoprolol in the treatment of cardiovascular diseases. 2016;19:1271–1275. (in Russian)].
10. Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C. et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur. Heart J.* 2017;38:2565–2568. DOI:10.1093/eurheartj/ehv351.
11. Shimokawa H., Satoh K. 2015 ATVБ Plenary Lecture: translational research on rho-kinase in cardiovascular medicine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35(8):1756–69. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305353.
12. Lubsen J., Tijssen J.G.P. Efficacy of Nifedipine and Metoprolol in the Early Treatment of Unstable Angina in the Coronary Care Unit: Findings from the Holland Interuniversity Nifedipine–Metoprolol Trial (HINT). *Br. Heart J.* 1986;56:400–13.
13. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J. et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;2:823827.