

Сравнително проучване върху ефекта на две форми метопролол върху общия исхемичен товар

Д-р В. Бонгерс, г-р Г. Сабин

Клиника по кардиология и ангиология, Болница "Елизабет", Есен, Германия

Цел: Да се сравни ефекта на две форми метопролол с угължено освобождаване – метопролол сулцинат с контролирано освобождаване с кинетика от нулев порядък (M CR/Zok) и конвенционален метопролол тартарат с угължено освобождаване (M ret.) – върху общия исхемичен товар при пациенти със стабилна стенокардия. **Резултати:** M CR Zok и M ret. водят до значителна редукция на средния брой исхемични епизоди за 24 часа. По време на терапията с плацебо, M CR/Zok и M ret. средната обща продължителност на исхемията е съответно 39.12, 2.58 и 4.42 минути, а максималната продължителност на стенокардните пристъпи – съответно 7.5, 1.0 и 1.0 минути. Броят на стенокардните пристъпи за 30 дни намалява значително по време на лечението с метопролол. Отчита се и намаляване на дозите кратковъдиращ нитрат. Двата медикамента водят до понижаване на пулсовата честота от 80.0 до съответно 69.0 и 72.0 удара в минута. За всички посочени показатели разликата в сравнение с плацебо достига статистическа значимост ($p < 0.001$). Не се отчита статистически значима разлика между ефектите на двете форми метопролол, с изключение на ефекта върху сърдечната честота. Странични ефекти от лечението са наблюдавани при 19 пациенти по време на плацебо-фазата, при 24 при прием на M CR/Zok и при 30 при лечение с M ret. **Заключение:** Данните от нашето проучване показват, че M CR/Zok 95 мг дневно и M ret. 200 мг дневно имат съпоставим ефект върху общия исхемичен товар при пациенти със стабилна стенокардия. M CR/Zok показва тенденция към по-добра поносимост.

Исхемичната болест на сърцето се представя с различни клинични симптоми, някои от които са маркери за повишен риск от коронарен инцидент. Един от тези индикатори, дори

и при бессимптомни пациенти, е появата на епизоди на "тиха" исхемия. По литературни данни подобни епизоди се наблюдават при 35-80% от пациентите с хронична стабилна ангина, при 20-40% от болните след миокарден инфаркт и при 16% от тези с друга съдова болест. Епизодите на тиха исхемия могат да се документират с помощта на продължителен амбулаторен ЕКГ-запис.

Медикаментите за лечение на клинично проявените форми на исхемична болест на сърцето би трябвало да повлияват и тихата миокардна исхемия. Проучванията показват, че метопролол намалява общия исхемичен товар, т.е. намалява както клинично проявената, така и тихата миокардна исхемия.

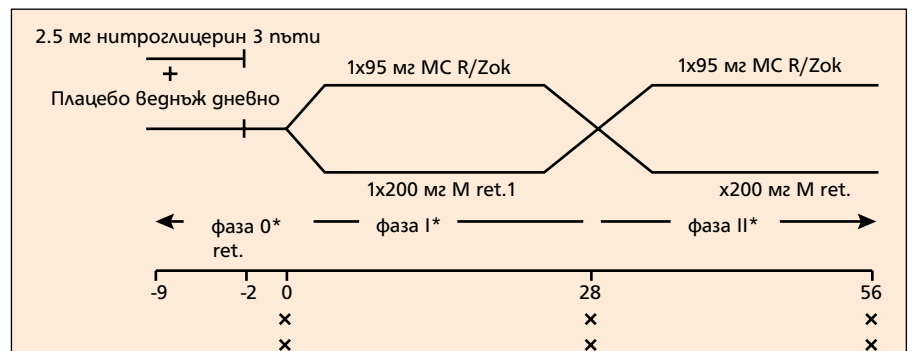
Първите препарати, съдържащи 200 мг ретарген метопролол – метопролол тартарат, са насочени към осигуряване на по-добро сътрудничество от страна на пациента. Тази форма на метопролол осигурява 24-часова протекция и поради то-

ва позволява еднократен дневен прием. Синтезираният по-късно метопролол сулцинат с продължително освобождаване с кинетика от нулев порядък (M CR/Zok) оптимизира съотношението време-ефект и позволява еднократен дневен прием на 95 мг активна субстанция, осигуряваща 24-часова ефективна бета-блокада с намаляване на сърдечната честота при физически усилия и дълготраен антиангинозен ефект. Двете форми на метопролол са еквивалентни (в дозово съотношение 1:2) при пациенти с артериална хипертония. В проучването се изследва ефекта на тези две форми на метопролол върху ST-промените от 24-часов амбулаторен електрокардиографски (ЕКГ) запис при пациенти с исхемична болест на сърцето.

Методу

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО (фиг.1)

След плацебо-фазата и през последния ден на периода на активно лечение при всички паци-



Фиг. 1. Дизайн на проучването. Денонощен 24-часов ЕКГ-запис. Ангинозни пристъпи + прием на нитрати (дневник)

енти е направен 24-часов амбулаторен ЕКГ-запис. Отчитани са и страничните ефекти от лечението. Основната променлива за оценка на ефективността на лечението е броя ST-депресии в 24-часовия ЕКГ-запис.

ПАЦИЕНТИ

Критерии за Включване: мъже и жени на възраст 18-70 г. с диагностицирана поне преди 3 месеца стабилна стенокардия при физическо усилие (по анамнестични данни и според стрес-тест или 24-часов ЕКГ-запис през последните 12 седмици) и поне 6 епизода на сигнификантна ST-депресия при 24-часов ЕКГ-запис в края на фаза 0 без прием на антиишемични средства.

Резултати

ИЗСЛЕДВАНА ПОПУЛАЦИЯ

Скринирани бяха общо 74 пациенти, 22 от които бяха изключени от изследването още преди фаза I главно поради това, че не отговарят на критериите за включване – липса на “поне 6 епизода на депресия на ST-сегмента”. Така в проучването бяха включени общо 52 пациенти (50% мъже) на средна възраст 61.7 г. (45 – 70 г.). Двама пациенти бяха оттеглени от изследването поради поява на странични ефекти от лечението, като единият пациент се отказа сам от участие в проучването.

В проучването на безопасността на медикамента бяха включени всичките 52 пациенти. Ишемичните промени в 24-часов ЕКГ-запис бяха изследвани при 51 пациенти.

АНАЛИЗ НА ST-СЕГМЕНТА

Продължителността на ЕКГ-записа при изследваните пациенти беше между 937 и 1425 минути и беше стандартизирана за 24-часов интервал от време с оглед сравнимост на данните.

Средният брой валидни ST-депресии за 24 часа е 19.5 в плацебо-периода, 2.07 за M CR/Zok и 3.74 за M ret. Разликата между

плацебо-фазата и терапевтичните фази достига статистическа значимост и за двата медикамента ($p < 0.01$).

Разликата в честотата на поява на ST-депресии за двата медикамента е малка. Мултивариантният анализ не показва наличие на статистически значима разлика.

При 19 пациенти на M CR/Zok и при 17 на M ret. постигнахме пълно потискане на появата на значими ишемични епизоди.

Максималната стойност на ST-депресия, общата продължителност на всички ишемични епизоди и максималната продължителност на единичен ишемичен епизод на депресия на ST-сегмента бяха значително по-малки в терапевтичната фаза от тези в плацебо-фазата ($p < 0.001$), като не отчетохме значими разлики в стойностите на посочените показатели за M CR/Zok и M ret (фиг. 1).

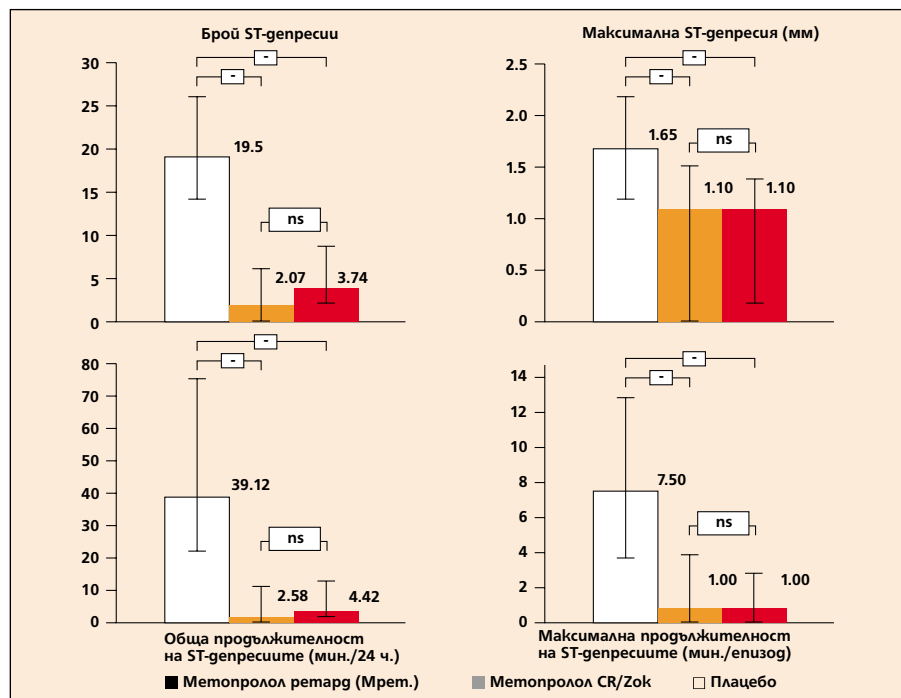
АРТЕРИАЛНО НАЛЯГАНЕ И СЪРДЕЧНА ЧЕСТОТА

Средната сърдечна честота според 24-часовия ЕКГ-запис

показа значително по-изразено спадане за M CR/Zok, отколкото за M ret. ($p=0.048$). Систолното артериално налягане показва спадане от 153.0 mm Hg за плацебо до съответно 142.0 и 142.5 mm Hg (медиана) за M CR/Zok и M ret. Средното диастолно налягане спадна от 91 mm Hg за плацебо до 84 mm Hg за двете терапевтични групи. За разлика от сърдечната честота, стойностите на артериалното налягане не показват статистически значима разлика в двете терапевтични групи.

КЛИНИЧНИ БЕЛЕЗИ ЗА ИСХЕМИЯ

Средната честота на ишемичните атаки, стандартизирана за 30-дневен период е значително по-голяма за плацебо-фазата, отколкото за M CR/Zok и M ret. ($p < 0.001$), а консумацията на бързо действащ нитрат за плацебо-периода е значително по-висока ($p < 0.001$). Не се доказва статистически значима разлика между двете форми на метопролол.



Фиг. 1. Параметри на ST-сегмента (медиана/интраквартилна вариация) по време на плацебо-фазата и след 4-седмично лечение с M CR/Zok 95 мг дневно и M ret. 200 мг дневно ($n = 51$). M CR/Zok = метопролол сукцинат с контролирано освобождаване с кинетика от нулев порядък; M ret. = конвенционален метопролол тартарат с продължително освобождаване. * $p < 0.0001$.

ПОНОСИМОСТ

Броят на пациентите, съобщили за нежелани реакции по време на приема на метопролол, е по-нисък за М CR/Zok групата, отколкото за М ret. [съответно 24 (46.1%) и 30 (57.7%)], но разликата не достига статистическа значимост ($p = 0.083$).

Обсъждане

Целта на проучването е била да се оцени относителната ефективност на М CR/Zok 95 мг дневно и М ret. 200 мг дневно при пациенти с данни за ST-депресия с помощта на 24-часово амбулаторно ЕКГ-мониторинг при неконтролираните условия на реалния живот. При лечение и с двете изследвани форми на метопролол е отчетено статистически значимо спадане на честотата на исхемичните епизоди в сравнение с плацебо, но не се доказва значима разлика в ефекта на двата изследвани медикамента. Честотата на епизодите на ST-депресия при изследваните пациенти е значително по-висока от съобщаваната в литературата, което вероятно е свързано с един от критериите за включване – над 6 епизода на ST-депресия за 24 часа. След лечение както с М CR/Zok, така и с М ret. е отчетена редукция на общата продължителност на исхемичните епизоди, трайността на всеки епизод и величината на максималната ST-депресия в сравнение с плацебо.

И за двете форми на метопролол с удължено освобождаване е отчетена еднаква терапевтична ефективност, въпреки наличието на дозово съотношение 1 : 2. Анализът на кумулативните данни сочи наличието на асимптомна загуба на пропорционалността доза-ефект при високи нива на метопролол, като терапевтичната доза се равнява приблизително на 30-90% от тази, необходима за

максималния възможен ефект от медикамента. М CR/Zok има профил концентрация-време близък до линейния, като терапевтичната плазмена концентрация се поддържа в продължение на около 18 часа. Високите първоначални плазмени нива при лечение с конвенционален метопролол нямат по-висок терапевтичен ефект, тъй като имат нелинеен фармакокинетичен модел и концентрацията спада значително по-бързо до субтерапевтични нива, което сочи, че М ret. може да не се подчинява на идеалния принцип на ретардацията. Тези факти обясняват съпоставимата ефективност на М CR/Zok 95 мг и М ret. 200 мг в проучването. Дългият период на полуживот на метопролол (3-4 часа) и приложението на форми с удължено освобождаване позволяват енократен дневен прием.

Не са наблюдавани клинично значими разлики между двете изследвани форми на метопролол с удължено освобождаване по отношение на техния брадикарген и хипотензивен ефект – двете основни детерминанти на намаляване на кислородната консумация при лечение с бета-блокери. Едно проучване при 64 пациенти с артериална хипертония показва, че монотерапията с М CR/Zok 50 мг има същият хипотензивен ефект като 100 мг конвенционален метопролол. Според друго изследване върху 102 пациенти М CR/Zok 100 мг дневно има съпоставим хипотензивен ефект с конвенционален метопролол 200 мг както по време на покой, така и при велоергометрия.

В проучването е отчетено статистически значимо намаляване на клинично проявената исхемия при лечение с М CR/Zok или М ret. в сравнение с плацебо – намаляване на броя ангинозни пристъпи и на консумацията на бързо действащ нитрат.

И двете форми на метопролол с удължено освобождаване водят до статистически значимо увеличаване на вариабилитета на сърдечната честота (ВСЧ) в сравнение с плацебо. При пациентите с исхемична болест на сърцето спадането на ВСЧ корелира с увеличаване на смъртността.

Проучването демонстрира изчезване на епизодите на сигнификантна ST-депресия при 19/51 пациенти на М CR/Zok и при 17/51 на М ret. Не е ясно обаче дали този феномен е свързан с подобряване на прогнозата.

Наблюдава се тенденция към по-добра поносимост (по-малък брой пациенти с нежелани ефекти от лечението) за М CR/Zok в сравнение с М ret., което вероятно е свързано с по-благоприятния фармакокинетичен профил на М CR/Zok.

Заклучение

При пациентни със стабилна стенокардия антиисхемичното лечение с метопролол сукцинат 95 мг един път на ден по формата на монотерапия води до значително намаляване на общия исхемичен товар (клинично проявена стенокардия и тиха исхемия) и артериалното налягане, като ефектът е съпоставим с този на метопролол тартарат 200 мг един път на ден. От особено значение за поддържане на дълготрайния кардиопротективен ефект от терапията с метопролол е сътрудничеството на пациента. Еднаквата ефективност на двете ретардни форми на метопролол при дозово съотношение 1 : 2 и по-добра поносимост за М CR/Zok правят този препарат една добра алтернатива за дълготрайно лечение при пациенти с исхемична болест на сърцето.

Реферирано по: Clin Drug Invest 1999 Feb;17(2):103-110